



Genetische Disposition und medizinische Behandlung

Zur Person
PD Dr. rer. pol. Markus Längen

ist kommissarischer Leiter des Instituts für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln. Seine aktuellen Forschungsschwerpunkte sind u.a. die Steuerung von Gesundheitssystemen, Finanzierungssysteme im Gesundheitswesen sowie Verteilungsfragen und Ungleichheiten der Versorgung.

PD Dr. rer. pol. Markus
 Längen, Sebastian
 Schleidgen

29.5.2013

Sebastian Schleidgen

ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Ethik, Theorie und Geschichte der Medizin an der LMU München. BMBF-Projekt: Individualisierte Gesundheitsversorgung: Ethische, ökonomische und rechtliche Implikationen für das deutsche Gesundheitswesen. Teilprojekt A: Ethische Implikationen

Die Forschung verrät immer mehr über die genetische Disposition des Menschen. Das weckt Hoffnungen auf eine Medizin, die besser auf den Einzelfall ausgerichtet ist. Sind diese Hoffnungen berechtigt? Und welche Chancen und Risiken bergen solche Erkenntnisse?

Im letzten Jahrzehnt nehmen Meldungen über Fortschritte in der Erforschung der genetischen Disposition von Menschen stetig zu. Verbunden damit ist die Hoffnung, eine stärker individualisierte Medizin entwickeln zu können, die es ermöglicht, individuelle Erkrankungsrisiken durch Tests auf genetische Mutationen zu bestimmen und ggf. entsprechende präventive Maßnahmen zu ergreifen. Darüber hinaus erhofft man sich Möglichkeiten einer besseren diagnostischen und prognostischen Beurteilung von Erkrankungen und ihren Verläufen, was in frühere und verbesserte therapeutische Interventionen münden könnte. Und schließlich rechnet man mit der Entwicklung effektiverer und sicherer Behandlungsstrategien durch das stetig steigende Wissen über individuelle Determinanten von Krankheiten sowie erwünschte und unerwünschte Wirkungen therapeutischer Maßnahmen. Die genetische Disposition eines Menschen wird also nicht nur als Maßstab prognostischer und präventiver Maßnahmen angesehen, sondern vielmehr auch als Grundlage einer verbesserten Diagnostik und Therapie.

Inwieweit diese Hoffnungen realistisch sind, bleibt allerdings umstritten. Zwar lassen sich tatsächlich einige Erfolge vorweisen, etwa die Möglichkeit, das Brust- und Eierstockkrebsrisiko bei Frauen durch einen Test auf Mutationen des sogenannten BRCA-1- bzw. BRCA-2-Gens zu bestimmen. Wird ein erhöhtes Risiko festgestellt, können entsprechende primär- (vorbeugende Brust- bzw. Eierstock- und Eileiterentfernung) und sekundärpräventive (Magnetresonanzbildgebung) Maßnahmen durchgeführt werden, um die Krebserkrankung zu verhindern bzw. früher erkennen und mit größerer Aussicht auf Erfolg behandeln zu können. Weitere Beispiele für Erkrankungen, bei denen eine genetische Disposition abgeleitet und entsprechende prognostische Tests entwickelt werden konnten, sind die Alzheimer-Demenz oder das hereditäre, non-polypöse Dickdarmkarzinom (HNPCC). Das wohl bekannteste Beispiel im Therapiekontext ist der Test auf HER2/neu-Überexpression im Tumorgewebe von Brustkrebspatientinnen, der Aussagen über die Wirksamkeitswahrscheinlichkeit des Stoffes Trastuzumab ermöglicht und, sofern ein bestimmtes Expressionsniveau festgestellt wurde, seine Anwendung indiziert, die wiederum das Gesamt- und progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigerem HER2/neu-Expressionsniveau signifikant erhöht.

Trotz solcher Erfolge muss allerdings konstatiert werden, dass sich die individualisierte Prognostik, Diagnostik, Prävention und Therapie in einem sehr frühen Entwicklungsstadium befinden. Von einer breiten Anwendung kann bislang nicht gesprochen werden: So sind aktuell in Deutschland 29 Medikamente für die individualisierte Therapie zugelassen, d.h., ihre Anwendung ist an vorgängige Tests auf Nebenwirkungen bzw. Wirksamkeit gebunden (s. Tabelle). Zahlen für individualisierte Präventionsmaßnahmen existieren nicht.

Anwendungsgebiet	Anzahl Arzneimittel	Test auf Wirksamkeit (Anzahl)	Test auf Nebenwirkungen (Anzahl)
Onkologie/Hämatologie	22	21	1
HIV/AIDS	2	1	1
Mukoviszidose	1	1	-
Multiple Sklerose	1	-	1
Epilepsie	2	-	2

Immunsuppression	1	-	1
------------------	---	---	---

Tabelle: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die individualisierte Therapie, www.vfa.de/personalisiert

Zudem sind die individualisierte Prognose, Prävention, Diagnose und Therapie mit einer Reihe von Problemen verbunden, die ihren flächendeckenden Einsatz in naher Zukunft unwahrscheinlich machen.

In einer Artikelreihe im Journal of the American Medical Association (JAMA) wird anschaulich beschrieben, wie ein Patient unter Hinzuziehung genetischer Informationen behandelt, beziehungsweise beraten werden kann. Exemplarisch wird der fiktive Fall eines 55-jährigen Mannes betrachtet, der besorgt über sein Risiko ist, Alzheimer zu entwickeln. Sein Großvater und auch sein Vater litten in vergleichsweise jungen Jahren an der Erkrankung, er selbst raucht seit seinem 20. Lebensjahr und nimmt seit seinem 50. Lebensjahr Medikamente zur Senkung des Blutdrucks. Aus der Presse hat er erfahren, dass es einen genetischen Test gibt, der ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Alzheimererkrankung offenlegen kann.

Der behandelnde Arzt steht bei einem solchen Patientenwunsch vor einer erheblichen Herausforderung. Allein die Anzahl wissenschaftlicher Beiträge zum Zusammenhang von Alzheimer, genetischer Disposition und Umweltfaktoren beträgt über 1000 und wächst rasant. Wäre eine belastbare Studienlage feststellbar (wie etwa im Falle der äußerst seltenen familiären Form der Alzheimer-Demenz), könnte der Arzt den Patienten bezüglich seiner Disposition gründlicher beraten und womöglich präventive oder therapeutische Maßnahmen einleiten. Dies ist jedoch häufig nicht der Fall; in Konsequenz hat die Kenntnis einer genetischen Disposition oftmals keinerlei Auswirkungen auf präventive oder therapeutische Entscheidungen. Dies hat im Wesentlichen drei Ursachen: Erstens kann die genetische Disposition selbst unauffällig sein. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass das Wissen über den Zusammenhang von genetischer Ausstattung und Erkrankung meist aus Bevölkerungsstudien gewonnen wird, bei denen nach statistischen Zusammenhängen gesucht wird. Da die molekularen Ursachen für Erkrankungen häufig jedoch sehr komplex sind, müssen genetische Erklärungsansätze für Erkrankungen grundsätzlich vorsichtig interpretiert werden. Darüber hinaus gibt es neben der genetischen Disposition fast immer auch weitere Ursachen für eine Erkrankung. So kann Alkoholkonsum das Risiko einer Alzheimererkrankung verändern. Wird dieser nicht berücksichtigt, besteht die Gefahr, die genetische Ausstattung als Ursache für eine Alzheimererkrankung zu identifizieren, obwohl tatsächlich das Konsumverhalten ursächlich ist. Um also einen Wert für medizinische Beratungen und Entscheidungen zu haben, müssen genetische Tests auf Erkrankungsrisiken zu einem wesentlichen Informationsgewinn gegenüber bereits bekannten Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Familiengeschichte bezüglich einer Erkrankung oder Lebensstil (zu nennen sind hier Rauchen, Bewegung, Ernährung und Übergewicht) führen, die bereits heute verlässliche Risikoschätzungen für wichtige Erkrankungen zulassen. Dies ist bislang aber nur für wenige Ausnahmen der Fall, etwa die genannten Tests auf das individuelle Brust- und Eierstockkrebsrisiko.

Zweitens kann zwar die Disposition für eine Erkrankung vorliegen, die Zunahme des Erkrankungsrisikos aber sehr gering sein. In der Regel führt eine Krankheitsveranlagung maximal zu einer Verdoppelung des Risikos, auch tatsächlich zu erkranken. Eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos mag zunächst erheblich erscheinen, jedoch hängt diese Risikozunahme vom Grundrisiko in der Bevölkerung ab. Liegt das Grundrisiko für eine Erkrankung beispielsweise bei 0,2% in der Gesamtbevölkerung, steigt es demnach durch die genetische Disposition selbst bei einer Verdoppelung auf maximal 0,4% an. Damit aber können angemessene Präventions- und Therapieentscheidungen kaum begründet werden.

Der dritte und häufigste Grund besteht darin, dass keine Präventions- oder Therapiemöglichkeiten bestehen. So können einerseits Erkrankungen prognostiziert werden, für die keine primärpräventiven Maßnahmen existieren, etwa im Falle einer Disposition für HNPCC oder die Alzheimer-Demenz. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass die Kenntnis einer genetischen Disposition keine Änderung sekundärpräventiver Maßnahmen bewirkt. Wird etwa ein genetisch erhöhtes Risiko für eine Alzheimererkrankung festgestellt, führt dies zur auch sonst üblichen Empfehlung eines angemessenen Lebensstils (angemessene Ernährung, Verzicht auf Alkohol etc.). Es kann daher wichtiger sein, sich bestimmter Risikofaktoren zu entledigen, als die eigene genetische Disposition zu kennen. Zwar wird häufig argumentiert, dass die Feststellung eines erhöhten Erkrankungsrisikos auch die Bereitschaft zu einem Lebensstilwandel erhöht. Dies ist jedoch umstritten und bislang nicht belegt. Könnte dies belegt werden, läge allerdings auch die Vermutung nahe, dass die Feststellung eines verminderten Risikos zu Sorglosigkeit und damit einhergehend zur Vernachlässigung eines präventiven Lebensstiles führen könnte.

Über diese biomedizinischen und wissenschaftlichen Probleme hinaus hat die individualisierte Prognostik und Prävention allerdings auch gesundheitspolitische und ökonomische Implikationen, die es zu berücksichtigen gilt: Derzeit sind nur wenige Krankheiten überhaupt mit einer genetischen Disposition in Verbindung gebracht worden. In Konsequenz ist auch der Beitrag genetischer Tests zur frühzeitigen Erkennung der Morbiditätslast eines Menschen noch sehr begrenzt. Konzentrieren sich Präventionsanstrengungen auf Erkrankungen mit feststellbarer genetischer Disposition, besteht folglich die Gefahr, weitaus bedrohlichere Erkrankungen mit generell höherem Erkrankungsrisiko zu vernachlässigen.

Daneben darf nicht übersehen werden, dass die Feststellung der genetischen Disposition selbst Ressourcen benötigt, die für andere Behandlungen nicht mehr zur Verfügung stehen. Sollten die Krankenversicherungen für solche Tests aufkommen, müssen konsequenterweise andere Leistungen eingeschränkt werden. Angesichts der derzeitigen Unsicherheit der Aussagekraft genetischer Dispositionen auf Erkrankungen ist eine generelle Entscheidung über die Wirtschaftlichkeit solcher Tests allerdings kaum möglich. In der Folge werden die Tests zumeist außerhalb der Erstattung der Krankenversicherung durchgeführt und bezahlt.

Auch mit Blick auf die individualisierte Diagnostik und Therapie bleiben biomedizinische, wissenschaftliche, gesundheitspolitische und ökonomische Fragen offen. So belegt eine 2012 im New England Journal of Medicine publizierte Untersuchung eine signifikante genetische Heterogenität in Nierenkarzinomen: Die Autoren weisen in ein- und demselben Tumor genetische Profile sowohl mit günstiger als auch mit ungünstiger Therapieprognose nach. Für den Ansatz der individualisierten Therapie hat dies nicht zu unterschätzende Konsequenzen: Werden prognostische Aussagen auf der Grundlage einer einzelnen Tumorbioptie getroffen – wie dies der gängigen Praxis entspricht –, ist nicht gewährleistet, dass diese auf den gesamten Tumor zutreffen. Damit ist auch der Erfolg der avisierten Intervention in Frage gestellt. Hinzu kommt, dass die Autoren eine erhebliche Dynamik im genetischen Profil eines Tumors nachweisen konnten, was individualisierte Strategien der Tumorbehandlung weiter erschwert.

Diese biomedizinischen Herausforderungen müssen angegangen werden, um erfolgreiche, auf der genetischen Disposition basierende individualisierte Therapiestrategien überhaupt zur Anwendung bringen zu können.

Im Kontext der Allokation von Forschungsressourcen in die individualisierte Diagnostik und Therapie ist darüber hinaus zu klären, ob die hohen öffentlichen und privatwirtschaftlichen Investitionen den richtigen Prioritäten folgen, d.h., ob die Entwicklung individualisierter Strategien an den prioritären Gesundheitsbedürfnissen einer alternden Bevölkerung orientiert ist. Hier wäre zu prüfen, ob Investitionen in andere Methoden der Gesundheitsförderung und Krankheitsbehandlung einen höheren Zugewinn an Gesundheit zur Folge hätten. In diesem Zusammenhang ist auch das Risiko zu berücksichtigen, die Erforschung von Patientensubgruppen zu vernachlässigen, für die (bislang) keine wirksamen individualisierten Therapeutika gefunden werden konnten.

Im Zusammenhang der Ressourcenallokation innerhalb der individualisierten Diagnostik und Therapie ist zu prüfen, ob primär von ökonomischen Interessen getriebene privatwirtschaftliche Investitionen in lohnenswerte Bereiche – etwa die Onkologie – zur Vernachlässigung von Patienten-Populationen mit seltenen Erkrankungen führen. Denkbar ist auch, dass derzeit schon benachteiligte Subpopulationen (mit seltenen Erkrankungen) weiter vernachlässigt werden, da sie keinen profitablen Anwendungsbereich bieten.

Für die Beantwortung der Frage nach einer gerechten Verteilung von individualisierten Diagnostika und Therapeutika ist es in erster Linie entscheidend, ob die Gesundheitsversorgung durch ihren flächendeckenden Einsatz grundsätzlich günstiger oder teurer würde. Dem optimistischen Szenario von Kosteneinsparungen durch gezieltere Therapien mit einer höheren Effektivität und weniger Nebenwirkungen steht ein pessimistisches Szenario gegenüber, nach dem Kostensteigerungen durch den Einsatz zusätzlicher Diagnostika sowie der teuren Entwicklung und Produktion von hochspezialisierten Therapien für kleine Patientengruppen zu erwarten sind. Das pessimistische Szenario könnte in einem eingeschränkten Zugang für weniger zahlungskräftige oder schlechter versicherte Patienten resultieren. Dies würde neue gesundheitliche Ungleichheiten schaffen oder bestehende verstärken. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Kosten-Nutzen-Verhältnisse verschiedener individualisierter Behandlungsstrategien stark divergieren. Vor diesem Hintergrund scheint nicht die Frage entscheidend, ob individualisierte Gesundheitsversorgung als solche günstiger oder teurer wird, sondern vielmehr, wie eine spezifische Anwendung so gestaltet werden kann, dass sie zu einem akzeptablen Kosten-Nutzen-Verhältnis führt.

Literatur

Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A et al. How to use an article about genetic association: C: What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 2009;301(3):304-308.

Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A et al. How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study valid? JAMA 2009;301(2):191-197.

Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. JAMA 2009;301(1):74-81.

Burke W, Psaty BM. Personalized medicine in the era of genomics. JAMA 2007;298(14):1682-1684.

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. New Engl J Med 2012;366:883-892.

Hüsing B, Hartig J, Bührlen B et al. Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. TAB beim Bundestag, Berlin 2008.

Rosenberg RN, Stüve O, Eagar T. 200 years after Darwin. JAMA 2009;301(6):660-662.

Wong WB, Carlson JJ, Thariani R et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenomics. A Critical and Systematic Review. Pharmacoeconomics 2010;28:1001-1013.



Dieser Text ist unter der Creative Commons Lizenz veröffentlicht. by-nc-nd/3.0/
Urheberrechtliche Angaben zu Bildern / Grafiken / Videos finden sich direkt bei den
Abbildungen.