

# Stellungnahme zur genetischen Diagnostik auf Dispositionsfaktoren für multifaktoriell bedingte Erkrankungen und Entwicklungsstörungen sowie Medikamentenreaktionen

Deutsche Gesellschaft  
für Humangenetik e.V.

## 1. Einleitung

Vor dem Einzug molekulargenetisch-diagnostischer Methoden in die Medizin beruhte die Stellung individueller Prognosen weitgehend auf Informationen aus der Eigen- und Familienanamnese sowie auf dem körperlichen Befund, den Ergebnissen biochemischer oder feingeweblicher Untersuchungen und auf den Ergebnissen von bildgebenden Verfahren. Die Entdeckung von Genen und krankheitsverursachenden Mutationen hat in den vergangenen Jahren für eine wachsende Anzahl monogen erblicher Erkrankungen die Möglichkeit einer prädiktiven genetischen Diagnostik eröffnet. Für manche dominant erbliche Erkrankungen mit voller Penetranz ist hierüber eine sichere und genaue Vorhersage über das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten in späteren Lebensjahren möglich geworden. Bei einem erhöhten Risiko für bislang nicht verhinderbare und nicht behandelbare Erkrankungen wie z. B. die Huntington Krankheit kann diese Information im Rahmen der individuellen Lebens- und Familienplanung genutzt werden. Für andere dominant erbliche Erkrankungen mit nicht vollständiger, aber hoher Penetranz kann die prädiktive Gendiagnostik zu einer wesentlichen Änderung der Aussage über die individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit führen. Dies gilt für manche familiäre Krebserkrankungen (wie z. B. den familiären Brust- oder Darmkrebs), bei denen die Ergebnisse prädiktiver genetischer Diagnostik für die Planung individueller Vorsorgeuntersuchungen oder vorsorglicher Be-

handlungsmaßnahmen genutzt werden können.

Für andere häufige Genvarianten (Polymorphismen) ohne alleinige krankheitsverursachende Bedeutung konnte gezeigt werden, dass sie überzufällig häufig bei Personen mit bestimmten häufigen Erkrankungen oder Symptomen beobachtet werden (d. h. mit diesen Erkrankungen oder Symptomen assoziiert sind), für welche eine multifaktorielle Ursache, d. h. das Zusammenwirken von mehreren Genen und äußeren Faktoren angenommen wird. Auf der Basis des Vergleichs der Häufigkeit solcher Genvarianten bei betroffenen und nicht-betroffenen Personen können Informationen zur Aussagekraft bestimmter Genvarianten als Einzelparаметer, aber auch zur Aussagekraft der Kombination mehrerer solcher Parameter (sog. Multiparametertest) gewonnen werden. Je nach verwendeten Parametern erlauben diese Daten im individuellen Fall eine Modifikation der Aussage über das jeweils in Frage stehende individuelle Erkrankungsrisiko (Risikomodifikation). Ein typisches Beispiel ist die Assoziation des HLA-Allels B27 mit der Bechterew Krankheit, welches schon vor der molekulargenetischen Ära serologisch diagnostiziert werden konnte. Während bei Untersuchungen im Rahmen monogen erblicher Erkrankungen die Aussagekraft prädiktiver Gentests im Einzelfall (der sog. prädiktive Wert) wenn nicht immer bei 100%, so doch in der Regel in der Größenordnung von 50% – 100% liegt, wird bei der Untersuchung

krankheitsassoziierter Genvarianten (Polymorphismen) nur in seltenen Fällen ein prädiktiver Wert von wenigen Prozent überschritten. Der Grund hierfür liegt darin, dass bei multifaktoriellen Erkrankungen das Krankheitsgeschehen durch Umwelteinflüsse und eine große Anzahl genetischer Faktoren beeinflusst wird, von denen jeder für sich nur einen geringen Beitrag liefert. Bei Bluthochdruck sind bisher bereits mehrere hundert solcher Faktoren bekannt. Bei dem Zusammenspiel einzelner Gene ist zudem unklar, ob es sich um additive, multiplikative oder epistatische Wirkungen handelt. Selbst wenn man alle genetischen Risikofaktoren bestimmen könnte, wäre die individuelle Vorhersagbarkeit klein, wie aus den mäßigen Konkordanzraten eineiiger Zwillinge mit identischer Genausstattung gut bekannt ist.

Während es sich bei der Gendiagnostik für monogene Krankheiten um eine inzwischen für viele Erkrankungen medizinisch indizierte und nachweisbar präventiv und therapeutisch nutzbare diagnostische Maßnahme handelt, ist die individuelle Diagnostik von krankheitsassozierten Genvarianten (Polymorphismen) allenfalls eine Untersuchung auf Dispositionsfaktoren mit dem Ergebnis einer Risikomodifikation von oft fraglichem Nutzen. Deshalb ist die qualitative und quantitative Wertigkeit dieser Art von Diagnostik nicht nur für den Einzelfall, sondern auch im Hinblick auf eine breitere Anwendung für häufige Krankheiten oder im Sinne eines Be-

völkerungsscreenings sorgfältig zu prüfen.

In den vergangenen Jahren ist eine schnell wachsende Zahl von Genvarianten bekannt geworden, denen eine Bedeutung als individuelle Dispositionsfaktoren für sogenannte „Volkskrankheiten“ oder für pharmakogenetische Reaktionsweisen auf Medikamente und andere exogene Einwirkungen zugeschrieben wird (Schulz et al. 2002). Derartige Genvarianten unterscheiden sich von den für monogene Erbkrankheiten verantwortlichen Genmutationen in zwei für ihre individual- und bevölkerungsmedizinische Beurteilung bedeutsamen Aspekten: Erstens bedeutet das Vorliegen eines bestimmten Genotyps nicht, dass sich der assoziierte Phänotyp mit hoher Wahrscheinlichkeit manifestieren wird. Zweitens kommen solche Varianten in der Allgemeinbevölkerung häufig vor. Angesichts ihrer komplexen Interaktion mit wahrscheinlich sehr vielen anderen genetischen und nicht-genetischen Faktoren ist die individuelle gesundheitliche Bedeutung von Genvarianten für die untersuchte Person und damit auch die individuelle Wirksamkeit eventueller, auf den Genotyp bezogener präventiver Maßnahmen (Haga et al. 2003) nur schwer bestimmbar. Viele der bislang veröffentlichten Assoziationen bestimmter Polymorphismen mit unterschiedlichen Krankheiten konnten in Folgestudien nicht reproduziert werden, und es fehlen prospektive Studien, die den Nutzen einer Untersuchung für die getestete Person belegen.

Auf der Grundlage des gegenwärtigen Kenntnisstands ist es deshalb für nur sehr wenige Genvarianten absehbar, dass sie in nächster Zeit in ihrer prädiktiven Wertigkeit und in den hieraus ableitbaren therapeutischen und präventiven Optionen wissenschaftlich in einer Weise validiert werden, dass eine entsprechende Diagnostik in Zukunft in die medizinische Versorgung eingehen könnte. Dennoch werden derartige Diagnoseverfahren in zunehmendem Maße, nicht zuletzt über das Internet, sowohl von ärztlich geleiteten Praxen und Instituten, als auch von nicht ärztlich geleiteten Einrichtungen angeboten. Dabei werden

die für die medizinisch-genetische Diagnostik geltenden Qualitätsstandards oft in eklatanter Weise missachtet. Eine solche Verbreitung und Anwendung genetischer „Dispositionstests“ oder „Risikoprofile“ lässt elementare Grundsätze wie Validierung, Qualitätssicherung und Kosteneffizienz vermissen. Sie missachtet darüber hinaus wesentliche Aspekte des Patientenschutzes wie angemessene Aufklärung und individuelle Befundinterpretation. Diese Entwicklung wird von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. mit großer Sorge beobachtet. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. möchte ihre Verantwortung als unmittelbar betroffene wissenschaftliche Fachgesellschaft wahrnehmen, indem sie mit Nachdruck auf diesen Missstand hinweist und vor einer unkontrollierten Weiterentwicklung warnt. Einer solchen ausufernden Weiterentwicklung ist nur dadurch vorzubeugen, dass eine einheitliche Regelung der Zulassung der Diagnostik von Genvarianten nach wissenschaftlich anerkannten Kriterien erfolgt. Im Folgenden möchten wir die Kriterien darlegen, die als unabdingbare Voraussetzung für eine Implementierung der Diagnostik von Genvarianten in der Gesundheitsversorgung sowie für die Übernahme der Untersuchungskosten durch gesetzliche und private Kostenträger erfüllt sein müssen.

## 2. Wissenschaftliche Validierung und Qualitätssicherung

### 2.1 Klinische Validierung

Jede Genvariante muss vor ihrer Verwendung als diagnostischer oder prognostischer Parameter in angemessener Weise hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft validiert sein. Eine wissenschaftlich einwandfreie Validierung erfolgt in der Regel durch epidemiologische Studien in derjenigen Population, in der die diagnostische Anwendung erfolgen soll. Insbesondere müssen bekannt bzw. geklärt sein:

- die Höhe der Allelfrequenzen der Variante in der Zielpopulation,

- die mit den entsprechenden Genotypen assoziierten klinischen Phänotypen bzw. Erkrankungsrisiken,
- der Einfluss der Genotypen auf die Wahrscheinlichkeit der Manifestation des Phänotyps bzw. der Erkrankung (positiver und negativer prädiktiver Wert)
- der Einfluss präventiver Maßnahmen auf die Manifestationswahrscheinlichkeit des mit der Variante assoziierten Phänotyps.

### 2.2 Analytische Validierung

Die bei der Diagnostik angewandten analytischen Verfahren müssen denselben Ansprüchen bezüglich Genauigkeit und Reproduzierbarkeit genügen, wie sie für die Diagnostik bei monogenen Erbkrankheiten gelten. Die Leitlinien der GfH für die molekulargenetische Diagnostik sind dabei einzuhalten (Berufsverband medizinische Genetik e.V. und Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2001).

### 2.3 Qualitätssicherung und Evaluation

Die klinische Anwendung der Diagnostik von Genvarianten muss wie jede andere molekulargenetische Diagnostik einer kontinuierlichen Qualitätssicherung bezüglich der technischen Durchführung unterliegen (interne und externe Qualitätskontrolle). Sie sollte zum anderen einer kontinuierlichen Evaluation bezüglich der klinischen Validität und der Kosteneffizienz (begleitende prospektive epidemiologische Studien) unterzogen werden (Kristoffersson 2000).

## 3. Aufklärung, Beratung, Einwilligung

### 3.1 Allgemeines

Die Diagnostik genetischer Dispositionsvarianten stellt wegen ihrer prospektiven, gegebenenfalls für die Lebensgestaltung wichtigen Bedeutung für die untersuchte Person erhebliche Anforderungen an die Qualität von Aufklärung bzw. Beratung und Befundinterpretation.

Vor einer entsprechenden Diagnostik muss die zu untersuchende Person über die Bedeutung der Genvariante

für eine entsprechende Krankheitsdisposition und über die sich aus einem Befund gegebenenfalls ableitbaren präventiven oder therapeutischen Handlungsoptionen in angemessener Weise aufgeklärt werden. Der zu untersuchenden Person muss bereits vor der Diagnostik eine genetische Beratung angeboten werden. Bei bekannter familiärer Belastung mit einer spezifischen Erkrankung ist eine genetische Beratung indiziert. Wie bei einer sonstigen prädiktiven Diagnostik sollte das Einverständnis mit der Untersuchung schriftlich dokumentiert werden. Der Untersuchungsbe- fund muss vor dem Hintergrund sonstiger Befunde und anamnestischer Daten der untersuchten Person persönlich erläutert werden.

### 3.2 Probleme im Kontext von Multiparameteruntersuchungen

Verschiedentlich werden breit angelegte „genetische Risikoprofile“ unter Einbeziehung mehrerer, z. T. nicht einzeln genannter und nicht näher bezeichneter Genvarianten angeboten. Derartige Untersuchungen sind grundsätzlich nur dann zulässig, wenn

- dem die Untersuchung veranlassenden Arzt jeder Einzelparameter der Untersuchung bekannt ist und er die untersuchte Person hierüber aufgeklärt bzw. beraten hat,
- sowohl die Einzelparameter wie auch deren Kombination in der unter Punkt 1 dargestellten Weise validiert sind,
- sich der Untersuchungsansatz auf einen definierten, bei der Aufklärung erörterten klinischen Phänotyp bezieht.

Hierdurch wird deutlich, dass ein globales „Multiparameterscreening“ auf mehrere, ggf. zahlreiche, unterschiedliche gesundheitliche Risiken dann unzulässig ist, wenn eine alle Aspekte eines solchen Ansatzes umfassende Aufklärung bzw. Beratung nicht durchführbar und damit eine rechtswirksame Einwilligung der zu untersuchenden Person in die Untersuchung nicht zu erreichen ist (Regenbogen und Henn 2003).

### 4. Anbieterkreis und Kosteneffizienz

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, dass die Indikationsstellung für die Diagnostik von Genvarianten unter Arztvorbehalt gestellt werden muss. Vor dem Hintergrund des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesens werden schließlich nur diejenigen Formen genetischer Diagnostik wirtschaftlich vertretbar sein, für die ein angemessenes Verhältnis zwischen dem Untersuchungsaufwand und der medizinischen, ggf. psychosozialen Bedeutung des untersuchten Parameters für die untersuchte Person besteht. Die Anwendung und Durchführung der Diagnostik von Genvarianten sollte deshalb entsprechend qualifizierten Fachärzten bzw. Fachhumangenetikern vorbehalten bleiben. Die Rahmenbedingungen sollten in einem Gendiagnostikgesetz geregelt werden.

#### Literatur

Berufsverband medizinische Genetik e.V., Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2001) Leitlinien zur molekulargenetischen Labordiagnostik. In: Richtlinien und Stellungnahmen. Medizinische Genetik, Sonderdruck, Oktober 2001 (7. Auflage), S 61.

Haga SB, Khoury MJ, Burke W (2003) Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nature Genet* 34: 347-350.

Kristofferson U (2000) The challenge of validating genetic testing. *Community Genet* 3: 170-174.

Regenbogen D, Henn W (2003) Probleme der ärztlichen Aufklärung und Beratung bei der prädiktiven genetischen Diagnostik. *Medizinrecht* 21: 152-158.

Schulz T, Degen G, Foth H, et al. (2002) Zur Bedeutung von genetischen Polymorphismen von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen in der Toxikologie. *Umweltmed Forsch Prax* 7: 232-246.

### Kommission für Grundsatzpositionen und ethische Fragen

Sprecher:

Prof. Dr. med. Gerhard Wolff, Freiburg

Mitglieder der Kommission:

Prof Dr. Wolfram Henn, Bad Homburg/Saar

Prof. Dr. Jörg Schmidtke, Hannover

Prof. Dr. Walther Vogel, Ulm

Prof. Dr. Klaus Zerres, Aachen

### Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

Vorsitzender:

Prof. Dr. Claus R. Bartram, Heidelberg