https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/448

Gen-ethischer Informationsdienst

Genetische Screenings auf dem Vormarsch?

AutorIn
Marina Steindor

Im Arbeitsentwurf der Bundesregierung für ein Gendiagnostikgesetz soll auch die Durchführung von genetischen Reihenuntersuchungen geregelt werden. Eine auf Bundesebene einzurichtende Gendiagnostik-Kommission soll einzelne Gentests auf ihre Eignung für Bevölkerungsscreenings prüfen. Diese Regelung ist nicht nur aufgrund der bestehenden Kompetenzenverteilung im Gesundheitssystem fragwürdig; ein Blick auf die Ergebnisse des von der Kaufmännischen Krankenkasse seit 2001 durchgeführten Screenings auf Hämochromatose zeigt, welche Schwierigkeiten, aber auch, welche Interessen mit der Bewertung genetischer Reihenuntersuchungen verbunden sind.

Im Jahr 2001 hatte die Kaufmännische Krankenkasse (KKH) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ihren Versicherten ein genetisches Screening auf die Erkrankung Hämochromatose angeboten. Das Modellvorhaben sollte den Beweis für Nutzen und Praktikabilität von Gentests in der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringen und damit eine Vorreiterfunktion für die Einführung von genetischen Screenings einnehmen(1). Voll im Trend der biopolitischen Debatten liegend entsprach das Projekt eines Hämochromatosescreenings zu Beginn auch humangenetischen Vorstellungen von den Zusammenhängen zwischen Genmutationen und Erkrankung. Hier hat sich der Wind aber mittlerweile gedreht. Groß sollte auf der Medizinmesse MEDICA im November 2004 das Ergebnis des Modellversuchs präsentiert werden: "Gentest als Chance – KKH zieht positive Bilanz", ist die Presseerklärung der KKH betitelt. Der erste Gentest-Großversuch einer Krankenkasse zeige, dass "mehr Lebensqualität und Millionen-Einsparungen durch präventive Gendiagnostik möglich" seien(2). Die wissenschaftlichen Fakten rund um das Hämochromatose-Screening lassen diesen Schluss jedoch nicht zu.

Widersprüchliche Aussagen

5882 Versicherte der KKH hatten um Informationen über den Gentest nachgesucht und 3961 schließlich Blutproben zur Verfügung gestellt. 61 von ihnen erwiesen sich als reinerbige Träger einer Mutation auf dem mit Hämochromatose in Verbindung gebrachten HFE-Gen [siehe Kasten 1: Hämochromatose und die Gene]. Da 42,6 Prozent dieser homozygoten Testteilnehmer (26 Personen) bereits vor dem Gentest ihre Diagnose kannten und das Modellvorhaben als eine Art unabhängige Diagnosebestätigung nutzten, ist die Stichprobe extrem verzerrt und wissenschaftlich wenig aussagekräftig: Unrealistisch viele Probanden waren testpositiv. Auf der KKH-Veranstaltung im Rahmen der MEDICA versuchte Manfred Stuhrmann von der Medizinischen Hochschule Hannover diesen Umstand mit der Behauptung rhetorisch zu glätten, dass der Test auch bei simpler Diagnosebestätigung medizinisch sinnvoll sei. Eine Untersuchung wäre sonst möglicherweise unterblieben oder zu spät durchgeführt worden, so seine Spekulation.(3) Die Forscher von der MHH

sprechen mit gespaltener Zunge über das Modellvorhaben. Im Gegensatz zu ihren öffentlichen Verlautbarungen in Deutschland setzen sie sich in der internationalen wissenschaftlichen Literatur zum Thema langsam von der Forderung nach einem Bevölkerungsscreening ab. Sie wissen, dass ihre Daten eine Reihenuntersuchung nicht argumentativ untermauern können und im Gegensatz zu aktuellen Veröffentlichungen stehen. Im Bewusstsein, dass die Stichprobe zu stark positiv verzerrt ist, behaupten sie in ihrer neuesten wissenschaftlichen Veröffentlichung im European Journal of Genetics nun, dass die Studie ohnehin nicht auf Repräsentativität abgezielt hätte. Im Gegensatz zu früheren Darstellungen kommen Stuhrmann et al. hier zu der Aussage, dass das Forschungsvorhaben nicht dazu angelegt war, präzise Daten über Krankheitshäufigkeit und Testdurchführung in Deutschland zu liefern oder gar eine endgültige Entscheidung über ein entsprechendes Bevölkerungsscreening zu ermöglichen. Deshalb stünden im jetzt veröffentlichten Artikel Test- und Kostenvergleiche im Vordergrund.(4)

Eindeutige Unsicherheiten

In den letzten Jahren sind die wissenschaftlichen Argumente für ein Bevölkerungscreening auf Hämochromatose dahingeschwunden. Nicht nur der einstige Screening-Befürworter Ernest Beutler vom Scipps Institute, La Jolla, USA, hat in seiner 2002 erschienenen Studie gezeigt, dass die Krankheitsausprägung der Hämochromatose bei Vorliegen der Mutation C282Y auf dem HFE-Gen viel weniger stark als angenommen ist. (5) Dort ergab sich eine Häufigkeit von unter einem Prozent. Es sei wesentlich sinnvoller, "das Faktum zu akzeptieren, dass die klinische Ausprägungskraft der reinerbigen Hämochromatose extrem niedrig ist", so Beutler in einer Replik auf Kritik an seiner Studie, "als weiter nach Erklärungen zu suchen, warum sie so niedrig erscheint, obwohl sie in der Realität viel höher sein müsste, weil wir das immer geglaubt haben".(6) Viele andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen und ziehen damit implizit die Sinnhaftigkeit eines Bevölkerungsscreenings in Zweifel.(7) Fakt ist, dass viele Menschen trotz mutierter HFE-Gene auch ohne regelmäßige Aderlässe ein hohes Alter fast ohne Krankheitssymptome erreicht haben.(8) Wissenschaftlich umstritten bleibt außerdem, wie die Ausprägungskraft von C282Y definiert werden soll: Gilt jemand schon als an Hämochromatose erkrankt, wenn das veränderte Gen nachgewiesen wird? Oder wenn trotz fehlender Krankheitssymptome veränderte Blutwerte des Eisenstoffwechsels gemessen werden? Muss man dem Patienten gar erst ein Stückchen von der Leber entnehmen und es danach auf eingelagertes Eisen untersuchen? Soll man erst bei manifesten Organschäden durch Eiseneinlagerung von einer Ausprägung der Anlage sprechen? Die Definition jedenfalls ist wesentlich: Je nachdem, ob nur nach dem Vorhandensein des Gens oder auch von Krankheitserscheinungen auf biochemischer Ebene oder in Form von Organschäden eingruppiert worden war, ergaben sich in vorliegenden Screening-Studien veränderte Häufigkeiten der Krankheit.(9) Angesichts dieser wissenschaftlichen Unsicherheiten rücken immer mehr Mediziner von der Forderung nach einem genetischen Bevölkerungsscreening ab und machen sich mit Ernest Beutler auf die Suche nach einem "intelligenten Krankheitsmanagement".(10) Selbst die Befürworter eines genetischen Bevölkerungsscreenings sehen derzeit keine ausreichenden Argumente für die Durchführung. So kommt beispielsweise der US-amerikanische Verfechter eines Bevölkerungscreenings Kowdley zu dem Schluss, dass das HFE-Bevölkerungsscreening zwar eine attraktive Methode ist, wegen der vielen Schwierigkeiten aber derzeit laborchemische Tests vorzuziehen seien. Allenfalls bei speziellen Risikogruppen (Diabetiker Typ II, Gelenk- und Leberkranke, Impotente, Herzkranke und in direkter Linie Verwandte eines Hämochromatosekranken) sei bei Vorliegen biochemischer Auffälligkeiten der HFE-Gentest als zweite Diagnosebestätigung sinnvoll.

Therapeutische Versprechen

Lange Zeit schien die Hereditäre Hämochromatose argumentativ zur Akzeptanzbereitung genetischer Bevölkerungscreenings gegenüber Politikern und Öffentlichkeit hervorragend geeignet. Die relative Häufigkeit von Mutationen auf dem HFE-Gen wurde von Humangenetikern gern herangezogen, um von einer weit verbreiteten Krankheit zu sprechen. Hier trug das Argument der Vorsorge durch Früherkennung: Durch Blutspenden beziehungsweise Aderlass kann die klinische Ausprägung der Krankheit verhindert

werden; Krankheitsfolgen wie zum Beispiel Organschäden wären durch rechtzeitige therapeutische Maßnahmen vermeidbar. Diesem Modell ist durch die Ergebnisse der Hämochromatoseforschung der letzten Jahre der Boden entzogen: Die Häufigkeit von Mutationen auf dem HFE-Gen macht aus der Hämochromatose keine häufige Erkrankung. Neben der offenen Frage, welche Aussagekraft die Mutation auf dem HFE-Gen für Krankheitsentstehung und –verlauf hat, ist zudem unklar, wie die Krankheit unbehandelt verläuft. Zahlreiche Studien zur Hämochromatose wurden ohne Kontrollgruppen durchgeführt. Deshalb sind Kritiker wie Befürworter eines Screenings sich darin einig, dass Aussagen zur Normalverteilung der entsprechenden Symptome (zum Beispiel Gelenkentzündungen, Herzprobleme oder Leberzirrhose) nicht gemacht werden können. Darüber hinaus wurden in vielen Studien falsche Mess-Indikatoren gewählt oder die Stichproben waren positiv oder negativ verzerrt – jüngstes Beispiel dafür ist, wie oben erwähnt, die Studie der KKH. Von der wissenschaftlichen Fachdebatte unbeeindruckt und so, als hätte er nicht bemerkt, wie gegensätzlich sich die Ärzte der Medizinischen Hochschule Hannover in ihrer oben genannten Publikation zum Modellvorhaben geäußert hatten, forderte der Vorstandsvorsitzende der Kaufmännischen Krankenkasse (KKH), Ingo Kailuweit, auf der MEDICA 2004 weiterhin, den HFE-Gentest als Reihenuntersuchung in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung aufzunehmen. Auch der wissenschaftliche Beirat zum Modellvorhaben mit den Mitgliedern Bayertz (Münster), Stremmel (Heidelberg) und Vogel (Ulm) hielt aus "humangenetischer Betrachtungsweise" den Modellversuch für erfolgreich und sah keinen Grund, der gegen ein Screening als allgemeines Angebot spricht.(11)

Ökonomische Interessen

Für die KKH geht es aktuell sicherlich vor allem darum, einen Gesichtsverlust zu vermeiden. Das Festhalten an der Forderung nach einem Bevölkerungsscreening auf Hämochromatose hat aber sicher bei einigen Befürwortern auch noch andere Gründe: Ausgehend von den Prophezeiungen der Humangenetiker haben sich in den vergangenen Jahren einige Firmen an die Entwicklung von Testsystemen gemacht. Die wirtschaftlichen Verflechtungen sind unklar, aber es kann vermutet werden, dass auch bereits investierte Gelder ein Argument für die Durchführung von Bevölkerungsscreenings sein können. Die Vermutung liegt jedenfalls nahe, sieht man sich Häufigkeit und Verteilung der verschiedenen genetischen Dispositionen im Zusammenhang mit vorhandenen Testsystemen genauer an. Nach aktuellen Daten sind die für die klinische Ausprägung der Hämochromatose verantwortlich gemachten Gene ethnisch und geographisch sehr unterschiedlich verteilt. Der Hämochromatose-Typ 3 etwa ist vor allem in Italien anzutreffen und mit einer Mutation auf Chromosom 7 verbunden. Erbgang und klinische Manifestation entsprechen weitgehend dem Typ 1, der in Italien am seltensten, in Australien dagegen am häufigsten auftritt. (12) Wie eingangs beschrieben, ist die phänotypische Penetranz bei reinerbigen Anlageträgern der Mutation C282Y gering; die Assoziation zwischen der genannten Mutation und der Ausprägung von Symptomen der Hämochromatose variiert überdies auch noch in Abhängigkeit von der Ethnie. Bei bestimmten ethnischen Kollektiven ist sie zusätzlich noch weit geringer als in Nord- und Mitteleuropa. Folgte man der Logik der Krankheitsvermeidung durch Gentests, müssten eigentlich größte Anstrengungen erfolgen, diejenigen Patienten, die am Hämochromatose-Typ 2 leiden, aufzufinden. Diese juvenile Hämochromatoseart ist äußerst selten und betrifft überwiegend Patienten beiderlei Geschlechts unter dreißig Jahren. Die genetischen Veränderungen liegen auf anderen Chromosomen als beim Typ 1 und betreffen andere Strukturen des Eisenstoffwechsels. Die Krankheitsform kann mit einer schweren Herzmuskelerkrankung (Kardiomyopathie) sowie einer hormonalen Unterfunktion der Keimdrüsen (Hypogonadismus) einhergehen. Die entsprechende Mutation des Hepcidin-Gens wurde kürzlich in einigen Familien beschrieben.(13) Einen Gentest für diese Hämochromatoseart gibt es aber nicht. Nur für die häufigsten Mutationen auf dem HFE-Gen, für C282Y und H63D, die vor allem bei Menschen nordeuropäischer Abstammung vorkommen, existieren Gentests. Ein HFE-Screening in Nord- oder Mitteleuropa und Nordamerika käme den Herstellerfirmen also ökonomisch sehr entgegen.

Praktisches Krankheitsmanagement

Der Umstand, dass die Hämochromatose zum Pilotprojekt für ein genetisches Bevölkerungsscreening hochstilisiert worden ist, steht seit Jahren einer pragmatischen und patientengerechten Lösung im Weg. Eine Eisenüberladung des Körpers, die bei manifester Hämochromatose vorliegt, kann mittels laborchemischer Routineuntersuchungen festgestellt werden. Die laborchemische Messung der Sättigung des Transportmoleküls Transferrin mit Eisen, des ungebundenem Eisens im Blut oder von Ferritin ist in Bezug auf die Krankheitsausprägung ohnehin spezifischer als ein Gentest. Besteht eine klare Indikation, kann gezielt nach einer genetischen Prädisposition gesucht werden, um die Diagnose abzusichern. Die Durchführung eines solchen Gentests auf Hämochromatose ist im Einzelfall im bundesdeutschen Gesundheitssystem problemlos möglich. Dafür muss der Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht um das Angebot eines Screenings erweitert werden. Mit der Forderung nach einem bevölkerungsweiten genetischen Screening auf Hämochromatose wird ein Qualitätsdefizit der medizinischen Versorgung überdeckt. Vornehm spricht man von einer "unterdiagnostizierten" Krankheit; im Klartext bedeutet das, dass viele Ärzte nur wenig über die Erkrankung wissen. Eine Leberzirrhose durch Hämochromatose entsteht nicht von heute auf morgen, sondern über Jahrzehnte. Persönliche Berichte über diagnostische Versäumnisse durch Betroffene sind traurige Belege für Unter- und Fehlversorgung, aber nicht hinreichend für die Forderung nach einem Bevölkerungsscreening. Das bestehende Versorgungsproblem lässt sich viel einfacher lösen: Durch die Aufnahme der entsprechenden Eisenstoffwechsel-Parameter (Transferrin-Sättigung, ungebundenes Serumeisen und Ferritin) in die Gesundheitsuntersuchungen nach § 25 SGB V. Ab 35 Jahren stehen diese Gesundheitsvorsorge-Untersuchungen jedem gesetzlich Versicherten im zweijährigen Rhythmus zu. Sie zielen derzeit gemäß der zugehörigen Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses lediglich auf Herz-Kreislauf- und Diabeteserkrankungen ab. Mit der vorgeschlagenen Änderung könnte man schlagartig das Bewusstsein für die seltene Krankheit Hämochromatose bei den niedergelassenen Vertragsärzten schaffen.(14)

Überflüssige Regelungen

Auch wenn der Vorstoß der KKH für ein genetisches Bevölkerungsscreening auf Hämochromatose im Ergebnis kaum als erfolgreich bezeichnet werden kann – politisch richtet man sich auf eine Zukunft ein, in der genetische Bevölkerungsscreenings stattfinden: Im vorliegenden Diskussionsentwurf der Bundesregierung für ein Gendiagnostikgesetz in der Fassung vom 15.10.2004 wird in § 18 die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen unter der Bedingung zugelassen, dass der Krankheitsausbruch nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Tech-nik vermeidbar oder die Krankheit behandelbar ist. Eine Gendiagnostik-Kommission soll für Reihenuntersuchungen geeignete Gentests im Einzelfall "an sich" bewerten. Diese Regelung ist vollkommen fragwürdig. Denn eine derartig dekontextualisierte Entscheidung abstrahiert sowohl vom Gesundheitssystem als auch von der föderalen Zuständigkeit der Bundesländer für Reihenuntersuchungen durch die Gesundheitsämter. Die Schnittstellen mit dem Sozial- und Landesrecht im bundesdeutschen Gesundheitswesen werden überhaupt nicht berücksichtigt. Damit läuft die vorgesehene Regelung administrativ ins Leere und ruft den Bundesrat auf den Plan. Wenn Gentest-Reihenuntersuchungen von den Gesetzlichen Krankenkassen bezahlt werden sollen, muss zusätzlich zur Stellungnahme der im Gendiagnostikgesetz-Entwurf vorgesehenen Gendiagnostik-Kommission eine weitere Prüfung nach den umfassenderen Kriterien des Sozialgesetzbuches fünf (SGB V) erfolgen. Momentan gibt es aber keine praktikablen Voraussetzungen für eine "richtige" Reihenuntersuchung in der Bundesrepublik. Die rechtlich vorgesehenen Strukturen zielen wie früher bei den Tuberkulose-Reihenuntersuchungen auf die länderfinanzierten Gesundheitsämter ab. Deswegen laufen auch Festlegungen der sozialrechtlichen Selbstverwaltung auf Bundesebene ins Leere. Das hat nicht zuletzt das jahrelange, von der Öffentlichkeit kaum wahrgenommene Ringen um die Einführung des bundessozialrechtlich vorgeschriebenen Mammographie-Screenings zur Brustkrebsprävention gezeigt. Ende 2003 vom Gemeinsamen Bundesausschuss in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie beschlossen, kann es bis heute praktisch nicht durchgeführt werden, weil die überwiegende Zahl der Bundesländer nicht kooperiert und zudem aufgrund der Bestimmungen des Melderechts die Screeningpopulation nicht eingeladen werden kann. Der Paragraf über die genetischen Reihenuntersuchungen ist deshalb handwerklich schlecht gemacht und medizinisch-wissenschaftlich voreilig. Sowohl der Paragraf wie auch die darin vorgesehene Einrichtung einer Kommission, die Gentests auf ihre Eignung für Reihenuntersuchungen hin bewerten soll, sind deshalb völlig

überflüssig. Auch vor dem Hintergrund fehlender Durchführungsstrukturen handelt es sich hierbei allenfalls um symbolische Politik.

Fußnoten

Fußnoten

1. Vgl. Marina Steindor: Risiken und Widersprüche genetischer Screeningprogramme in der GKV – am Beispiel des Hämochromatose-Screenings der Kaufmännischen Krankenkasse, in: Arbeit und Sozialpolitik, Nomos-Verlag, Baden-Baden 2002, 1-2, S.33-38; dies.: Testen um jeden Preis, in: Gen-ethischer Informationsdienst GID Nr.154, Oktober/November 2002, S.7-10 sowie dies.: Umstritten: Screening bei Hämochromatose, Gen-ethischer Informationsdienst GID Nr.159, August/September 2003, S.34-35
2. Presseerklärung der KKH 40/2004, 24.11.2004
3. Stuhrmann, M./Spangenberg, HC.: Abstract des KKH-Symposiums "Chancen und Risiken von Gentests: Fokus Hämochromatose", 26.11.2004
4. Stuhrmann, M./Strassburg, C./Schmidtke, J.: Genotype-based screening for hereditary haemochromatosis. I: Technical performance, costs and clinical relevance of a German pilot study, European Journal of Human Genetics 2004 (online publication), S.1-10. Die Darstellung lässt das Modellvorhaben als eine Art Medizinproduktetest erscheinen. Eine Folgeveröffentlichung soll sich mit Fragen der Akzeptanz und Beratung im Rahmen des Modellvorhabens beschäftigen.
5. Beutler, E. et al.: Penetrance of the 845G6A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA, Lancet 2002/359, S.211-18
6. Beutler, E.: Reply to Ioannou, Gn./Kowdley, Kv.: In search of Vulcan: Where are all the Iron Men (and Women)?, Gastroenterology 2002/123, S.950 [Zitat: eigene Übersetzung]
7. Åsberg et al.: Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65.238 persons, Scand. J. Gastroenterol. 2001/36, S.1108-15; Åsberg et al.: Persons with screening-detected haemochromatosis: As healthy as the general population?, Scand. J. Gastroenterol. 2001/37, S.719-724; Olynyk, JK. et al.: Evolution of Untreated Hereditary Hemochromatosis in the Busselton Population: A 17-Year-Study, Mayo Clin. Proc. 2004/79, S.309-13; Andersen, Rv. et al.: Hemochromatosis mutations in the general population: Iron overload progression rate, Blood 2004/103, S.2914-19; Adams, PC. et al: Population screening for hemochromatosis: A comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation and C282Y genotyping in 5.211 voluntary blood donors, Hepatology 2000/31, S.1160-64
8. Rossi, E. et al.: Expression of the HFE hemochromatosis gene in a community based population of elderly women, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004/19, S.1150-54
9. Dubois, S./Kowdley, Kv.: Review article: Targeted screening for hereditary haemochromatosis in high-risk groups, Aliment. Pharmacol. Ther. 2004/20, S.1-14
10. Beutler, E.: Editorial Natural History of Hemochromatosis, Mayo Clin. Proc. 2004/79, S.305-06
11. Bayertz, K./Stremmel, W./Vogel, W.: Bericht des wissenschaftlichen Beirats zum Modellvorhaben zur frühzeitigen Diagnostik einer genetischen Veranlagung für Hämochro-matose zwischen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der Kaufmännischen Krankenkasse – KKH auf der Grundlage der §§ 63-65 SGB V
12. Spangenberg, HC. et al.: Hereditäre Lebererkrankungen, in: Therapeutische Umschau 2004, Bd.6, Heft 8, S.513-20
13. Pietrangelo, A.:Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease – Review Article, N. Engl. J. Med. 2004/350, S.2383-97
14. Man erreichte auf diesem Wege zwar nicht die ganze Bevölkerung, aber aufgrund der späten klinischen Ausprägung der Hämochromatose ("late onset") ist das medizinisch sinnvoll.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:

GID Ausgabe 168 vom Februar 2005
Seite 12 - 16