

Theo Dingermann

Diagnostik unter Verdacht? Die gefährliche Angst vor dem Blick ins Genom

Diagnostics under Suspicion? The Dangerous Fear of Looking into the Genome

Zusammenfassung

Ein Heilerfolg im Rahmen der Behandlung einer Erkrankung hängt neben der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie ganz entscheidend auch von der richtigen Diagnose ab. Je früher und genauer eine korrekte Diagnose gestellt werden kann, umso größer sind die Chancen, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, mit der Krankheit verbundene destruktive Prozesse zu stoppen oder im besten Fall die Krankheit zu heilen. Diese Prinzipien sind uralt und weitgehend akzeptiert. In den letzten zehn Jahren hat die Diagnostik allerdings in Form der Gendiagnostik eine rasante Ausweitung erfahren, die zum einen auf revolutionären neuen Erkenntnissen, zum anderen auf einem faszinierend neuen Methodenspektrum beruht. Durch diese neue Form der Diagnostik lassen sich nicht nur Krankheitsursachen viel genauer definieren. Darüber hinaus werden die beiden Gruppen *Gesunde* und *Kranke* um eine Gruppe von *Risikopersonen* erweitert, deren Mitgliedern neue Formen der Selbstführung an die Hand gegeben werden können.

Schlüsselwörter: Diagnostik, Gendiagnostik, prädiktive Diagnostik

Abstract

The successful treatment of a disease depends not only on the availability of effective therapies but also on a correct diagnosis. The earlier and more accurately a correct diagnosis can be made, the greater the chances of slowing the course of the disease, stopping any destructive processes associated with the disease, or, in the best case scenario, curing the disease. These are ancient and widely accepted principles. However, in the last ten years there has been a rapid expansion in the use of genetic diagnostics based on revolutionary new findings, on the one hand, and the appearance of a broad spectrum of fascinating new methods, on the other. These new forms of diagnostics not only allow the causes of diseases to be defined more precisely; they also mean that the categories of those who are healthy and those who are sick can be expanded to also include groups of 'people at risk', whose members can then be provided with new forms of self-management.

Keywords: diagnostics, gene diagnostics, predictive diagnostics

Prof. em. Dr. Theo Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Biozentrum
Max-von-Laue-Str. 9, D-60438 Frankfurt
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

Diagnostik im Genomzeitalter

Ein entscheidender Aspekt der ärztlichen Tätigkeit ist der gezielte und angemessene Einsatz diagnostischer Maßnahmen, der im Idealfall zu einer klaren Diagnose führt, die dann die Basis für jede Art weiterer medizinischer Interventionen bildet. Die klassische Diagnostik umfasst Verfahren wie Anamnese, körperliche und apparative Untersuchungen sowie Analysen von Körpergeweben und Ausscheidungen. Angemessen angewendet ist dieses Prinzip weitgehend unstrittig, obwohl Probleme wie Überdiagnostik oder Underdiagnostik durchaus bekannt sind.

Nach der Beschreibung des kompletten menschlichen Genoms in den Jahren 2001/2003 sind nun auch die Prinzipien bekannt, auf denen die formale Programmierung der Lebewesen und damit auch des Menschen beruhen. Abweichungen auf dieser Ebene haben prinzipiellen Charakter. In Kenntnis konkreter Abweichungen kann immer sicherer abgelesen werden, wie sich eine Krankheit phänotypisch ausprägt oder welche Medikamente wirken bzw. nicht wirken.

Daher kann nicht erstaunen, dass sehr schnell und für viele unvorbereitet auch diese neue Ebene in Form der so genannten Gendiagnostik für krankheitsrelevante Fragen und Analysen genutzt wurde. Die Aussagen, die mit Hilfe von Gendiagnostik getroffen werden können, sind zumindest in Teilen von höchster Relevanz, da auf ihrer Basis hoch plausible Handlungsoptionen abgeleitet werden können. Auf diese Informationen heute zu verzichten, wäre in bestimmten Bereichen unverantwortlich. Da jedoch „der Blick ins Genom“ bei vielen ein deutliches Unwohlsein auslöst, ist es wichtig, die Prinzipien, die Möglichkeiten und die Bedeutung der Gendiagnostik in den Grundzügen zu verstehen.

Das menschliche Genom

Ein menschliches haploides Genom besteht aus etwa 3,2 Milliarden Basenpaaren.¹ Damit enthält eine diploide menschliche Zelle etwa 6,5 Milliarden DNA-Bausteine, die in den 46 Chromosomen

(23 Chromosomenpaaren) – 44 Autosomen und die beiden Gonosomen X und Y – kovalent miteinander verknüpft sind.

Mutationen, also Veränderungen in der DNA, sind typisch und treten im Schnitt bei jedem 1000. DNA-Baustein auf. Das ist eine gewaltige Frequenz, denn es bedeutet, dass circa 6,5 Millionen Bausteine in hoher Frequenz (> 1% in einer Population) variabel sind. Diese Mutationen sind ererbt. Sie sind in allen Zellen vorhanden und können aus allen Zellen zu einer beliebigen Zeit bestimmt werden. Man spricht hier auch von Keimbahnmutationen, da sie in den Zellen angelegt sind, die ihr genetisches Programm an eine nächste Generation weitergeben können.

Darüber hinaus können quasi an jeder Stelle des Genoms Mutationen erworben werden, beispielsweise durch äußere Einflüsse wie Exposition mit radioaktiver Strahlung, UV-Strahlung, mutagenen Chemikalien oder nach Infektion mit bestimmten Viren. Diese Mutationen treten nur in einzelnen Zellen oder in Zellverbänden auf, wenn sich solche Zellverbände von einer mutierten Zelle ableiten, wie das beispielsweise bei einem Tumor der Fall ist. Bei derartigen Mutationen spricht man von somatischen Mutationen, und natürlich können diese Abweichungen von der Norm auch nur in den betroffenen Zellen nachgewiesen werden.

Anwendungsmöglichkeiten der molekularen Diagnostik in der modernen Medizin

Mit dem Fortschritt der Molekularbiologie und hier insbesondere der molekularen Genetik ist es möglich geworden, zusätzlich zu phänotypischen Erscheinungsmerkmalen auch molekulargenetische Befunde in die Beurteilung von Krankheitsgeschehen mit einzubeziehen. Diese sind von großer Relevanz, da an der Ätiologie der meisten Krankheiten genetische Faktoren beteiligt sind. Allerdings gibt es große Unterschiede bezüglich der funktionalen Qualität der Mutationen dahingehend, dass sie entweder ganz maßgeblich ein Krankheitsgeschehen auslösen und aufrecht-

erhalten können oder dass sie Teil eines Informationsnetzwerks sind, das bei Störungen komplexe Krankheiten mitverursacht.

Wird eine Krankheit ganz oder überwiegend durch Mutationen an einem bestimmten Genort ausgelöst, spricht man von „monogen“ erblichen Krankheiten mit dominantem oder rezessivem Erbgang. Häufiger entstehen Krankheiten hingegen als Folge einer Wechselwirkung zwischen einer genetischen Suszeptibilität („Empfänglichkeit“ gegenüber bestimmten Erkrankungen) und meist schlecht definierten äußeren Faktoren.² Hier liegt dann eine genetische Krankheitsdisposition vor, die multifaktoriell bzw. genetisch komplex beeinflusst werden kann (Tab. 1). Genetisch bedingte Krankheiten eines Menschen können in allen Lebensabschnitten beginnen.

Krankheit	Wahrscheinlichkeit der Manifestation
Chronisch-rezidivierende Pankreatitis bei Mutationen im SPINK1-Gen	1 – 2%
Alzheimersche Erkrankung bei heterozygoten APOE4-Trägern	6 – 13%
Hämochromatose bei homozygoten HFE-Mutationsträgern	10 – 50%
Erblicher Eierstockkrebs bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen	30 – 40%
Erblicher Brustkrebs bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen	40 – 80%
Retinoblastom	90%
Huntingtonsche Erkrankung	fast 100%

Tab. 1: Beispiele für Manifestationswahrscheinlichkeiten krankheitsrelevanter Mutationen³

Das Problem Diagnostik

Durch die Erarbeitung der kompletten humanen Genomsequenzen und durch die rapide wachsenden Fortschritte in der molekularen Beschreibung von Krankheiten, Krankheitsgenesen und Ansätzen zur Behandlung von Krankheiten rückt ein Verfahren in einen kritischen Vordergrund, in dem dieses bei unbefangener Betrachtung zunächst einmal gar nicht vermutet würde: *Die Diagnostik*.

Wurde Diagnostik bisher als Verfahren zur Erhärtung einer Krankheitsvermutung gesehen, ist Diagnostik dank der akkumulierenden Datenmenge mehr und mehr auch in der Lage, bedenkliche Zustände im Vorfeld einer Krankheit oder im Vorfeld einer Therapie aufzudecken. Dies wird als „*prädiktive Diagnostik*“ bezeichnet.

Ein „*prädiktiver Test*“ zielt also darauf ab, genetische Veränderungen (Mutationen) zu identifizieren, die sich nicht unmittelbar, sondern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zukünftig auswirken können. In seltenen Fällen liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 100%, d. h. wegen der diagnostizierten Genommutation kommt es zu einem späteren Zeitpunkt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu einer Krankheit, wie z. B. im Falle einer Huntington-Krankheit oder bei Einnahme eines Medikamentes können Wirksamkeit und Verträglichkeit sicher vorhergesagt werden (*prädiktiv-deterministische Diagnostik*). Meistens liegt die Wahrscheinlichkeit jedoch deutlich unter 100%, d. h. das Eintreten einer bestimmten Krankheit – z. B. familiärer Brustkrebs, Alzheimer und andere Erkrankungen – wird wegen der diagnostizierten Mutation im Genom zu einem bestimmten Grad wahrscheinlicher als das normalerweise der Fall wäre. Hier spricht man von *prädiktiv-probabilistischer Diagnostik*.

Gentests sind aus technischer Sicht zwischenzeitlich unproblematisch und zudem erstaunlich kostengünstig, da sie in hohem Maße parallelisiert eingesetzt werden können, so dass mit einer Analyse teils große Datenmengen erhoben werden. Da-

raus resultieren jedoch auch Probleme: Zum einen ist die zuverlässige Interpretation der Daten nach wie vor schwierig, da viele genetische Zusammenhänge noch nicht verstanden werden. Zum anderen verleitet die Möglichkeit der Parallelisierung dazu, das Testdesign so zu wählen, dass auch Daten erhoben werden, die für die Beurteilung des konkreten Problems nicht erforderlich sind.

Bei der Dateninterpretation stehen drei Fragen im Vordergrund:

- Wie relevant ist ein bestimmter Polymorphismus für ein mögliches Krankheitsbild?
- Wie wahrscheinlich ist das Eintreten der Krankheit und wie ist die phänotypische Ausprägung der Krankheit auf der Basis des detektierten molekularen Risikos?
- Ist die Gesellschaft wirklich bereit, Gesunde zu therapieren, wenn dadurch ein detektiertes Risiko reduziert werden könnte?

Bezüglich der ersten Frage vergrößert sich momentan noch die Diskrepanz der Zahl der detektierten Polymorphismen mit der Charakterisierung der physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedeutung dieser Genomvariabilitäten, da die strukturelle Plastizität des Genoms deutlich größer ist als die funktionelle Plastizität.

Während dieses Problem sicherlich mit der Zeit lösbar ist, wird es bezüglich der zweiten Frage für die Betroffenen wahrscheinlich niemals gänzlich zufrieden stellende Antworten geben. Denn die detektierte Mutation lässt lediglich auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses schließen.

Momentan können mit den genetischen Testergebnissen und dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand keine zwingenden Aussagen zu Geno-/Phänotyp-Korrelation betreffend Penetranz und Expressivität gemacht werden. Dies ist für den Betroffenen immer unbefriedigend. Daher sollte im Vorfeld der Testung nach der klinischen Nützlichkeit eines genetischen Tests gefragt werden. Die Nützlichkeit beruht auf den Vorteilen von In-

terventionen, die einer Person mit positivem Testergebnis offeriert werden können. Menschen mit einer Disposition für ein hereditäres Leiden stehen drei Strategien offen:

- Früherkennung des tatsächlichen Eintretens der Krankheit
- prophylaktische Interventionen, z. B. chirurgische Eingriffe zur Risikoreduzierung
- Verbesserung der Lebensqualität.

Klassifizierung prädiktiver genetischer Untersuchungsverfahren

Prädiktive genetische Untersuchungsverfahren lassen sich nach folgenden Kriterien klassifizieren:

- nach technischen Kriterien (auf Phänotyp-Ebene: klinisch, biochemisch; auf Genotyp-Ebene: molekulargenetisch, zytogenetisch).
- nach der zu untersuchenden Zielgruppe (Individuen, wenn ein genetisches Risiko a priori erhöht oder nicht erhöht ist; Familien im Falle eines Kaskadenscreenings; Bevölkerungsgruppen, z. B. zur Suche nach einem gehäuften Vorkommen bestimmter Mutationen; Gesamtbevölkerung im Falle eines generellen Screenings)
- nach der Qualität der Testaussage (Tab. 2)
- nach dem Zeitpunkt der Durchführung (präimplantativ, pränatal, postnatal).

Spezielle prädiktive genetische Verfahren

Je nach Fragestellung lassen sich die folgenden prädiktiven genetischen Diagnostikansätze unterscheiden:

Heterozygotentests

Bei einem Heterozygotentest testet man Gesunde auf Mutationen, die in einem Allel vorhanden sind, in dem anderen aber nicht. Dies ist dann relevant, wenn eine derartige Mutation nur dann eine Krankheit verursacht, wenn die Mutation auf beiden Allelen, d. h. in homozygoter Form (beim autosomal-rezessiven Erbgang) vorhanden ist. Bei X-chromosomal vererbten Krankheiten sind in der

Manifestation (geordnet nach der Höhe der Beispiele Eintrittswahrscheinlichkeit)	Beispiele
Praktisch sicheres Eintreten monogen erblicher Krankheiten mit vollständiger Penetranz	Nachweis einer Repeatexpansion im Huntington-Gen (Huntingtonsche Erkrankung)
Überwiegend wahrscheinliches Auftreten monogen erblicher Krankheiten mit verminderter Penetranz	Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation (Brustkrebs)
Mäßige Prädisposition	HFE-Mutationen (Hämochromatose)
Schwache Prädisposition	HLADR4 (Diabetes mellitus Typ I) Heterozygotie für APC-Resistenz (Thrombose)
Kein sicherer Ausschluss des Auftretens der Erkrankung bei Suszeptibilitätsgentestung für häufige Erkrankungen	APOE 4 (Alzheimersche Erkrankung)
Sicherer Ausschluss monogen erblicher Krankheiten mit vollständiger Penetranz	Ausschluss einer familiär nachgewiesenen Mutation bei familiärer adenomatöser Polyposis

Tab. 2: Beispiele für die Qualität der Aussage einer prädiktiven Diagnostik bei Untersuchung auf krankheitsrelevante Mutationen.⁴

hemizygoten Konstellation nur Männer betroffen. In den allermeisten Fällen ist eine Heterozygotie für den Träger einer derartigen Mutation nicht mit erhöhten Krankheitsrisiken verbunden. Dagegen ist das Risiko für das Auftreten einer Krankheit bei den Kindern und anderen Verwandten des Heterozygoten erhöht. Daher werden nicht selten Untersuchungen auf Heterozygotie im Rahmen der Familienplanung von Personen bzw. Paaren gewünscht, in deren Verwandtschaft rezessive Krankheiten vorkommen.

Untersuchungen auf überdurchschnittliche Krankheitsresistenzen

Es ist bekannt, dass bestimmte Mutationen für eine überdurchschnittliche Krankheitsresistenz oder eine besondere körperliche Leistungsfähigkeit verantwortlich sein können. Zwar ist dieses Wissen über die genetischen Grundlagen dieser Eigenschaften noch begrenzt. Es ist aber zu erwarten, dass zu den bekannten Beispielen für einen genetisch bedingten Krankheitsschutz (z. B. APOE2-Allel: Vermindertes Risiko für die Alzheimersche Krankheit;⁵ CCR5-delta32-Allel: erhöhte Resistenz gegen HIV-Infektion⁶; u. a.) oder zu den Beispielen

für besondere sportliche Leistungsveranlagung (z.B. ACTN3-Allel:⁷ das so genannte „Sprinter-Gen“) in naher Zukunft weitere hinzukommen werden.

Pharmakogenetische Tests

Von besonderer Relevanz in dieser Reihe sind pharmakogenetische Untersuchungen. Durch diese werden pharmakodynamische und vor allem auch pharmakokinetische Besonderheiten detektiert, die dann große Bedeutung erlangen, wenn der Patient mit einem ganz bestimmten Wirkstoff (einschließlich Nahrungsmitteln, Noxen der Umwelt oder am Arbeitsplatz) konfrontiert wird. Je nach Beschaffenheit der Zielstruktur für den Wirkstoff kann sich die Wirkung mehr oder weniger stark entfalten (pharmakodynamischer Effekt) bzw. je nach Aktivität der relevanten metabolischen Enzyme verweilt der Stoff länger oder kürzer im Organismus. Das kann in Extremfällen bei sachgerechter Anwendung des Wirkstoffs zur Unwirksamkeit (pharmakokinetische Non-Response bei ultra-schnellen Metabolisierern) oder zu lebensbedrohlichen toxischen Reaktionen (bei langsamen Metabolisierern) führen. Solange eine Person dem entsprechenden Wirkstoff

nicht ausgesetzt wird, beeinträchtigen die pharmakogenetisch relevanten Genotypen die Gesundheit in der Regel nicht.

Der genetische Test

Wie bei anderen Laboruntersuchungen auch kann die Aussagekraft eines prädiktiven genetischen Tests durch bestimmte Kenngrößen beschrieben werden, die bekannt sein sollten, um einen Test ausreichend sicher bewerten zu können:

- die Sensitivität, die den Anteil Testpositiver unter allen Betroffenen beschreibt
- die Spezifität, die Anteil Testnegativer unter Nicht-Betroffenen beschreibt
- der positiv prädiktive Wert, der den Anteil Betroffener unter Testpositiven kennzeichnet
- der negativ prädiktive Wert, der den Anteil Nicht-Betroffener unter Testnegativen kennzeichnet.

Das „relative Risiko“ (RR), das von einem Genotyp abgeleitet werden kann, der für eine Krankheit prädisponiert, lässt sich ausdrücken als:

> $RR = \text{positiv prädiktiver Wert} / (1 - \text{negativ prädiktiver Wert})$.

Unter dem „attribuierbaren Risiko“ versteht man den Anteil von Erkrankungsfällen in einer Bevölkerung, der einem bestimmten prädisponierenden Genotyp zugeschrieben werden kann. Das attribuierbare Risiko wächst mit der Höhe des relativen Risikos und der Häufigkeit des prädisponierenden Genotyps in der Population. Dieser Umstand hat Konsequenzen für die Anwendung prädiktiver Tests in einer Bevölkerung, mit deren Hilfe z. B. auf Krankheitsdispositionen untersucht werden soll, für die Präventionsmaßnahmen existieren. Es ist nicht sinnvoll, in einer Bevölkerung nach seltenen Genotypen mit geringfügig erhöhtem relativem Erkrankungsrisiko zu suchen. Es kann jedoch von großem präventivem Nutzen sein, Genotypen zu identifizieren, die mit einem mäßig erhöhten relativen Risiko für Erkrankungen einhergehen, die in der Bevölkerung häufig sind und für die Präventionsmöglichkeiten

existieren (z. B. APC-Resistenz = Faktor V-Leiden und Thrombose-Risiko).

Bei der Beratung und Aufklärung im Zusammenhang prädiktiver genetischer Diagnostik sollten die relevanten Informationen – insbesondere das Erkrankungsrisiko und der positive prädiktive Wert eines Tests – in natürlichen Häufigkeiten, und nicht in Wahrscheinlichkeiten oder Prozentwerten kommuniziert werden. Der Umgang mit Unsicherheit und Risiko wird so für die Betroffenen erleichtert.

Beratung, Einwilligung und Aufklärung

Als Voraussetzung für die Zulässigkeit und Durchführung einer prädiktiven genetischen Diagnostik ist es ärztliche Pflicht, den Patienten hinreichend aufzuklären und zu beraten. Dabei gilt es viele Aspekte zu beachten, die auch im Rahmen der klassischen Diagnostik Standard sind. Ein prädiktiv diagnostisches Verfahren ist jedoch insofern noch einmal komplexer, da auf Veranlagungen getestet wird, die ein Krankheitsereignis nach sich ziehen können, aber nicht nach sich ziehen müssen. Daher muss ein Aufklärungs- und Beratungsgespräch auch Aspekte beinhalten, die ein möglicherweise besorgniserregender genetischer Befund im Hinblick auf psychosoziale Folgen induzieren könnte. Nur wenn der Patient über die Aussagekraft des Testverfahrens und die möglichen Konsequenzen eines Befundes sachgerecht informiert ist, kann er eigenverantwortlich von seinem Recht auf Wissen oder Nichtwissen Gebrauch machen und eine für ihn akzeptable Entscheidung treffen. Die Entscheidung über die Durchführung des Tests obliegt, wie dies für alle medizinischen Interventionen gilt, dem Patienten.

Eine prädiktive genetische Diagnostik, die aus einem persönlichen Anlass (z. B. auf Grund eines Familienbefundes) veranlasst wird, bedarf einer besonders ausführlichen Aufklärung und Beratung. Nur Ärzte, die über die formelle Befähigung entsprechend gültiger Berufsordnungen verfügen, dürfen solche Gespräche führen.

Bei therapeutisch unbeeinflussbaren Krankheiten (z. B. neurodegenerative Krankheiten wie Huntingtonsche Krankheit) muss vor Beginn der Untersuchung eine psychosoziale Betreuung und Beratung sichergestellt sein.

Qualitätssicherung

Tests mit dem Ziel der prädiktiven genetischen Diagnostik am Menschen dürfen nur unter ärztlicher Verantwortung durchgeführt werden. Insbesondere obliegen dem Arzt die Veranlassung, die Interpretation und die Übermittlung der Befundergebnisse. Soweit es sich um klinische Untersuchungsmethoden handelt, müssen die ärztlichen bzw. fachärztlichen Voraussetzungen erfüllt sein, um die jeweiligen Untersuchungsverfahren anzuwenden.

Ärzte, die prädiktive genetische Diagnostik durchführen oder unter deren Verantwortung solche Untersuchungen durchgeführt werden, sind verpflichtet, regelmäßig an Qualitätssicherungsmaßnahmen für diese Diagnostik teilzunehmen. Laboratorien, die prädiktive genetische Tests durchführen, sollen vom Arzt nur dann in Anspruch genommen werden, wenn sie an anerkannten Maßnahmen zur Qualitätssicherung teilnehmen.

Datenschutz und Schweigepflicht

Das durch prädiktive genetische Tests erzeugte Wissen ist, wie bei vielen anderen medizinischen Untersuchungen auch, von persönlicher und zu meist intimer Natur. Der Wahrung der Schweigepflicht und der Beachtung der Anforderungen des Datenschutzrechts kommen deshalb besondere Bedeutung zu. Eine Offenbarung der genetischen Daten an Dritte ist grundsätzlich nur mit Einwilligung des Patienten zulässig. Dabei ist das Offenbarungsrecht des Arztes auf solche Fakten und auf jenen Empfängerkreis beschränkt, die hinreichend deutlich von der Einwilligung umfasst sind, insbesondere dem erkennbaren Zweck der Einwilligung dienen. Beispielsweise dürfen an den Arbeitgeber nur solche Fakten weitergegeben werden, die un-

mittelbar Einfluss auf die spezifische Eignung des Arbeitnehmers oder Bewerbers für den Arbeitsplatz haben; bei einer Untersuchung vor dem Abschluss eines Versicherungsvertrages darf der Arzt nur solche Informationen weiterleiten, die für die Ermittlung des zu versichernden Risikos von Bedeutung sind. Wegen des hohen Ranges der informationellen Selbstbestimmung ist es geboten, Offenbarungsermächtigungen grundsätzlich eng auszulegen.

Besondere Schwierigkeiten kann die Tatsache bereiten, dass die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen häufig Rückschlüsse auch auf genetisch verwandte Dritte zulassen, die an der Untersuchung nicht beteiligt waren. Durch eine genetische Diagnostik gerät also unter Umständen das Recht auf Kenntnis der eigenen genetischen Konstitution mit dem Recht auf persönliche und informationelle Selbstbestimmung der Verwandten in Konflikt.

Hier ist eine Abwägung nach dem Grad der Betroffenheit und nach den Möglichkeiten einer Geheimhaltung erforderlich. Allerdings können genetische Tests unter Hinweis auf den ggf. gegebenen Drittbezug nicht per se unzulässig sein, weil sonst das Selbstbestimmungsrecht desjenigen unerträglich beschränkt würde, der Wissen über seine eigene genetische Konstitution erlangen möchte.

Die Wahrnehmung der prädiktiven Diagnostik als Problemfeld im Rahmen eines modernen Gesundheitsmanagements birgt die Gefahr, dass Diagnostik generell als Problem gesehen wird. Dies stellt eine enorme Gefahr dar, der nur mit einem ständigen kritischen Dialog begegnet werden kann.

Prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit

Dass prädiktive Gendiagnostik (oder vielleicht besser gesagt „vorsorgliche Gendiagnostik“) aber auch von offensichtlichem Nutzen sein kann, zeigt sich im Bereich der „Pharmakotoxikologie“. Durch eine möglichst umfassende Typisierung des Transporters- und Metabolisierungsinventars eines jeden Menschen ließen sich viele Probleme bei der

individuellen Arzneimittelwirksamkeit und Arzneimittelverträglichkeit weitgehend vermeiden, so dass die prädiktive Gendiagnostik in diesem Sinne mit Sicherheit ein Gewinn für die Volksgesundheit wäre. Das Fachgebiet, das sich dieser Aufgabe widmet, ist die *Pharmakogenetik*, die sich mit der Typisierung, Interpretation und der Nutzung von Keimbahnvarianten (in bestimmten Bereichen, beispielsweise in der modernen Krebstherapie, auch von somatischen Varianten) befasst, die die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen können.

Prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit muss in aller Regel als *prädiktiv-deterministische Diagnostik* eingestuft werden. Auf der anderen Seite lässt sich ein vorhergesagtes Problem, sei es Wirkungslosigkeit oder Unverträglichkeit, praktisch zu 100% vermeiden, wenn man auf einen anderen Wirkstoff ausweicht oder eine angemessene Dosisanpassung vornimmt. In dieser Hinsicht ist prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit eine nahezu uneingeschränkt positiv einzustufende Intervention, was allerdings wegen des nach wie vor geringen Wissensstands auch unter Ärzten und Apothekern keineswegs generell so gesehen wird.

Der Ansatz einer derartigen Diagnostik liegt darin, den Mutationsstatus der Gene zu analysieren, deren Produkte als Zielstrukturen von Wirkstoffen angesteuert werden, oder deren Produkte bei der Aufnahme und Metabolisierung von Wirkstoffen eine wichtige Rolle spielen. Man kann sich leicht vorstellen, dass Wirkstoffe dann nicht wirken können, wenn beispielsweise die Bindestelle für den Wirkstoff durch eine Mutation so verändert ist, dass eine spezifische Interaktion bei der üblichen Wirkstoffkonzentration nicht eintreten kann. Und man weiß heute, welche Probleme auftreten können, wenn aufgrund von Metabolisierungsanomalien bestimmte Medikamente ohne Dosisanpassung eingesetzt werden.

Die Bedeutung einer Genotypisierung von Metabolisierungsaktivitäten ist besonders groß,

da sich signifikante genotypische Unterschiede in unterschiedlichen Ethnien – und gegebenenfalls unterschiedlichen geographischen Regionen – feststellen lassen. Beispielsweise sind ca. 7% der Kaukasier *poor metabolizer* (PM) für CYP2D6, wohingegen nur 1 bis 2% der Asiaten und 2 bis 4% der Afroamerikaner diesen Phänotyp ausprägen. Bezüglich eines *intermediate metabolizer*- (IM) Phänotyps findet man 50% bei Asiaten und 30% in bestimmten afrikanischen Populationen.

Eine Reihe kommerzieller pharmakogenetischer Tests stehen zur Verfügung. In aller Regel lassen sich von solchen Tests keine Krankheitsrisiken ableiten, so dass die Tests auch von Arzneimittelfachleuten (Apotheker) veranlasst werden sollten. Apothekerinnen und Apotheker sind in unserer Gesellschaft für die Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit und damit für den optimierten Einsatz von Arzneimitteln mitverantwortlich, weshalb sie diese Möglichkeiten kennen und zu einer entsprechenden Diagnostik Zugang haben sollten. Da es sich bei den Mutationen um ererbte Mutationen handelt, die in jeder Zelle vorhanden sind und bei der Geburt schon ausgeprägt sind, kann der Test mit jeder beliebigen Zelle und in jedem Alter durchgeführt werden, und das Ergebnis gilt ein Leben lang.

Referenzen

- 1 Lander E. S. et al., *Initial sequencing and analysis of the human genome*, Nature (2001); 409: 860-921; Venter J. C. et al., *The sequence of the human genome*, Science (2001); 291: 1304-1351.
- 2 Altshuler D. et al., *Genetic Mapping in Human Disease*, Science (2008); 322: 881-888.
- 3 Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik, verabschiedet vom Vorstand der Bundesärztekammer am 14.2.2003.
- 4 ebd.
- 5 Wu L., Zhao L., *ApoE2 and Alzheimer's disease: time to take a closer look*, Neural Regen Res. (2016); 11: 412-413.
- 6 Huang Y. et al., *The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression*, Nat. Med. 2 (1996); 1240-1243.
- 7 Pickering C., Kiely J., *ACTN3: More than Just a Gene for Speed*, Front Physiol. (2017); 8: 1080.