

# Der genetische Code ist geknackt. Hausärztin/Hausarzt – was nun?<sup>1</sup>

Johanna Winzeler

**Résumé:** Le code génétique est craquelé: Le déchiffrement du génome humain a ouvert la voie au développement de possibilités diagnostiques et thérapeutiques insoupçonnées. Actuellement, on est en présence d'un éventail encore restreint d'applications thérapeutiques en regard d'une offre sans cesse croissante de possibilités d'analyses en génétique moléculaire. L'interprétation des résultats du point de vue de leur pertinence et signification cliniques pour un individu donné est extraordinairement difficile et nécessite une collaboration interdisciplinaire étroite. Un conseil compétent est donc de la plus haute importance dans le cadre d'une consultation de médecine de premier recours.

**Zusammenfassung:** Die Entzifferung des menschlichen Genoms hat den Weg zur Entwicklung ungeahnter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten eröffnet. Zurzeit steht einem wachsenden Angebot molekular-genetischer Analyse-möglichkeiten ein noch kleiner Bereich von therapeutischen Anwendungen gegenüber. Die Interpretation der Befunde hinsichtlich der klinischen Relevanz und ihrer Bedeutung in bezug auf den einzelnen Menschen ist ausserordentlich schwierig und bedarf der interdisziplinären Zusammenarbeit. Die kompetente Beratung von Ratsuchenden in der hausärztlichen Praxis hat einen besonders hohen Stellenwert.

Im Jahr Null nach der Veröffentlichung des humanen Genoms in *Nature* (15.02.2001) und *Science* (16.02.2001) informierte Frau Dr. Suzanne Braga die Berner Hausärzte an ihrer Magglinger Tagung über die neue Herausforderung. Frau Braga ist Co-Präsidentin der Schweizerischen Gesellschaft für Humangenetik, sie führt eine Praxis für genetische Beratung in Bern und macht seit Jahren Öffentlichkeitsarbeit zu genetischen und damit verwandten psychosozialen und ethischen Fragen.

Hat wirklich eine neue Zeitrechnung angefangen? Findet ein Paradigmawechsel von der kurativen zur prädiktiven Medizin statt? Ist dies überhaupt ein Thema für uns GrundversorgerInnen?

Im Rahmen der Diskussion um die Gentechnologie zirkulieren nicht nur in den Medien, sondern auch unter Medizinern viele (falsche?) Ängste und (verfehlte?) Hoffnungen, Visionen und Utopien.

## Erbgut – molekulargenetische Diagnostik, Interpretation, Therapie

½–1% der Termingeborenen haben eine Mutation einer Erbkrankheit. Jeder von uns hat etwa 7 Gendefekte. Geht man von 35 000–45 000 Genen aus, wird klar, dass es sich wirklich um ein ErbGUT handelt.

## Die Diagnostik ist tatsächlich präziser geworden

Die molekulargenetische Diagnostik liefert uns sehr präzise Resultate, die aber der Interpretation bedürfen. Diskutiert werden die Pränatal-, die prädiktive und die Screening-Diagnostik. Die Präimplantationsdiagnostik ist in der Schweiz verboten. Pränatal kann in Familien mit Erbkrankheiten, bei denen die Mutation bekannt ist, beim erwarteten Kind eine Diagnose gemacht werden. Mit Hilfe der FISH-Methode (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), einer auf Gentechnik beruhenden Methode der Chromosomen-Markierung, kann die Wartezeit auf den Befund bei pränatalen Chromosomenuntersuchungen verkürzt werden. Die Hoffnungen, dass damit weniger invasive Techniken angewandt werden können und z.B. Chromosomenaberrationen pränatal aus dem Blut der Mutter diagnostizierbar werden, haben sich bisher noch nicht erfüllt.

Prädiktive Gentests werden uns zunehmend erlauben, Menschen über mögliche Krankheitsentwicklungen zu informieren, lange bevor diese klinisch relevant werden. Als Beispiele seien nur die Chorea Huntington, kolorektale Tumoren und das Mamma-karzinom genannt.

Mikrochips werden Screenings erlauben, bei denen mehrere hundert Gene parallel analysiert werden können.

<sup>1</sup> Workshop anlässlich der Magglinger Tagung der Berner Hausärzte vom 6. September 2001.

*Die Interpretation ist die Crux*

Zwischen der Registrierung der kompletten DNA-Sequenz und deren sinnvoller Interpretation bleibt ein langer Weg. Noch weiss man wenig über die Korrelation von Genotyp und Phänotyp. Wann handelt es sich um eine klinisch relevante Mutation und wann um einen Polymorphismus, d.h. um Proteinvarianten ohne primäre pathogene Bedeutung (wie z.B. im ABO-System)? Von der Zystischen Fibrose sind gegen 1000 Mutationen bekannt: die Heterogenität ist gross, sowohl genetisch wie klinisch. Interaktionen unter den Genen einerseits und zwischen Genen und Umwelt andererseits erschweren die Interpretation zusätzlich. Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Tests sind zwar ausserordentlich hoch, müssen jedoch der Interpretation wegen durch Fachpersonen beurteilt werden. In diesem Zusammenhang warnt Frau Braga ausdrücklich vor gewissen Angeboten der kommerziellen Labors.

Die Diagnostik und deren Interpretation ist nur der eine Teil der neuen Technologie.

*Grosse Erwartungen werden in die therapeutischen Möglichkeiten gesetzt*

Dank präziser Analysen der Gene und Polymorphismen rücken massgeschneiderte Lifestyle-Beratungen und Therapien in den Bereich des Möglichen. Individuell wird das wirksamste Medikament mit den geringsten Nebenwirkungen bestimmt. Trastuzumab, das für die Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt wird, ist ein Beispiel für ein spezifisches Medikament, dessen Wirkung von der genetischen Information der Tumorzelle abhängt. Die Lücke zwischen Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten ist immer noch sehr gross, verändert sich aber ständig.

**Leitplanken**

Diese werden gesetzt durch das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen, das jetzt 2001 in der Vernehmlassung im Parlament ist. Es soll dereinst die genetischen und pränatalen Untersuchungen beim Menschen, die Aufbewahrung und die Weiterverwendung von Proben sowie die Mitteilung und Verwendung genetischer Daten regeln.

*«Test only for error conditions you feel competent to handle»*

Sogenannte Erbkrankheiten gehören zur Identität. Sie werden als Teil der Identität wahrgenommen, und zwar nicht nur des Einzelnen, sondern der ganzen Familie. Je mehr genetisch determinierte Störungen diagnostizierbar werden, desto mehr Menschen werden Ärzte/-innen, Psychologen/-innen, Beratungsstellen aufsuchen, weil sie zur Verarbeitung ihrer Gefühle und zur Planung ihres Lebensentwurfes Hilfe brauchen. Die Beratungskompetenz der Ärztinnen und Ärzte ist deshalb Frau Bragas zentrales Anliegen. Denken wir nur an das kommende Mikrochip-Screening, welches uns mit einer Unzahl von Daten konfrontieren wird, die wir nie erfragt haben. Um in dieser Informationsflut nicht selber hilflos zu werden, müssen wir interdisziplinär arbeiten.

Erfahrungsgemäss werden Beratungsstellen am häufigsten von jungen Menschen vor der Familiengründung aufgesucht, aber auch von Grossmüttern, die Schuldgefühle haben und sich Sorgen machen um die Gesundheit ihrer Enkel, wenn sie erfahren, dass in der Familie eine Erbkrankheit neu diagnostiziert wurde.

*Die Beratung soll Ratsuchende befähigen, eine autonome Entscheidung in ihrem eigenen Kontext zu fällen*

Wichtig sind die persönliche und die Familienanamnese, vorzugsweise mit einem Drei-Generationen-Stammbaum. Die eigene Motivation der Ratsuchenden, eine Beratung aufzusuchen, sowie deren spezifische Fragestellung und ihr Auftrag an den Berater müssen unbedingt und laufend neu geklärt werden. Oft drängt nämlich nicht der Betroffene selbst, sondern dessen Angehörige, Ärztinnen und Ärzte oder sogar Personen aus seinem weiteren Umfeld auf Abklärung. Im Gespräch werden verständliche Erklärungen über klinische Merkmale, Entstehungsmöglichkeiten, Erbgang und Testmöglichkeiten gegeben. Die möglichen Konsequenzen eines positiven oder negativen Gen-Testresultates müssen diskutiert werden. Die Ratsuchenden werden über die oft nicht einfach zu ertragende Zeitspanne von der Blutentnahme bis zum Eintreffen des Befundes – dies kann Wochen bis Monate dauern! – infor-

miert. Auch die finanziellen Aspekte müssen besprochen werden. DNA-Analysen sind nur unter bestimmten Umständen kassenpflichtige Leistungen und können mehrere Tausend Franken kosten. Ein vorgängiger Antrag um eine Kostengutsprache lohnt sich. Der Ratsuchende behält immer die Freiheit, sich zurückziehen zu können. Die Ratgebende sollte während der ganzen Zeitspanne erreichbar bleiben.

*«Hilfe bei schwierigen Entscheidungen»  
versus «belastendes Wissen»*

Die prädiktive Diagnose birgt Vorteile und Gefahren. Der Nachweis einer Mutation kann sich positiv auswirken durch eine intensivere Prophylaxe, eine niedrigere Hemmschwelle für Vorsorgeuntersuchungen sowie eine frühe Diagnosestellung bei behandelbaren Leiden. Diskriminierung, Familienkonflikte und übertriebene Check-ups können negative Auswirkungen darstellen. Der Ausschluss einer befürchteten Mutation kann einerseits die Angst mindern, kann aber an-

dererseits Schuldgefühle gegenüber betroffenen Familienmitgliedern und ein falsches Sicherheitsdenken auslösen.

*Beispiele: Mammakarzinom, kolorektale Tumoren, Hämochromatose*

Mutationen in den BRCA-Genen können ein Karzinom bei prämenopausalen Frauen verursachen. Bei 5% der hereditären Formen von Brust- und Ovarialkarzinomen kann eine Mutation in den bekannten Genen nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken, beträgt für Frauen mit dieser Mutation 80%. Sollen alle Töchter und Schwestern der betroffenen Frauen nun entsprechend untersucht werden? Ist bei positivem Nachweis der Mutation eine vorsorgliche Ablatio beider Mammae, eine Ovariectomie und eine lebenslange Hormonersatztherapie eine realistische Option?

Kolorektale Tumoren können im Gegensatz zu den soeben erwähnten drastischen Massnahmen gut observiert und exzidiert werden.

## Genetische Beratungsstellen der Schweiz

### Basel

Abteilung für Medizinische Genetik  
Universitäts-Kinderspital beider Basel  
Römergasse 8  
CH-4005 Basel  
Tel.: 061/685 64 32  
Fax: 061/685 60 11  
Leiter: Prof. Hj. Müller

### Bern

Labor für Molekulargenetik  
(Bern hat keine Beratungsstelle)  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
Tel.: 031/632 83 24  
Leiterin: Frau Prof. S. Gallati

### Genf

Division de Génétique médicale  
CMU  
1 Rue Michel-Servet  
CH-1211 Genève 4  
Tel.: 022/702 57 07  
Fax: 022/702 57 06  
Leiter: Prof. S. Antonarakis

### Lausanne

Division autonome  
de génétique médicale  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
Tel.: 021/314 33 78  
Fax: 021/314 33 85  
Leiter: Prof. D. Schorderet

### Zürich

Institut für medizinische Genetik  
der Universität Zürich  
Rämistrasse 74  
CH-8001 Zürich  
Tel.: 01/634 25 21  
Fax: 01/634 49 16  
Leiter: Prof. A. Schinzel

Die krebsauslösenden Genmutationen sind im Tumorgewebe selbst nachweisbar. Sie können deshalb im – in der Pathologie aufbewahrten – Tumormaterial von noch lebenden oder sogar verstorbenen Angehörigen nachuntersucht werden. Da DNA-Analysen sehr teuer sind und möglichst gezielt eingesetzt werden sollen, lohnt sich der Aufwand einer solchen Nachuntersuchung. Somit werden unnötige Untersuchungen an Menschen, die das mutierte Gen gar nicht geerbt haben können, vermieden.

Kommt in einer Familie Hämochromatose vor, so ist es sinnvoll, diese Familie molekulargenetisch zu untersuchen, weil durch regelmässigen Aderlass Spätfolgen, z.B. die männliche Infertilität, verhindert werden können. Es ist deshalb empfehlenswert, Männer bei Erreichen der Volljährigkeit zu testen.

## Quantensprung

Die medizinische Technologie hat in diagnostischer und auch in finanzieller Hinsicht (der Kassenboss lässt grüssen) einen Quantensprung hinter sich.

Die neue Zeitrechnung hat begonnen, der Paradigmawechsel von der kurativen zur präaktiven Medizin ist im Gange.

### *Der Code ist entziffert, nicht entschlüsselt*

Forscherinnen und Labormanager werden kaum uns HausärztInnen um Rat fragen, wenn es darum geht, in welcher Richtung sie neue Erkenntnisse suchen und neue Geldquellen erschliessen wollen. Als Grundversorger begegnen wir Ratsuchenden häufig als erste. Der einzelne Mensch mit seinem sozialen Umfeld muss im Zentrum der Aufmerksamkeit bleiben. Packen wir die Chance! Mischen wir uns ein in die Diskussion! Halten wir uns mittels Fortbildung, interdisziplinärer Zusammenarbeit und Kommunikationstraining ganz nach dem Motto der Magglinger Tagung «fit für neue Skills und Challenges»!



### Neues von StarrMed

Mit grosser Erleichterung hat die schweizerische Öffentlichkeit zur Kenntnis genommen, dass die StarrMed-Verhandlungspartner ihre Arbeit ab sofort einstellen. Nachdem die Verhandlungspartner noch gestern einstimmig beschlossen hatten, in den nächsten 10 Jahren definitiv keinen Beschluss zu fassen, überraschte heute alle die Nachricht des archäologischen Institutes der Universität Hippokraties. Mitarbeiter dieses Institutes fanden nämlich in einem Gesteinssediment aus der Jurazeit im ausgetrockneten Elfen-Brunnen in Bern eine überraschenderweise noch intakt arbeitende Task Force zur Festlegung neuer medizinischer Tarife. Einem Inkrafttreten des StarrMed ab 1.1.2002 sollte somit nichts mehr im Wege stehen.

*mediKUSS*