

Ethik von Screening Rationalitäten

Teil II

**Konzeptionelle Probleme und mögliche Ansatzpunkte
einer transparenten Bewertung genetischer Screenings
- am Beispiel prädiktiv probabilistischer BRCA-Tests -**

PD Dr. Günter Feuerstein

Prof. Dr. Regine Kollek

BMBF-Projekt:

Förderkennzeichen: 01KU9907/7

Projektleitung:

PD Dr. Günter Feuerstein
Prof. Dr. Regine Kollek

Universität Hamburg

Forschungsschwerpunkt Biotechnik,

Gesellschaft und Umwelt

Forschungsgruppe Medizin/Neurowissenschaften

Falkenried 94

D-20251 Hamburg

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Subjektivität und Selektivität von Screening-Ratios	2
1.2	Konzeptionelle Perspektiven	5
1.3.	Inhaltlicher Aufbau des Berichts	6
2	Die Komplexität der Bewertung genetischer Screenings	8
2.1	Die Unschärfe des Screening-Begriffs	10
2.2	Das Spektrum der Bewertung medizinischer Technik: von MTA zu HTA – ein kurzer Abriss	13
2.2.1	MTA – Medical Technology Assessment	14
2.2.2	HTA – Health Technology Assessment	15
2.3	Die Evaluation medizinischer Effekte	17
2.3.1	Evidence Based Medicine	17
2.3.2	Outcome-Forschung	19
2.3.3	Vernachlässigung unerwünschter Nebeneffekte	19
2.3.4	Grundprobleme der Evaluation diagnostischer Technik	20
2.4	Gesundheitsökonomische Evaluation	24
2.4.1	Grundkonzepte	24
2.4.2	Kosten und Nutzen – eine Frage der Perspektive	26
2.5	ELSI-Faktoren und die Kontextabhängigkeit der Folgen	30
2.5.1	Zeitfaktoren	31
2.5.2	Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte	32
2.6	Gesundheitspolitische Dimensionen	33
3	Konzeptionelle Überlegungen	34
3.1	BMTA – BioMedical Technology Assessment	34
3.2	Multifaktorenkonzept: Modulare Erfassung und summarische Bewertung	36
3.3.	Mehrebenenkonzept: Makrokontexte, Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte	39
3.4	Perspektivenabhängigkeit des Bewertungskonzepts	40

4	Exemplarische Reflexion der konzeptionellen Ansatzpunkte mit Blick auf BRCA-Tests	42
4.1	Die Wahl der Perspektiven	42
4.1.1	Patientenperspektive	43
4.1.2	Public Health Perspektive	46
4.2	Test- und Beratungssetting (<i>Modul 1</i>)	48
4.2.1	Beratungssetting und Uptake-Rate (<i>Modul 1.1</i>)	48
4.2.2	Testcharakteristiken und prädiktiver Wert (<i>Modul 1.2</i>)	50
4.3	Medizinische Implikationen positiver BRCA-Tests (<i>Modul 2</i>)	53
4.3.1	Früherkennung und Therapie (<i>Modul 2.1</i>)	55
4.3.2	Medizinische Präventionspfade (<i>Modul 2.2</i>)	57
4.3.3	Resignative Verarbeitung (<i>Modul 2.3</i>)	63
4.4	Psychische und soziale Implikationen (<i>Modul 3</i>)	66
4.4.1	Psychische Implikationen (<i>Modul 3.1</i>)	66
4.4.2	Soziale Implikationen (<i>Modul 3.2</i>)	67
4.5	Gesundheitsökonomische Implikationen (<i>Modul 4</i>)	69
4.6	Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte (<i>Modul 5</i>)	73
4.7	Zusammenfassende Bewertung	76
5	Schlussbetrachtung	79
	Literaturverzeichnis	81

ETHIK VON SCREENING-RATIONALITÄTEN

TEIL II

Konzeptionelle Probleme und mögliche Ansatzpunkte einer transparenten Bewertung genetischer Screenings - am Beispiel prädiktiv probabilistischer BRCA-Tests -

Günter Feuerstein & Regine Kollek

1 Einleitung

Zahlreiche Studien und gesundheitspolitische Statements zur Konzeption, Durchführung und Bewertung genetischer Screenings beziehen sich auf die 1968 veröffentlichten WHO Guidelines for Screening for Disease (vgl. dazu: ESHG 2000a: 5; Schöffski 2000: 84f.; Ahrens 2002: 102f.). Die dort formulierten Kriterien sind auch heute noch weitgehend akzeptiert. Im Einzelnen handelt es sich dabei um folgende Punkte:

1. Es muss sich bei der Krankheit um ein bedeutendes Gesundheitsproblem handeln.
2. Im Krankheitsverlauf sollte es ein erkennbares latentes oder frühes symptomatisches Stadium geben.
3. Es sollte ein angemessener Test zur Entdeckung der Krankheit in ihrem frühen Stadium zur Verfügung stehen.
4. Der Test sollte in der Bevölkerung akzeptiert sein.
5. Die Krankheitsgeschichte sollte in angemessenem Umfang verstanden sein.
6. Für die betroffenen Patienten sollte eine effektive Behandlung zur Verfügung stehen.
7. Es sollten Einrichtungen für die Diagnose und Behandlung verfügbar sein.
8. Es sollte Einigkeit darüber bestehen, wem die Behandlung gilt.
9. Das Screening sollte als kontinuierlicher Prozess und nicht als einmalige Aktion durchgeführt werden.
10. Die Kosten der Entdeckung und Behandlung eines Falles sollten im Verhältnis zu den möglichen Gesamtausgaben der Gesundheitsversorgung ausbalanciert sein.

Abb.: WHO Screening Guidelines (vgl. WHO 1968)

Wilson & Jungner, die Autoren der WHO Guidelines, gingen damals noch wie selbstverständlich davon aus, dass der Verlauf der für ein Screening in Frage kommenden Krankheit beeinflussbar sei oder dass die Krankheit durch ihre frühe Entdeckung zu verhindern oder erfolgreich zu behandeln wäre. Tatsächlich wurden diese Prinzipien zu einer Zeit entwickelt, als die Problematik genetischer Tests und Screenings noch nicht auf der gesundheitspolitischen Agenda stand. Unter Berück-

sichtigung der speziellen Risiken genetischer Diagnostik, aber auch mit Blick auf die ethischen, rechtlichen und professionspolitisch gesetzten Rahmenbedingungen der Anwendung genetischer Tests wurden Zusatzkriterien formuliert, die insbesondere auf die Rechte des Individuums und die Autonomie seiner Entscheidung abzielen. Dazu gehören unter anderem folgende Punkte:

1. die Freiwilligkeit der Teilnahme auf Basis des Informed Consent
2. die Information über das Ergebnis des Tests
3. die nicht-direktive Vor- und Nachtest-Beratung
4. die Gewährleistung der Datensicherheit und die Wahrung der Vertraulichkeit
5. der gleiche Zugang zum Test

Für genetische Screenings gibt es inzwischen ein ganzes Bündel von Kriterien, die nicht unbedingt alle auf der gleichen Ebene angesiedelt sind. In unserem Kontext wird besonders interessant sein, inwieweit sich diese Kriterien nicht nur ergänzen, sondern vielleicht sogar bei der Entwicklung und Begründung von Zielsystemen gegenseitig relativieren. Und dies könnte beispielsweise auch mit Blick auf das, was jeweils als Nutzen gesehen wird, der Fall sein.

1.1 Subjektivität und Selektivität von Screening-Ratios

Seit etwa zwei Jahrzehnten kann man im wissenschaftlichen Diskurs der internationalen Gesundheitssystemforschung ein wachsendes Bedürfnis nach einer „rationalen Allokation“ medizinischer Ressourcen beobachten. Dies ist mehrheitlich eine Reaktion auf den langjährigen Wildwuchs an nicht oder nicht positiv evaluierten Leistungsangeboten, die nicht nur in das medizinische System eindringen, sondern sich dort teils auch breit durchsetzen und nachhaltig verankern konnten. Da der Selektionsdruck innerhalb des medizinischen Systems offenbar nur schwach entwickelt ist, richtet sich die Hoffnung gesundheitspolitischer Akteure nun verstärkt darauf, wenigstens mit Blick auf die Diffusion innovativer Technologien wissenschaftlich begründete Entscheidungen treffen zu können und so das Entstehen neuer struktureller Fehlentwicklungen zu verhindern. Die Anbieter neuer medizinischer Technologien sehen sich dadurch einem zunehmenden Begründungszwang ausgesetzt. So formulierte beispielsweise auch die European Society of Human Genetics als Voraussetzung für die Einführung genetischer Screening-Programme vorsorglich drei zentrale Kriterien:

- „1. A screening programme should be considered only if there is general agreement on the benefits expected from the programme, both from the point of view of the professionals and from the point of view of the patients and the community

2. As there are potential harms attached to genetic screening, a programme should only be considered if benefits clearly outweigh harm ...
3. Before starting any population screening programme, all alternative options have to be explored (ESHG 2000b: 2).

Die Durchführung von Screenings, insbesondere die von genetischen Screenings, wird in zahlreichen Statements von Fachgesellschaften, Kostenträgern und gesundheitspolitischen Instanzen an den Nachweis des Nutzens gebunden. Dies geschieht oft mit einer Selbstverständlichkeit, die nichts von den fundamentalen Schwierigkeiten ahnen lässt, die mit einer realistischen Bewertung von Screenings verbunden sind. Es handelt sich dabei um Probleme, die sowohl auf der konzeptionellen als auch auf der methodischen und praktischen Ebene angesiedelt sind. Konzeptionelle Schwierigkeiten ergeben sich zum einen aus der relativen Willkür von Grenzziehungen, also beispielsweise aus der Frage, welche Faktoren wie berücksichtigt werden, mit welchem Zeithorizont dies erfolgt und welche relative Gewichtung sie erhalten, zum anderen aus der jeweils gewählten Akteur- bzw. System-Perspektive, die in einem Bewertungskonzept eingenommen wird. All diese Punkte sind für die Evaluation höchst ergebniswirksam und insofern natürlich auch von verdeckten Werturteilen durchdrungen. Dies gilt nicht weniger für die methodischen Spielräume, die jedes Bewertungskonzept enthält und für die zahlreichen Entscheidungen, die bei der konkreten Umsetzung getroffen werden müssen. Qualitatives muss quantifiziert und Wissenslücken müssen oft durch Schätzungen überbrückt werden. Diese methodischen und sachlichen Spielräume sind immer auch Spielräume für Willkür.

Screening-Rationalitäten sind daher keine wertneutralen Kalküle. Dass sie eine objektive Grundlage für eine rationale Allokation medizinischer Ressourcen abgeben könnte ist eine auch im Health Technology Assessment leider vielfach anzutreffende Fiktion. Kein Bewertungsverfahren biomedizinischer Technologien wird jemals diese Eigenschaft haben, ganz unabhängig davon, wie es im einzelnen konstruiert ist. Das gilt auch für Konzepte, die international abgestimmt wurden und einen möglichst großen Ausgleich von unterschiedlichen Interessenlagen der betroffenen Akteure gesucht haben. Breit angelegte Aushandlungsprozesse schleifen zwar die verengte Sicht rein interessengeleiteter Ansätze ab. Im Ergebnis entsteht dann eine Art kollektiver Willkür. Diese kollektive Willkür macht die entworfenen Entscheidungsinstrumente für alle Beteiligten akzeptabler, die Konzepte und die mit ihnen gewonnenen Erkenntnisse werden dadurch aber weder objektiv noch wertfrei. Ergänzend zu jeder Konstruktion eines Bewertungsverfahrens scheint es daher dringend erforderlich, die implizit eingeschriebenen Wertpräferenzen eines Konzepts soweit wie möglich transparent zu machen.

Dieser Anspruch gilt gleichermaßen für alle Bewertungsdimensionen gendiagnostischer Tests und Screenings: also für die medizinischen ebenso wie für die nicht-medizinischen Faktoren, die innerhalb eines Bewertungskonzeptes kalkuliert werden. Dass hier nach wie vor erhebliche Defizite bestehen und ein hoher Grad an Unbestimmtheit, Beliebigkeit und Zufälligkeit anzutreffen ist, ist zwischenzeitlich auch in gesundheitsökonomische Ansätze und Lehrbücher vorgedrungen (vgl. Schöffski 2000). Die unterschiedliche Ausfüllung von Bewertungsspielräumen ist aber nicht nur ein Problem der *interessengeleiteten Selektivität* in der Wahrnehmung, Berücksichtigung, Einordnung und Gewichtung von Effekten, sondern auch ein Problem ihrer eindeutigen Identifizierbarkeit und Quantifizierbarkeit. Die Schwierigkeit, bestimmte Effekte zu erfassen begünstigt ihre Ausblendung aus dem Kalkül. Hoedemaekers betont dies insbesondere mit Blick auf eventuell negative gesellschaftliche Konsequenzen:

„A major question, well-known in connection with a consequentialistic approach, is what criteria can be applied to weigh the various benefits and harms for individuals and society. These question has not been properly solved yet. ... A consequence of this is that potentially negative societal consequences, for which scientific evidence is more difficult to produce, tend to receive relatively little attention” (Hoedemaekers 1999: 224).

Willkür in den Konzepten und Methoden der Bewertung genetischer Screenings kann also sowohl durch die Selektivität der Wahrnehmungsperspektive als auch aus rein pragmatischen Gründen auftreten. Ohne die von Hoedemaekers angesprochene Tendenz zur Unterbewertung weicher Daten und folglich auch einer Unterbewertung von psychischen, sozialen, kulturellen und ethisch-moralischen Effekten genetischer Screenings in Frage stellen zu wollen, sei allerdings noch einmal betont, dass die ethischen Probleme der Konzeptualisierung von Screening-Rationalitäten teils schon in der Erfassung, Erzeugung, Auswertung und Interpretation der sogenannten „harten Daten“ angelegt sind.

Gerade die jüngste Diskussion um das Mammographie-Screening zeigt, dass auch die harten Daten so hart, wie sie erscheinen, de facto gar nicht sind. Nahezu alle medizinischen und gesundheitsökonomischen Evaluationen lassen breiten Raum für die begründete Anfechtung der jeweiligen Ergebnisse. Dies ergibt sich teils schon aus der Unterschiedlichkeit oder gar Widersprüchlichkeit der präsentierten Ergebnisse, teils aber auch aus den Kontroversen um die jeweils zugrunde gelegte Methodik der Studien. So konnte die vom Nordic Cochrane Centre vorgelegte und von der Cochrane Breast Cancer Group bestätigte Metaanalyse der bisherigen Studien zum Mammographie-Screening (vgl. dazu Gøtzsche/Olsen 2000; Olsen/Gøtzsche 2001)

keine wissenschaftlich nachweisbare Evidenz für die Reduktion der Mortalität finden.

Damit gerieten die bisher hinter dem Screening stehenden Nutzen-Annahmen erheblich unter Druck. In der betroffenen Scientific-Community führte dies zwangsläufig zu der Erkenntnis, dass das gleiche Set an harten Daten sehr unterschiedlich interpretiert werden kann und löste zudem den Verdacht aus, dass Wissenschaftler einiges an Subjektivität in ihre Arbeit hinein tragen (vgl. Mayor 2001). Eine weitere - in den USA allerdings schon hinlänglich bekannte - Erfahrung stärkte darüber hinaus die Erkenntnis, dass wissenschaftliche Evidenz nicht nur subjektiv, sondern auch unwillkommen sein kann und dass politische Institutionen in ihren Entscheidungen und Tatsachenfeststellungen eher von Opportunitätsüberlegungen als von wissenschaftlicher Expertise geleitet werden (vgl. Editors Choice 2001; Fletcher 1997). Die offizielle Antwort auf das unerwünschte Cochrane Review fiel dann mit Verweis auf die eigenen Erkenntnisse meist relativ lapidar aus. Moscrop (2001: 1088) brachte dies auf die Formel: „The NHS Cancer Screening Programmes insisted this week that breast screening saved lives, despite recent claims to the contrary by the Cochrane centre.”

Mit dem hier durchscheinenden Policy-Charakter von Screening-Kalkülen wird deutlich, dass es dabei nicht nur um den störenden Einfluss von ungewollter Subjektivität geht, mit dem Bewertungskonzepte von Screenings aufgrund von konzeptionellen und methodischen Problemen konfundiert sein können, sondern auch um die Verquickung von Subjektivität und Machtressourcen, die sich der Anmutung des Rationalen, der Objektivität bedienen.

1.2 Konzeptionelle Perspektiven

Realistisch betrachtet, sind die Bewertungskonzepte und Begründungsmuster genetischer Screenings das Ergebnis einer sozialen Konstruktion, also ein höchst subjektives Konstrukt. Sie bilden keine von den Perspektiven und Interessen der Beteiligten unabhängige soziale Realität ab. Durch den bereits begrifflich reklamierten Anspruch auf Rationalität wird diese subjektive Fundierung der Screening-Ratios eher verleugnet als offenbart. Biomedizinische Technikbewertung sollte daher nicht nur die Grenzen ihrer eigenen Objektivität kennen und benennen, sondern sich auch ihrer begrenzten Rolle bewusst sein. Diese besteht weitgehend darin, argumentative Orientierungspunkte und Grundlagen für gesundheitspolitische Aushandlungsprozesse zu liefern. Und hierbei wird wohl jede Akteurgruppe ihre eigene Ratio ins Spiel bringen.

Eine Lösung der zahlreichen offenen Fragen an eine angemessene Bewertung genetischer Screenings setzt als Minimalbedingung einen Ansatz voraus, der explizit macht, aus welcher Akteurperspektive (Anbieter, Nutzer, Gesellschaft, Krankenversicherungen, medizintechnische Industrie etc.) genetische Screenings kalkuliert werden. Akteurbezogene Screening-Ratios würden die Kosten- und Nutzenfaktoren unter dem Aspekt intern vs. extern wesentlich eindeutiger zuordnen können als Kalküle, die ihre eigene Perspektive nicht erkennen lassen. In den Resultaten ihrer Anwendung würden sich die perspektivengebundenen Kalküle allerdings durch ihre jeweils spezifische Zuordnung von Kosten- und Nutzenfaktoren und durch eine spezifische Gewichtung dieser Faktoren im Ergebnis wesentlich unterscheiden. Mit diesem Ansatz sind dann zwar keine generalisierenden Aussagen möglich, aber es wird deutlich, in welcher Weise unterschiedliche Akteurgruppen mit den Vor- und Nachteilen eines Screenings vergesellschaftet sind. Auch die am weitesten gefassten Bewertungsperspektiven, gemeint ist die Orientierung an gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Zielsystemen, können keine größere Objektivität und auch keine zwingende Ordnung in ein Bewertungssystem hineinragen, da weder die Gesundheitspolitik noch die Gesellschaft als homogenes Gebilde beschrieben werden können. Allzu sehr verschwimmen auch hier die Grenzen zu Subsystemen, Akteurperspektiven und Interessengruppen.

Insofern ist die Konstruktion eines universalen Bewertungskonzeptes illusorisch. Sinnvoller wäre die Skizzierung eines Ansatzes, der die ergebnisrelevanten Wertentscheidungen transparent macht, die Variationsbreite von Screening-Kalkülen zeigt und insofern einen Gegenpol zu den unbegründeten, weil konzeptionell und praktisch nicht einlösbaren Objektivitätsansprüchen herkömmlicher Ansätze markiert.

1.3 Inhaltlicher Aufbau des Berichts

Der hier vorliegende Teil II des Projektberichtes zielt darauf ab, die methodisch-verfahrensmäßigen Schwachstellen der Bewertungsansätze genetischer Screenings herauszuarbeiten und erste konzeptionelle Überlegungen für eine angemessene und transparente Bewertungsstrategie anzustellen. Hierbei geht es nicht um Detaillösungen, sondern um die Grundzüge eines solchen Verfahrens und um die Analyse der Grenzen, die seitens des Gegenstandes und seiner Mehrfachintegration in gesellschaftliche Verhältnisse und Funktionssysteme gesetzt sind.

Dafür wird zunächst in einem ersten Schritt die Komplexität des Bewertungsgegenstandes herausgearbeitet, aber auch die methodischen Spielräume, die der bewer-

tende Zugriff auf den Gegenstand unabhängig vom jeweils konkreten Verfahren enthält und schließlich die Variationsbreite in der Konstruktion von Bewertungsverfahren genetischer Screenings.

Der zweite Schritt gilt konzeptionellen Überlegungen, die Möglichkeiten eines transparenten und von *verdeckten* Werturteilen weitgehend befreiten Bewertungsverfahrens erkunden sollen und darüber hinaus eine geeignete Grundlage dafür bieten, dem raschen Wandel medizinischer Techniken insofern Rechnung zu tragen, als eine flexible Re-Evaluation mit verringertem Aufwand möglich ist.

Abschließend werden die Möglichkeiten und Grenzen eines solchen Vorgehens am Beispiel eines zwar noch nicht realisierten, aber in absehbarer Zeit durchaus denkbaren Screenings auf genetisch assoziierten Brustkrebs (BRCA-Screening) erörtert. Dieser Anwendungsfall ist zwar nicht repräsentativ für die oft ganz unterschiedlichen Problemlagen genetischer Screenings. Für unsere Zwecke ist er aber insofern ideal, als er zum einen enorm vielfältige und komplizierte Anforderungen an ein Bewertungskonzept genetischer Screenings stellt und zum anderen als ein möglicher Vorläufer für Screening-Programme auf dem breiten Feld prädiktiv probabilistischer Gentests gelten kann und insofern für das quantitativ bedeutsame Feld der Analyse genetischer Risiken für verbreitete, polygenetisch oder multifaktoriell bedingte Zivilisationskrankheiten exemplarisch sein könnte.

2 Die Komplexität der Bewertung genetischer Screenings

Screening-Rationalitäten sind nahezu ausnahmslos konsequentialistisch ausgelegt. Bewertet wird all das, was voraussichtlich an Kosten, Risiken und Nutzen von einer Screening-Technik erwartet wird. Neben und in Verbindung mit den einleitend bereits erwähnten Spielräumen konzeptueller, methodischer und verfahrenstechnischer Art, wird die Bewertung genetischer Screenings vor allem durch die folgenden Faktoren kompliziert:

- *Die Vielschichtigkeit der Effekte:*

Die positiven wie negativen Effekte diagnostischer Techniken sind nicht auf die unmittelbaren Folgen der jeweiligen Technik, ihrer spezifischen Eigenschaften, Qualitätsmerkmale und Wirkungsweise beschränkt, sondern erstrecken sich auch auf die jeweiligen medizinischen Anschlussbehandlungen, die mit dem Einsatz der Diagnostik verbunden sind und auf die institutionellen und gesellschaftlichen Einbettungen der Technik und der Resultate, die ihr Einsatz mit sich bringt. In diesem komplexen Prozess des systematischen Zusammenspiels diverser medizinischer Techniken und Verfahren treten Effekte auf, die sowohl in medizinischer Hinsicht, als auch auf der Ebene ökonomischer, psychischer, sozialer, kultureller und ethisch-moralischer Konsequenzen angesiedelt und einer Bewertung zugänglich sind.

- *Die Indirektheit der Effekte*

Die Effekte der genetischen Diagnostik treten oft erst sehr zeitfern auf und sind an die Vermittlung zahlreicher Einflussfaktoren gebunden. Insofern müsste man über längere Zeiträume hinweg ganze Ketten von Ereignisabfolgen betrachten und zugleich in Rechnung stellen, dass sich die Anschlussbehandlungen an einen Test und die intervenierenden Ereignisse im Laufe der Zeit verändern können. Dies gilt sowohl für medizinische Kontexte, also die präventiven und therapeutischen Optionen, als auch für ökonomische, soziale, kulturelle und ethische Formationen und Transformationsprozesse. Durch die Vermitteltheit und zeitliche Entfernung der Effekte entstehen teils kaum zu lösende Probleme der Zukunftsprognostik auch hinsichtlich der Zurechenbarkeit von Effekt und Intervention. Dies umso mehr, als zahlreiche medizinische Interventionen in ihrer Wirkungsweise mit Verhaltens- und Verhältniskomponenten verknüpft sind, die sich langfristig stark verändern können.

- *Die Relativität der Effekte:*

Hierbei wird auch die Kontextabhängigkeit der auftretenden Effekte deutlich.

Dies bedeutet, dass die im engeren Sinne technischen Eigenschaften eines gen-diagnostischen Tests nur in begrenztem Umfang sein Kosten-, Nutzen-, Risiko-Profil bestimmen. Mit anderen Worten: Ein und derselbe Screening-Test kann unter verschiedenen Durchführungsbedingungen und sachlich-sozialen Einbettungsverhältnissen gänzlich andere Effekte haben. Eine Diagnostik kann, ohne sich selbst zu verändern, plötzlich dadurch eine völlig neue medizinische Relevanz erhalten, dass für die jeweilige Erkrankung eine wirksame Prävention oder Therapie entwickelt wird, oder auch, dass sich die vorhandene Therapie durch auslaufenden Patentschutz oder innovative Verfahren um Größenordnungen verbilligt.

- *Die Mehrdimensionalität der Effekte:*

Kosten, Nutzen und Risiken genetischer Screenings können sowohl auf der Mikro-, der Meso- als auch der Makro-Ebene angesiedelt sein und sind dabei für unterschiedliche Akteure oder Akteurgruppen von unterschiedlich großer Bedeutung, sei es, dass sie nur selektiv auftreten, also ausschließlich in einem System- oder Akteurskontext und in anderen nicht, oder dass sie in den jeweiligen Betroffenheitssphären unterschiedlich codiert sind. Mehrdimensional sind die möglichen Effekte aber auch in den Bewertungsdimensionen. Nicht nur, dass es neben rein medizinischen Effekten noch eine ganze Reihe weiterer Bewertungsfaktoren gibt, vielmehr stehen diese auch noch in einer nicht widerspruchsfreien Beziehung. So können beispielsweise die rein medizinischen Effekte durch negative psychische und/oder soziale Begleiterscheinungen aufgehoben oder gar überkompensiert werden. Während dies aus der Perspektive der Patienten/Klienten höchst relevant sein dürfte, haben die Leistungsanbieter oder Kostenträger die nicht oder nicht unmittelbar medizinischen Implikationen vielleicht gar nicht in ihr Wahrnehmungsraster und damit auch nicht in ihr Relevanzsystem und Bewertungskonzept integriert.

- *Die Widersprüchlichkeit der Effekte:*

Die Vielschichtigkeit und Mehrdimensionalität der Effekte führt zu Problemen ihrer eindeutigen kontext- oder akteurbezogenen Zuordnung und damit auch zu systematischen Bewertungskonflikten. Denn was auf einer Ebene bzw. in einer Akteurgruppe als Nutzen erscheint, kann auf einer anderen Ebene bzw. für eine andere Akteurgruppe als Kostenfaktor oder Risiko wirksam sein. Besonders dann, wenn die Bewertung auf sehr hohem Aggregationsniveau erfolgt, also beispielsweise aus der Sicht der Krankenversicherungen oder aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive, treten Inkompatibilitäten auf, die nicht bruchlos in ein konsistentes Bewertungssystem integrierbar sind.

Die Schwierigkeiten der Bewertung prädiktiv genetischer Diagnostik und genetischer Screenings verweist auf die generelle Problematik der Zurechnung von Effekten medizinischer Maßnahmen. Denn diese Schwierigkeiten bestehen auch für eine Vielzahl von Therapieeffekten, die nicht auf singuläre Interventionen zurückgehen und über komplexe Wirkungsmechanismen vermittelt sind. Aber selbst dies ist im Vergleich zu den Effekten der Diagnostik noch relativ gut zu umreißen. Denn die klinische Relevanz der diagnostischen Information ergibt sich oft nur sehr indirekt über die Vermittlung zahlreicher Anschlusshandlungen und deren eigenes Wirkungsspektrum. Diese indirekten Fernwirkungen sind umso größer, je mehr die Diagnostik vom bereits bestehenden oder sich gerade entwickelnden Krankheitsgeschehen entfernt ist. Für prädiktiv genetische Tests und Screenings gilt dies ganz besonders, da sie nicht Krankheiten diagnostizieren, sondern lediglich Risiken, die den Krankheitsprozess auslösen und beeinflussen – oder auch nicht.

Das eigentliche Artefakt, der jeweilige Test, steht daher in vielfacher Hinsicht einer breiten und differenzierten Außenwelt gegenüber, durch die die Realität des Tests und die Implikationen seiner Anwendung weit mehr bestimmt werden, als durch den Test selbst. Viele dieser Effekte sind nicht nur durch funktionale Integrationen in das medizinische Handlungsgeschehen vermittelt, sondern auch durch nicht-medizinische Anschlusshandlungen, durch gesellschaftliche Deutungsmuster, Relevanzkriterien und Bewertungen, die in unterschiedlichen Subsystemen der Gesellschaft (wie z.B. Recht, Ökonomie, Ethik, Kultur) unterschiedlich ausfallen. Die Probleme beginnen dabei oft schon im Definitivischen. Eines dieser zahlreichen Definitionsprobleme betrifft das Verständnis des Screenings bzw. genetischen Screenings selbst.

2.1 Die Unschärfe des Screening-Begriffes

In der fachwissenschaftlichen Literatur finden sich zahlreiche Definitionen des Begriffs „genetisches Screening“. Teilweise wird er sogar synonym zum Begriff „genetische Tests“ und damit nicht nur relativ unspezifisch, sondern in letzter Konsequenz auch personenbezogen, also nicht nur gruppen- und bevölkerungsbezogen verwendet. Demgegenüber haben sich allerdings Definitionen durchgesetzt, die den Populationsbezug genetischer Screenings hervorheben und insofern den systematischen Einsatz von genetischen Tests in ganzen Bevölkerungen oder, was häufiger der Fall sein dürfte, in merkmalsdefinierten Subgruppen einer Bevölkerung bezeichnen. Darren Shickle konkretisiert ihr Verständnis von Screening und genetischem Screening wie folgt:

„Screening may be defined as a selection procedure for further investigation, applied to a population of asymptomatic individuals, with no personal or family history to suggest that they are at a higher risk of the disease than the rest of the population. The term population when used in the epidemiological sense can be applied to subgroups not necessarily geographically defined, for example according to age, sex or ethnic origin.

Strictly speaking, the term genetic screening should only be used for heterozygote or homozygote detection of recessive diseases or for conditions with a high spontaneous mutation rate i.e. where there is no recent family history. The term screening could also be applied to predisposition testing for multifactorial diseases applied to large populations” (Shickle 1999: 1,2).

Mit dieser Definition wird ein “outwards-in approach“ verfolgt, also eine Suchstrategie innerhalb von Populationen oder Subpopulationen, die nicht aufgrund eines individuell erhöhten Risikos gebildet werden. Das systematische Angebot von genetischen Tests für Personengruppen, die aufgrund ihrer Familiengeschichte ein erhöhtes Risiko für den Carrier-Status erwarten lassen, wird dagegen als „inwards-out approach“ charakterisiert. Hierbei stünde die diagnostische Einzelfall-Abklärung und der Ausschluß eines bereits bekannten genetischen Risikos im Vordergrund. Sämtliche genetischen Test-Programme, die sich auf Personen mit erhöhtem genetischem Risiko-Status beziehen, würden damit aus der Screening-Definition ausgegrenzt. Für diese ausgrenzende Definition gibt es allerdings keinen Konsens. Eine Vielzahl von international gebräuchlichen Screening-Definitionen ist offen für sehr unterschiedliche Varianten genetischer Tests. Exemplarisch dafür steht die sowohl vom Gegenstand als auch von der Zielsetzung sehr großzügig ausgelegte Definition des Public and Professional Policy Committee der European Society of Human Genetics (ESHG):

“Genetic screening may be defined as any kind of test performed for the systematic early detection or exclusion of a genetic disease, the predisposition or resistance to such a disease, or to determine whether a person carries a gene variant which may produce disease in offspring. Screening may be concerned with the general population or with specific sub-populations defined on some basis other than their health. ...

Genetic screening is distinguished from other types of medical screening by the genetic nature of the disorder which may result in risk implications to family members of the person screened, even though family members may not be, nor perhaps wish to be, included in the screening programme. Genetic screening is also distinguished from other forms of screening because its aim is not necessarily to prevent or treat diseases in the person screened; it may be used for health related reproductive or lifestyle choices” (ESHG 2000b: 1f.).

Wenngleich es gute Gründe gibt, die sogenannten Kaskaden-Screenings von Screenings in Nicht-Risiko-Gruppen analytisch zu unterscheiden, ist mit der von Shickle verfolgten definitorischen Engführung und Ausgrenzung nichts gewonnen. Die unterschiedlichen Formen und Strategien genetischer Screenings unterscheiden sich in ihrer gesellschaftlichen Problemlage und in ihrem psychosozialen Wirkungsspektrum oft nur graduell. Weitaus größere und folgenschwerere Unterschiede zwischen genetischen Screenings werden aber beispielsweise durch den Schweregrad der genetisch assoziierten Erkrankung und die jeweils bestehenden oder fehlenden Möglichkeiten einer wirksamen Prävention und Behandlung besetzt. Die Frage, ob man in eine Risikogruppe *hinein gescreent* oder aus ihr *heraus gescreent* wird, erscheint vor diesem Hintergrund nachrangig.

Ob der auf bestimmte Bevölkerungs- bzw. Risikogruppen zielende Einsatz prädiktiver genetischer Tests als Screening definiert oder als klinische Diagnostik zur genaueren Abklärung eines familiär vorhandenen Risikos gesehen wird, hat allerdings für die Anwendung und Verbreitung der Tests ganz praktische Konsequenzen. Denn in aller Regel sind Screening-Programme vor ihrer Einführung nicht nur besser evaluiert als einfache Testangebote, sondern auch an engere Normen der Qualitätssicherung und Regeln der Durchführung geknüpft. Gerade in Bezug auf genetische Screenings dürfte dies für die obligatorische Verknüpfung des Testangebots mit einer kompetenten genetischen Beratung von herausragender Bedeutung sein.

Die definitorische Grenzziehung ist daher meist auch eine Frage der Anbieter-Policy. In einer kritischen Phase der Einführung genetischer Tests können Screening-Programme durchaus zu einem Motor der konfliktreduzierten Diffusion genetischer Test in den medizinischen Alltag sein. Dafür müssen sie allerdings die Schwelle der Akzeptanz durch wichtige Entscheidungsträger innerhalb und außerhalb des medizinischen Systems gewonnen haben. Umgekehrt können Screening-Programme aber auch als restriktiver Faktor im Diffusionsprozeß von Techniken wirksam oder zumindest wahrgenommen werden. Denn es gibt zahlreiche empirische Belege, dass eine qualifizierte genetische Beratung die Nachfrage nach genetischen Testangeboten erheblich einschränken kann (vgl. Nippert 2000: 140). Vor diesem Hintergrund könnte die Ausgrenzung von genetischen Kaskaden-Screenings, ihre Einordnung als klinisches Testangebot oder gar beratungsfreie Differentialdiagnostik auch Ausdruck einer Test-Policy von Anbietergruppen sein, die weniger an genetischer Beratung und kontrollierter Einbettung genetischer Tests interessiert sind als an einer raschen Diffusion des geräte- und laborzentrierten Leistungsangebots. Der Outcome solch frei flottierender Tests entzieht sich dabei weit mehr einer Kosten-, Nutzen- und Risikoanalyse, als dies bei kontrollierten Screenings unter definierten Anwendungsbedingungen der Fall wäre.

Das vorliegende Projekt hat mit der breiten Streuung der gewählten Beispiele (Down Syndrom Screening, CF-Screening und BRCA-Screening) eine Screening-Definition gewählt, die nicht nur weitreichender ist, sondern auch der strategischen Ausrichtung und argumentativ oft hervorgehobenen Public Health-Orientierung der Testangebote Rechnung trägt. Begrifflich folgen wir damit also einem Verständnis von Screenings, demzufolge der systematische Charakter des Angebots genetischer Tests, ihre institutionalisierte Einbettung in gesundheitspolitische Zielsysteme und Strategien, sowie das Vorhandensein einer definierten Zielgruppe betont wird. Diese Faktoren bilden gewissermaßen auch das Bezugssystem für die in der Fachliteratur vorgefundenen Evaluationsstudien und Screening-Kalküle. Denn, wie erst jüngst wieder in der Diskussion um das Mammographie-Screening deutlich wurde, können die Rahmenbedingungen, Durchführungsstrategien und Anwendungskontexte eines Screenings von zentraler Bedeutung für die damit verbundenen Kosten-, Nutzen- und Risikofaktoren sein (vgl. Charatan 2002). Dies ist beispielsweise immer dann der Fall, wenn die Sicherung der Qualität entscheidenden Einfluss auf die Effektivität der eingesetzten Technik hat, aber auch hinsichtlich der Kompatibilität des Screenings mit testexternen Einflussfaktoren medizinischer oder gesellschaftlicher Art.

2.2 *Das Spektrum der Bewertung medizinischer Technik: vom MTA zum HTA – ein kurzer Abriss*

Die medizinische Technikbewertung hat eine schon längere Tradition. Das Interesse konzentrierte sich dabei vor allem auf den Nachweis von Wirkungen und die Ermittlung von Nebenwirkungen medizinischer Techniken und Verfahren. Unter dem Eindruck der weltweit zu beobachtenden Knappheitsphänomene im Bereich der Gesundheitsversorgung hat sich die Bedeutung der medizinischen Technikfolgenabschätzung im vergangenen Jahrzehnt sogar noch deutlich erhöht.

Doch ungeachtet einer anhaltend starken Outcome Bewegung und des dichter werdenden Netzwerkes der Evidence Based Medicine waren nach einer im Jahr 1996 vorgelegten Schätzung der WHO (1996) nur etwa 20 Prozent aller diagnostischen und therapeutischen Techniken überhaupt evaluiert. Dafür gibt es mehrere Gründe: das enorme Innovationstempo medizinischer Techniken, die Vielfalt und sukzessive Erweiterung ihres Anwendungsspektrums, zahlreiche methodische Probleme, die teils erhebliche Länge des erforderlichen Evaluationszeitraum und, eng damit verbunden, der relativ große (Kosten-)Aufwand einer wissenschaftlich gesicherten Bewertung.

Hinzu kommt noch ein weiterer Faktor. Die interessierenden Probleme und damit die Aufgaben des MTA haben sich während der letzten Jahrzehnte erheblich erweitert. Neue Technologien haben neue Fragestellungen aufgeworfen. Die Evaluation medizinischer Techniken wurde dadurch sowohl auf der inhaltlichen als auch auf der bewertungsstrategischen Ebene tangiert. Zum einen hat sich das inhaltliche Folgenspektrum auf ökonomische Faktoren, Risikoaspekte und gesellschaftlich vermittelte Implikationen (psychische, soziale, kulturelle, rechtliche und ethische Folgen) ausgedehnt, und zum anderen wurden immer mehr gesundheitspolitische, soziale und gesellschaftliche Dimensionen (wie beispielsweise Bedarf, Angemessenheit, Zugang etc.) in den Bewertungshorizont gerückt.

2.2.1 *MTA - Medical Technology Assessment*

Das traditionelle MTA realisiert sich bis heute in Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit medizinischer Techniken. Ihr Zuwachs an Systematik und ihr Anspruch auf Wissenschaftlichkeit wird vor allem im Goldstandard der randomisierten klinischen Kontrollstudie deutlich. Hierbei handelt es sich um ein experimentelles Setting. Der Geltungsbereich der gewonnenen Erkenntnisse bezieht sich auf die in der Regel optimal gestalteten Konditionen und Rahmenbedingungen des (Labor-)Versuchs. Im Unterschied zu dieser Laborwirksamkeit, der „efficacy“, beschreibt der Begriff „effectiveness“ die Wirksamkeit einer medizinischen Technik unter alltäglichen Anwendungsbedingungen. Beides kann erheblich voneinander abweichen. Letzteres ist das Maß dessen, was vom potentiellen Nutzen einer Technik beim Durchschnittspatienten tatsächlich ankommt. Beide Maße haben während der letzten Jahre enorm an Bedeutung gewonnen: Das der „efficacy“ weil es das maximale Leistungsvermögen einer Technik beschreibt und insofern einen direkten Vergleich zwischen alternativen Optionen medizinischer Diagnostik oder Therapie ermöglicht. Und das Maß der „effectiveness“, weil es das Leistungsvermögen unterschiedlicher Praktiken und Settings des medizinischen Technikeinsatzes unter Alltagsbedingungen und damit die unausgeschöpften Potentiale der medizinischen Qualitätssicherung erkennen lässt.

Die während der letzten Jahre erstarkte „evidence based medicine“ reflektiert allerdings nur Daten zur technical efficacy. Sie leistet dadurch zwar eine formale Selektionshilfe, ist in ihrem Problemhorizont allerdings insofern eingeschränkt, als eine Vielzahl von Fragen, die mit dem Einsatz medizinischer Technik aufgeworfen werden, im Rahmen naturwissenschaftlich orientierter Studiendesigns ausgeblendet sind.

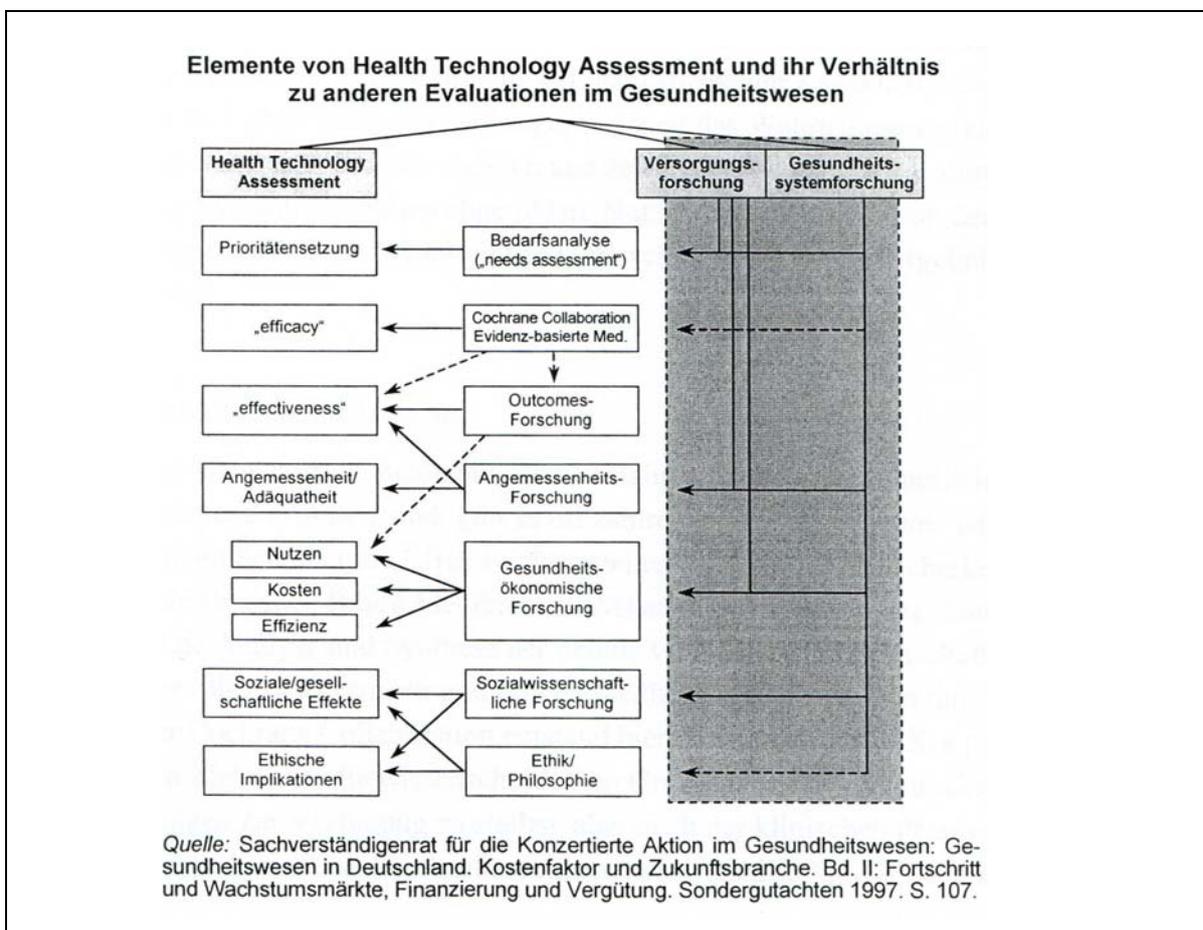
Das Neue MTA. In dem Maße, wie das Patienteninteresse und das Interesse an gesundheitspolitischer Steuerung und gesellschaftlicher Regulation des medizinischen Leistungsangebotes an Bedeutung gewann, begann sich der Horizont des MTA zu erweitern (Hansen/Launso 1989; Fuchs/Garber 1990). Neue Outcome-Dimensionen wie die behandlungsbedingt zu erwartende Lebensqualität, die Kosten-Nutzen-Relation des Technikeinsatzes, aber auch unerwünschte individuelle und gesellschaftliche Nebeneffekte wurden zum Bestandteil der Evaluation. Die schrittweise Erweiterung der Perspektive zeigte sich vor allem auch im Wandel der quantifizierenden Kalküle des Leistungsvergleichs medizinischer Techniken. In der Verbindung von Wirtschaftlichkeits- und Wirksamkeitsdimensionen („cost-effectiveness“) werden neben rein medizinischen Effekten zunehmend auch para-medizinische und nicht-medizinische Faktoren konzeptualisiert. Ein Beispiel dafür ist die medizinische Technikbewertung nach QALYs („quality-adjusted-life-years“). Der Umfang physischer, psychischer und soziale Leistungsdimensionen des medizinischen Technikeinsatzes, die Zeitdauer der zu erwartenden Therapieeffekte, und die Kosten, die dabei verursacht werden, sind die zentralen Bezugspunkte dieses Kalküls. Die Effektivität einer medizinischen Maßnahme bemißt sich an ihrem prognostizierten QALY-Ertrag. Ein Jahr, das therapiebedingt mit optimaler Lebensqualität verbracht werden kann, entspricht dabei dem QALY-Wert „1“. Verbleibende oder iatrogen bedingte Einschränkungen in der Lebensqualität führen zu einer entsprechenden Verminderung dieses Werts. Die Berücksichtigung der Kosten, die eine Technik beansprucht, um *ein* QALY („cost-per-QALY“ Kalkül) zu produzieren, ermöglicht daher den Kosten-Nutzen-Vergleich von alternativ anwendbaren, aber auch von völlig verschiedenen Medizintechniken. QALYs sind demnach zu einer Art Einheitswährung im Vergleich medizintechnischer Leistungspotentiale geworden.

2.2.2 HTA - Health Technology Assessment

Die Begrenzung des QALY-Konzepts ist vielschichtig. Erstens liegt sie in dem Problem, nicht-medizinische Dimensionen der Lebensqualität in einem intersubjektiven Schema zu erfassen und zu quantifizieren. Zweitens handelt es sich um ein formales Kalkül, das normative Fragen ausgrenzt, dessen praktische Umsetzung dann aber sehr wohl normative Effekte zeitigt. So treten beispielsweise in QALY-Rankings Selektionseffekte auf, die sich zugunsten akutmedizinischer Interventionen und der Behandlung von Bagatellerkrankungen auswirken, umgekehrt also zu Lasten des Leistungsangebotes und der Behandlung von komplexen chronischen Krankheiten, teuren lebensrettenden Therapien und der Versorgung von Patienten mit nicht-

erfolgreich therapierbaren Erkrankungen (wie HIV) gehen. Die strikte Anwendung formaler Kalküle der Technikbewertung wirft, wenn sie zur alleinigen Grundlage der Allokation knapper medizinischer Ressourcen wird, eine Vielzahl von Wertkonflikten auf, führt zur Kollision mit traditionellen Aufgabenstellungen der Gesundheitsversorgung und hinterlässt eine Reihe (medizin-) ethischer Probleme und gesellschaftlicher Konflikte (vgl. dazu Feuerstein 1998: 27ff.).

Neuere Ansätze, die unter dem Begriff des Health Technology Assessment versammelt sind, versuchen die Enge formaler Kalküle durch die zusätzliche Einbeziehung verschiedener versorgungsrelevanter und gesundheitspolitischer Dimensionen zu relativieren und zu korrigieren. Das pluridisziplinär angelegte Konzept, wie es vom Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR 1997: 105) vorgestellt wurde, sieht die HTA-Forschung in einem direkten Bezug zur Versorgungs- und Gesundheitssystemforschung. Neben den bereits gebräuchlichen medizinischen und ökonomischen Dimensionen der Evaluation rücken nun auch steuerungspolitische Fragestellungen (Bedarfsanalyse und Prioritätensetzung), kriteriengeleitete Abwägungsentscheidungen (Angemessenheit / Adäquatheit) und gesellschaftspolitische Implikationen in den Blick der Folgenforschung.



Die genannten Elemente des HTA zeigen also gegenüber herkömmlichen MTA-Ansätzen ein deutlich verbreitertes Bewertungsspektrum, lassen jedoch offen, in welcher Weise die Ergebnisse der Bereichsanalysen konzeptionell verknüpft, das heißt in ein einheitliches Bewertungsschema integriert werden können. Genau dies ist ein Problem, das sich der Technikfolgenabschätzung moderner Biotechnologien in der Medizin verschärft stellt, da hier insbesondere die sogenannten „weichen“ Bewertungsdimensionen (ELSI-Faktoren) von besonderer Bedeutung sind. Wir kommen an späterer Stelle darauf zurück.

2.3 Die Evaluation medizinischer Effekte

Die Schlüsselkategorie der Evaluation medizinischer Leistungen ist die „Effektivität“, also die Wirksamkeit der eingesetzten Technik, gemessen an der Erreichung des mit ihr verfolgten Ziels. Damit allerdings ist der Nutzen dieser Technik nur sehr unvollständig umschrieben. Denn zum einen reichen viele Wirkungen medizinischer Techniken über den im engen Sinne medizinischen Kontext hinaus und betreffen Konditionen, die eigentlich eher dem Funktionskomplex psychischer und sozialer Kompetenzen zuzurechnen sind. Für die medizinische Technikbewertung sind diese Faktoren insofern relevant, weil sie durch den medizinischen Technikeinsatz beeinflusst werden und darüber hinaus auf den Prozess der Krankheitsbewältigung zurückwirken. Daher stellt sich die Frage, wie weit das Wahrnehmungsfeld der Bewertung medizinischer Effekte sachlich und zeitlich ausgedehnt wird. Zum anderen hängt der in Evaluationsstudien abgebildete Nutzen natürlich auch von den Kontexten der Erhebung ab. Bereits hier gibt es Unterschiede, die für das Ergebnis höchst erheblich sind.

2.3.1 Evidence Based Medicine

Obwohl nur die wenigsten medizinischen Verfahren nach wissenschaftlichen Standards hinreichend evaluiert sind, gibt es oft zahlreiche und im Ergebnis widersprüchliche Studien über die Effektivität einzelner medizinischer Techniken. Genau hier setzt die Evidence Based Medicine (EBM) an. Unter EBM versteht man die systematische Analyse und Synthese der bereits vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisse über Wirksamkeit und Folgen medizinischer Techniken und Verfahren. Mit der Cochrane.Collaboration entstand hierfür ein weltweites Kooperationsnetz, dessen Ziel es ist, die wissenschaftlichen Grundlagen für gesundheitspolitische Entscheidungen zur Verfügung zu stellen, aber auch der klinischen Praxis eine aussagekräftige und leicht nachvollziehbare Entscheidungshilfe für die Behandlung

von individuellen Patienten zu geben (vgl. dazu Siebert/Mühlberger/Schöffski 2000: 82ff.).

Unabhängig von den im Gefolge einer Technikbewertung immer wieder auftretenden Interessenkonflikten und öffentlichen Auseinandersetzungen hat sich die EBM zwischenzeitlich als der alles überragende Orientierungspunkt für die Erfolgsbeurteilung medizinischer Techniken etabliert. Kritiker sprechen gar von einem Religionsersatz. Die EBM folgt dabei dem Grundsatz, Aussagen über die Effektivität einer medizinischen Technik durch die möglichst gewissenhafte Auswertung der bisher vorliegenden Studien, vor allem aber auch durch die Analyse und Beurteilung der Qualität dieser Studien zu gewinnen. Bei der EBM handelt sich also nicht nur um die systematische, sondern auch um eine gewichtende Metaanalyse von medizinischen Studien, wobei der Goldstandard der Aussagequalität durch die randomisierte Kontrollstudie, und die niedrigste Evidenz durch (nicht transparent belegte) Expertenmeinungen markiert wird.

Wie in der Fachliteratur jedoch vielfach angemerkt wurde, beschränkt sich das Bewertungskonzept der EBM auf die Feststellung einer Effektivität, die lediglich in Forschungskontexten realisiert wurde, also auf die sogenannte Laboreffektivität („efficacy“). In der Regel wird diese Laboreffektivität unter bestmöglichen Bedingungen realisiert. Im Extrem heißt das, mit optimalem Einsatz der technischen Mittel durch hochqualifizierte und geübte Spezialisten, unter optimalen medizinischen Bedingungen, teils noch flankiert von psycho-sozialen Leistungsangeboten - und dies mit sorgfältig ausgesuchten Patienten, die für eine Demonstration des Erfolgs der jeweiligen Technik bestens geeignet erscheinen. Die erwarteten Effekte werden auf diese Weise verstärkt, die unerwünschten Nebenwirkungen reduziert.

Nicht selten hat sich daher gezeigt, dass das medizinische Alltagshandeln erheblich von den Idealbedingungen abweicht, unter denen die Wirksamkeitsaussagen der EBM getroffen werden. Eines von vielen Beispielen dafür ist die Pharmakaindikation. Hier kann sich der als wissenschaftlich gesichert geltende Nutzen eines Medikaments durch seinen fehlerhaften Einsatz unter medizinischen Alltagsbedingungen krass ins Gegenteil verkehren! Ähnliche Effekte können auch fehlerhafte Interpretationen gendiagnostischer Tests und eine mangelhafte genetische Beratung haben. Strikte Qualitätssicherung ist zumindest ein Mittel, den „outcome“, also die Effektivität unter medizinischen Alltagsbedingungen, den Werten der in Forschungskontexten demonstrierten Laboreffektivität anzunähern.

2.3.2 *Outcome-Forschung*

Die praktische Relevanz medizinischer Techniken zeigt sich nur unter den Alltagsbedingungen ihres routinemäßigen Einsatzes. Insofern wäre die Outcome-Analyse ein enorm wichtiges Instrument, um klinische und gesundheitspolitische Entscheidungen wirklichkeitsnah treffen zu können. So wünschenswert und interessant Erkenntnisse der Outcome-Forschung auch im Rahmen von Bewertungskonzepten sind, so schwer sind sie allerdings zu gewinnen. Denn hier erweist sich die Kontextabhängigkeit der medizinischen, aber auch der nicht-medizinischen Effekte des Einsatzes medizinischer Techniken und Verfahren, als Einfallstor für eine Unbestimmtheit, die durch unterschiedliche Ausgangsbedingungen, Kontexte und Annahmen über das relative Gewicht dieser Faktoren gegeben ist. Genau dadurch läuft die Outcome-Forschung Gefahr, Beliebigkeit oder Willkür in ihr Bewertungskonzept hineinzutragen.

Ein denkbarer Ausweg aus diesem Dilemma bestünde darin, die Normalbedingungen der alltäglichen Patientenversorgung zu definieren und für die Evaluation einer Technik als Anwendungssetting zugrunde zu legen. Natürlich würden auch hierbei ergebnisrelevante Faktoren konzeptuell vorgegeben. Denn im Falle einer sehr starken Abweichung zwischen efficacy und effectiveness lassen sich bei der Definition von Normalbedingungen des Technikeinsatzes zumindest zwei nahe liegende Strategien unterscheiden: eine resignative Strategie, bei der die Normalbedingungen als empirischer Durchschnittszustand einer vielleicht ungünstigen strukturierten Realität konstruiert sind, und eine offensive Strategie, bei der die Normalbedingungen des Technikeinsatzes als ein gesundheitspolitisch angestrebter Versorgungsstandard definiert werden, der durch Maßnahmen der Qualitätssicherung, Anreizsysteme und Kontrollmechanismen auch realistisch hergestellt werden kann. Genau dies könnte für die Zulassung genetischer Screening-Programme durchaus eine Möglichkeit sein, nicht nur Rahmenbedingungen zu definieren, die sowohl zu einer Verringerung der Risiken und unerwünschten Effekte beitragen, als auch die Leistungscharakteristik eines bevölkerungs- oder gruppenbezogenen Einsatzes genetischer Tests in einem nicht von extrem restriktiven Studiendesigns (Hochrisikogruppen) verklärten Licht erscheinen zu lassen.

2.3.3 *Vernachlässigung unerwünschter Nebeneffekte*

Ein zentrales Problem der Evaluation biomedizinischer Techniken ist die nach wie vor zu beobachtende Tendenz, iatrogene Effekte und Risiken auszublenden oder mit verkürztem (Zeit-, Sach- oder Sozial-)Horizont zu betrachten. In der Kontroverse um BRCA-Tests findet man zwar aufwändige Konstruktionen, die den medizini-

schen Nutzen dieser Diagnostik belegen sollen, aber nur wenig Hinweise auf die gesundheitlichen Risiken, die durch den Test und eventuelle medizinische Anschlussbehandlungen ausgelöst werden können. Positive Testergebnisse können in manchen Fällen durchaus zu Angstsymptomatiken und Panikreaktionen führen, die dann ihrerseits Behandlungsbedarf erzeugen. Zum anderen wird die Nutzen/Risiko-Bilanz prädiktiver Maßnahmen und prophylaktischer Interventionen auch in der wissenschaftlichen Literatur bevorzugt ins positive Licht gerückt, obwohl es dazu an wirklich aussagekräftigen Studien schon aus methodischen Gründen mangelt. An die Stelle aussagekräftiger Studien treten dann oft Hilfskonstruktionen, wie beispielsweise die schlichte Übertragung von Erkenntnissen, die im Behandlungskontext von bereits Erkrankten gewonnen wurden, auf die in medizinischer und nicht-medizinischer Hinsicht anders gelagerte Situation genetischer Risikogruppen.

Höchst problematisch ist auch die unzureichende Würdigung der Tatsache, daß es sich hier um Nicht-Patienten handelt, um Personen also, die die entsprechende Krankheit noch nicht entwickelt haben und sie vielleicht auch nie entwickeln werden. Im Gefolge prädiktiv probabilistischer Tests wird ein Teil der vorsorglichen Interventionen also ohnehin an Personen vorgenommen werden, die sie nicht gebraucht hätten (vgl. Feuerstein/Kollek 1999 und Kollek/Feuerstein 1999). In diesem Fall sind iatrogene Folgen in sehr eindeutiger Weise gegeben. Innerhalb eines aufrichtigen Kosten-/Nutzen- und Nutzen-/Risiko-Kalküls der genetischen Diagnostik und ihrer medizinischen Einbettung müsste diesem Sachverhalt entsprechend Rechnung getragen werden.

2.3.4 Grundprobleme der Evaluation diagnostischer Technik

Neben den zahlreichen Problemen, die mit der Bewertung biomedizinischer Techniken generell verbunden sind, gibt es eine ganze Reihe methodischer Probleme, die in ganz besonderem Maße auf den Bereich der Diagnostik zutreffen. So verwies bereits Eddy (1982: 58ff.) auf die Grenzen der Interpretation des Leistungspotentials neuer Diagnostik und benannte dafür vier wesentliche Faktoren: den „*lead-time bias*“, den „*length bias*“, die „*patient-self-selection*“ und die „*overdiagnosis*“. So kann beispielsweise die Relevanz der diagnostischen Vorverlagerung des Entdeckungszeitpunktes einer Krankheit (*lead-time bias*) nur indirekt, nämlich über eine Bewertung des zusätzlichen therapeutischen Effekts gewonnen werden, der dem Zeitgewinn der Früherkennung zu verdanken ist. Falls kein erweiterter therapeutischer Effekt erzielt wird, suggeriert jedoch die Statistik der Krankheitsverlaufsform dennoch einen scheinbaren Erfolg. Das zweite Problem, der „*length bias*“, besteht darin, dass die Verlaufsform einer Krankheit von verschiedenen bio-

logischen und sonstigen Faktoren abhängt, deren differenzierte Bewertung jedoch an Informationsdefiziten scheitert. Der „patient-self-selection bias“ reflektiert den Selektionseffekt, der durch die Unterschiede zwischen testfreudigen und testaversen Patienten / Klienten bestehen kann. Der Faktor „overdiagnosis“ bezeichnet das Problem, dass moderne Diagnostik zunehmend in Bereiche vordringt, in denen der prädiktive und prädikative Wert von Befunden schwindet.

Man kann davon ausgehen, dass die genannten Probleme auch in der Bewertung der genetischen Diagnostik, speziell in der prädiktiven Diagnostik, nicht nur eine Rolle spielen, sondern teils noch verschärft zum Tragen kommen. Allein dadurch, dass es sich hier um eine Zukunfts-Technologie handelt, eine Technologie also, die man durchaus noch als unausgereift bezeichnen kann, werden zahlreiche neue, nahezu unlösbare Bewertungsprobleme aufgeworfen. Denn die genetische Diagnostik befindet sich in einem andauernden Entwicklungsprozess, der sowohl ihre technischen Eigenschaften (Zuverlässigkeit etc.) betrifft, als auch ihre Leistungsdimensionen (Aussagekraft), ihre unmittelbare Kostensituation, ihre funktionale Einbettung in andere diagnostische, präventive und therapeutische Settings und nicht zuletzt ihr gesamtes nicht-medizinisches Folgenspektrum. Nicht allein die gendiagnostische Technik ist also im Fluss, sondern auch ihr gesamtes bewertungsrelevantes Umfeld. Das bedeutet, dass die Veränderung nur eines Faktors, selbst wenn er außerhalb der Eigenschaften des Tests angesiedelt ist, die Gesamtbewertung stark beeinflussen oder gar ins Gegenteil verkehren kann.

Das technische Leistungspotential einer Diagnostik, ihre Effektivität also, und ihr tatsächlicher medizinischer Nutzen kann sehr weit auseinander klaffen. Bei einer Diagnostik, die keine therapeutische Relevanz besitzt, weil weder erfolgversprechende Präventionsmaßnahmen verfügbar sind noch wirksame Behandlungsoptionen bestehen, geht der medizinische Nutzen gegen null, auch wenn die Diagnostik selber in technischer Hinsicht perfekt ist. Im ungünstigsten Fall kann sogar ein medizinischer Schaden durch iatrogene Effekte auftreten. Mit Blick auf genetische Tests und Screenings liegen die Risiken beispielsweise im Auftreten von behandlungsbedürftigen Angstsymptomatiken, Depressionen und Schlafstörungen, aber auch in den möglichen Nebenwirkungen von medizinischen Interventionen, die ohne gesicherte Erfolgsaussichten eingeleitet werden (Angstindikationen; forschungsgeleitete Indikationen).

Jenseits dieser Kontextproblematiken gibt es jedoch Kriterien, mit denen zumindest die *technische Qualität eines diagnostischen Tests* oder Screenings beurteilt werden kann. Dass diese Kriterien bis zu einem gewissen Grad erfüllt sind, ist die allgemeinste Voraussetzung dafür, dass ein Test / ein Screening überhaupt einen medizi-

nischen Nutzen entfalten kann. Das *Leistungspotential einer diagnostischen Technik* wird anhand von Indikatoren abgebildet, die inzwischen zum Standardrepertoire der Evaluation medizinischer Techniken gehören. Für Gentests allgemein wurden sie vor allem von der US-amerikanischen *Task Force on Genetic Testing* (Holtzman/Watson 1997) spezifiziert. Unterschieden wird dabei zwischen der analytischen (*analytical validity*) und der klinischen Gültigkeit (*clinical validity*) von Gentests. Während die analytische Gültigkeit die technischen Eigenschaften eines Tests beschreibt, ist die klinische Gültigkeit ein Maß für die Beziehung, die zwischen dem Vorhandensein einer Genmutation und dem tatsächlichen Auftreten der Krankheit besteht. Die klinische Validität drückt also die Genauigkeit aus, mit der ein Test das klinische Ergebnis vorhersagt (Burke 2002: 1871).

Für Screenings werden vor diesem Hintergrund folgende Validitäts-Charakteristika (vgl. dazu ESHG 2000a: 47f.; Ahrens 2002: 106) als zentral angesehen:

- *Die Sensitivität* eines Tests beschreibt, wie gut der Test Personen erfasst, die tatsächlich die Krankheit haben, bzw. die über die genetische Mutation verfügen, auf die sie getestet wurden. Letzteres beschreibt allerdings nur die technische Sensitivität des Tests. Mehr medizinische Relevanz hat dagegen die Frage, wie gut der genetische Test Personen erfasst, die nicht nur über die gesuchte genetische Mutation verfügen, sondern die dann aufgrund ihrer genetischen Ausstattung die Krankheit während ihres Lebens tatsächlich entwickeln. Dies wird auch unter dem Begriff des *positiven prädiktiven Werts* verstanden.
- *Die Spezifität* eines Tests bezeichnet, wie gut der Test Personen ausschließt, die die Krankheit nicht haben, bzw. die nicht über die genetische Mutation verfügen, auf die sie getestet wurden. Auch hier beschreibt letzteres nur die technische Spezifität des Tests. Ähnlich wie oben liegt die eigentliche Relevanz in der Frage, wie gut der Test Personen ausschließt, denen nicht nur die gesuchte genetische Mutation fehlt, sondern die dann auch während ihres Lebens die entsprechende Krankheit nicht entwickeln. Dies wird auch als *negativer prädiktiver Wert* eines Gentests bezeichnet (Holtzman/Watson 1997).
- *Die Genauigkeit* (accuracy) bezeichnet den Anteil der korrekten Ergebnisse gemessen an der Anzahl der durchgeführten Tests. Ausdifferenziert schlägt sich dies in den Anteilen der richtig positiven und richtig negativen Ergebnisse, und insofern auch in den Anteilen der falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse nieder. Gerade aus den falschen Befunden können sich in-

folge fehlgeleiteter Anschlusshandlungen erhebliche negative medizinische Effekte ergeben.

- *Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests* (likelihood-ratio) ist stark von der Prävalenz der Erkrankung bzw. der Verbreitung der gesuchten Mutation abhängig. Im Kern geht es dabei um die Relation zwischen der Chance, ein positives Ergebnis bei jemanden zu finden, der die jeweilige Erkrankung hat bzw. der über die Genmutation verfügt im Vergleich zu jemand ohne die Erkrankung bzw. Genmutation.

Im Rahmen von prädiktiv probabilistischen Tests spielt also auch noch die *Penetranz* des Risikogens und damit die Wahrscheinlichkeit, als korrekt erfasster Träger der jeweiligen Genmutation die entsprechende Erkrankung tatsächlich zu entwickeln, eine entscheidende Rolle für die *Beurteilung der klinischen Bedeutung* des Testergebnisses. Mit anderen Worten: Im Falle von genetischen Tests und Screenings ist die rein technische Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung des medizinischen Nutzens ein Bewertungsfaktor, der durch den prognostischen Wert des jeweiligen genetischen Risikos für das individuelle Auftreten bzw. Nicht-Auftreten der Erkrankung erheblich relativiert werden kann.

Diese Faktoren sind oft nur sehr ungenau erfasst und müssen aus widersprüchlichen Forschungsergebnissen erschlossen werden. Gerade bei neuartigen Tests stützen sich die durchgeführten Studien meist nur auf relativ geringe Fallzahlen und wurden nicht selten in sogenannten Hochrisikogruppen durchgeführt. Dies führte in der Vergangenheit zur systematischen Überschätzung des prädiktiven Wertes genetischer Tests. Hinzu kommen aber auch ergebnisrelevante Einflüsse, die in der differentiellen Genetik unterschiedlicher Populationen begründet sind. Im Resultat führt dies oftmals zu stark voneinander abweichende Erkenntnissen über die Validitäts-Charakteristika von bestimmten Tests und begründet einen laufenden Korrekturbedarf der relevanten Bewertungsfaktoren.

Die Validitäts-Charakteristika sind von großer Bedeutung für den relativen Nutzen von Tests und Screenings. Denn sie beschreiben letztlich den Aufwand, der getrieben werden muss, um zu korrekten Befunden zu gelangen, aber auch die Häufigkeit der Fehlversuche und inkorrekten Ergebnisse, die mit negativen medizinischen Konsequenzen verbunden sein können: sei es, weil zur weiteren Abklärung des Befundes zusätzliche und vielleicht belastendere Diagnostik eingesetzt wird, weil überflüssige Präventionsmaßnahmen oder prophylaktische Therapien eingeleitet werden, oder, im Falle von falsch-negativen Befunden, ein unrealistisches Sicherheitsgefühl entsteht.

Festzuhalten bleibt also: Der medizinische Nutzen einer diagnostischer Technik ist nicht nur schwer zu ermitteln und zu beurteilen, sondern unterliegt auch einem ständigen Wandel, der durch Innovationen im diagnostischen, präventiven und therapeutischen Technikensemble, aber auch in veränderten Behandlungsstrategien und ihren Rahmenbedingungen angelegt ist.

2.4 *Gesundheitsökonomische Evaluation*

Der Anspruch der gesundheitsökonomischen Evaluation ist nicht gerade bescheiden: Denn ihnen geht es prinzipiell um die „Erfassung und Bewertung sämtlicher Input- und Outputkomponenten einer gesundheitsbezogenen Evaluation“ (Ahrens 2002: 73). Inzwischen gibt es zwar eine Vielzahl von ökonomischen Kalkülen der Bewertung medizinischer Techniken. Nach wie vor sind sie jedoch auf nur wenige Grundkonzepte rückführbar, die dann in ihrer jeweils konkreten Umsetzung mehr oder weniger stark variiert werden. Diese (Grund-)Konzepte orientieren sich in ihrer Bewertungslogik an unterschiedlichen Zielsystemen. Sie bilden also unterschiedliche Faktoren ab und nehmen daher auch unterschiedliche Gewichtungen vor. Zahlreiche Probleme des ökonomischen Kalküls sind jedoch allen Ansätzen gemein.

2.4.1 *Grundkonzepte gesundheitsökonomischer Evaluation*

Im Einzelnen handelt es sich dabei um: die Kosten-Nutzen-Analyse ("Cost-Benefit-Analysis", "Efficiency"), die Kosten-Nutzwert-Analyse ("Cost-Utility-Analysis"), die Kosten-Wirksamkeits-Analyse ("Cost-Effectiveness-Analysis") und, eng damit verbunden, das bereits erwähnte QALY-(Quality Adjusted Life Years) Konzept.

- Die *Kosten-Nutzen-Analyse* ist gewissermaßen der Klassiker unter den ökonomischen Evaluationsverfahren und erfasst dem eigenen Anspruch nach sämtliche Komponenten und Effekte einer medizinischen Leistung auf der monetären Ebene. Allerdings sind in der Praxis einige Selektionseffekte zu beobachten, die zum erheblichen Teil auf die Umsetzbarkeit des Modells zurückgehen, also nicht zwingend in seiner Logik begründet sind. Gemeint ist hier beispielsweise der pragmatische Umgang mit Kostendaten, die im Gesundheitswesen oft nur lückenhaft vorliegen und darüber hinaus, so Schwartz/Döring (1992: 193), ohnehin "fiktiv", weil nicht durch marktliche Preisbildungsprozesse entstanden sind. Hinzu kommt, dass aufgrund des hohen Erfassungsaufwandes (vgl. Güntert 1998: 177) einzelne Kosten- und Nutzenkomponenten ausgegrenzt werden, das heißt, sie bleiben einfach unberücksichtigt.

Dieser Selektionseffekt gilt insofern als problematisch, da er insbesondere die

indirekten und intangiblen Kosten betrifft, Faktoren also, die auch aus Sicht der Klienten von herausragender Bedeutung sind. So gehört zu den *indirekten Kosten* beispielsweise der volkswirtschaftliche und individuelle Ressourcenverlust durch Krankheit und Invalidität, zu den *intangiblen Kosten-* (aber auch Nutzen-) Dimensionen gehören vor allem die psychischen und sozialen Implikationen (Schmerz, Stress, Leid, Wohlbefinden) des medizinischen Technikeinsatzes. Wie Stone et al. (2000) in ihrer erst jüngst vorgelegten Metastudie über 228 gesundheitsökonomische Analysen zeigen, wird bereits die Behandlung der Kostenfaktoren, was also konkret berücksichtigt und wie es gemessen wird, insgesamt sehr variabel gehandhabt. Dieses Problem betrifft alle gesundheitsökonomischen Kalküle, da sie zwar unterschiedliche Nutzendimensionen berücksichtigen, aber ausnahmslos auf die Erhebung der Kostenfaktoren angewiesen sind. Schöffski/Uber (2000: 191) sehen dennoch das eigentliche Problem der Kosten-Nutzen-Analyse in den ungelösten methodischen Schwierigkeiten einer Monetarisierung der qualitativ sehr unterschiedlichen Nutzenkomponenten.

- Die *Kosten-Nutzwert-Analyse* trägt diesen Schwierigkeiten insofern Rechnung, als sie die Probleme der Monetarisierung zumindest auf der Nutzenseite umgeht. Kosten werden monetär erhoben, während die Wirkungen des Technikeinsatzes aus Patientensicht erfasst und in skalierten Nutzwert-Tabellen aufgelistet sind. Zu den Nachteilen dieses Ansatzes gehört der enorme Erfassungsaufwand ebenso wie das methodische Problem, sämtliche relevanten medizinischen und nicht-medizinischen Faktoren zu erfassen, zu messen und letztlich auch konsensuell zu bewerten. Gerade bei der einheitlichen Bewertung subjektiver Empfindungen, Einschätzungen, Präferenzen und Perspektiven liegen die methodischen Probleme bereits auf der grundsätzlichen Ebene. Dies äußert sich beispielsweise in den bis heute noch ungeklärten Fragen der Lebensqualitätsforschung (vgl. Feuerstein 1998). Eine quasi administrative Lösung durch Standards (vgl. Drummond et al. 1997; Szucs 1997) und Guidelines (vgl. Schulenburg/ Greiner 1996) bewältigt die Wahrnehmungs- und Bewertungsdifferenzen auf diesem wichtigen Feld der Evaluation zwar nur sehr bedingt, scheint uns aber die einzige Möglichkeit zu sein, einen vernünftigen Mittelweg zwischen den übertriebenen Erwartungen zu finden, die mit reinen efficacy Studien geweckt werden und den vielleicht ungünstigen Resultaten einer eventuell schlechten Alltagspraxis des Testeinsatzes.
- Die *Kosten-Wirksamkeits-Analyse* geht einen ähnlichen Weg. Auch hier werden die Nutzendimensionen nicht zwanghaft in monetären Größen, sondern in natürlichen Einheiten ausgedrückt. Dazu gehören beispielsweise die Anzahl geretteter Lebensjahre, erfolgreich behandelter oder verhinderter Krankheitsfälle, verhin-

derter Arbeitsunfähigkeitstage und ähnliches. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive wird der Nachteil dieses Verfahrens vor allem in der mangelnden Vergleichbarkeit ungleicher Gesundheitsleistungen gesehen. (vgl. Güntert 1998: 177). Wir fragen uns allerdings, ob die Herstellung der Vergleichbarkeit von Ungleichen, wie sie durch die zwanghafte Monetarisierung der vielschichtigen Effekte des gendiagnostischen Technikeinsatzes versucht wird, tatsächlich eine Vergleichbarkeit ungleicher Leistungen und ihrer medizinischen, psychischen, sozialen, ökonomischen und ethischen Folgen herstellt oder nur die Fiktion davon.

- Das *QALY-Konzept* knüpft an verschiedene Aspekte der Kosten-Nutzwert- und der Kosten-Wirksamkeitsanalyse an. Das QALY-Konzept verfügt jedoch über den modelltheoretischen Vorteil, die unterschiedlichen qualitativen Nutzendimensionen in einer nicht-monetären, aber dennoch gemeinsamen "Währungseinheit", den qualitätsgesicherten Lebensjahren auszudrücken, und damit sehr unterschiedliche medizinische Leistungsangebote in einen ergebnisbezogenen Kostenvergleich bringen zu können. Dieser modelltheoretische Vorteil des QALY-Konzepts wird jedoch mit einer generellen Blindheit gegenüber normativen Komponenten der Gesundheitsversorgung bezahlt. Mit anderen Worten: Die meist komplexen Zielsysteme und Aufgabenstellungen des Gesundheitssystems lassen sich nicht auf das Unterfangen reduzieren, mit den gegebenen Ressourcen möglichst viele QALYs zu produzieren. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass gerade die humanitären Dimensionen der Gesundheitsversorgung (wie z.B. die Versorgung unheilbar Kranker) einer konsequent umgesetzten QALY-Ratio als erstes zum Opfer fielen.

2.4.2 *Kosten und Nutzen – eine Frage der Perspektive*

Über die Frage hinaus, welche Faktoren und Folgen als kostenrelevant, als Nutzendimensionen oder als Risiken erfasst werden, stellen sich Probleme der Bewertung dieser Faktoren und letztlich auch der Zuschreibung, die mit Blick auf Akteure oder Systeme vorgenommen wird. All diese Entscheidungen sind nicht zwangsläufig und ergeben sich nur sehr begrenzt aus der rein logischen Konstruktion des jeweiligen Kalküls. Das heißt, es existieren erhebliche Spielräume der ökonomischen Kalkülisierung von Kosten/Nutzen-Dimensionen, deren Ausfüllung unumgänglich von Wertentscheidungen begleitet ist. Diese normativen Vorgaben bleiben meist implizit, beeinflussen aber in beträchtlichem Umfang das Ergebnis, das bei der Bewertung von genetischen Screenings erzielt wird. Wie wir in den konzeptionellen

Vorüberlegungen des Projekts teilweise schon ausgeführt haben, sind drei Problemfelder in diesem Zusammenhang von besonderer Relevanz:

- Erstens die generalisierten Wertvorstellungen, die dem jeweiligen ökonomischen Kalkül zugrunde liegen. Im Extremfall eines angewandten Grenznutzenkalküls, das die Bestimmung der Altersgrenze für ein Down-Syndrom-Screening und damit die Größe der Screening-Gruppe und die Kosten des Screenings ausschließlich in Relation zu den eingesparten Kosten verhinderter Geburt bemisst, läge eine besonders enge Variante von Utilitarismus vor. Hierbei stellen sich vor allem Fragen der Problemangemessenheit - nicht nur im Sinne des moralischen Preises, den diese Bewertungs-Ratio fordert, sondern auch mit Blick auf die gesundheitspolitischen Wirkungen, die eine breite Anwendung dieses Kalküls auch in anderen Kontexten erwarten lässt. Auf dem Feld des CF-Screenings, dessen Ratios überwiegend auf die technisch-ökonomische Optimierung der Durchführungsstrategie zielen, stellt sich vor allem die Frage nach ausgeblendeten sozialen Kosten/Nutzen-Dimensionen.

Schöffski (2000: 240ff.) zufolge sehen gesundheitsökonomische Konzepte den eigentlichen Nutzen vorgeburtlicher Screenings auf Down-Syndrom und CF allein in der Abtreibung der genetisch belasteten Föten, wobei es selbst da noch im Hinblick auf die Ersetzung (excess cost method, replacement method) bzw. Nicht-Ersetzung (resource saving method) des abgetriebenen Fötus kalkulatorische Varianten gibt. Im Unterschied dazu thematisiert Schöffski die ökonomische Relevanz der Annahme, dass das Ungeborene bereits einen „Lebenswert“ hat und dass daher durch die Abtreibung (die eingeschränkte) Lebenserwartung und Lebensqualität dieses Individuums verloren ginge, was sich in QALY-Konzepten durchaus als Kostenfaktor abbilden ließe. Je nach Sichtweise kann man hier also die Abtreibung behinderten Lebens auf der Kosten und/oder auf der Nutzenseite bilanzieren.

Hinsichtlich eines BRCA-Carrier-Screenings, das wir in unseren konzeptionellen Überlegungen exemplarisch in den Vordergrund stellen wollen, erscheint uns dagegen von besonderer Bedeutung, wie in der jeweiligen Bewertungsstrategie mit den Faktoren „Unsicherheit im wissenschaftlichen Wissen“ und „Unsicherheit der persönlichen Prognose“ und „mangelnde Instrukktivität der Entscheidungssituation“ und „folgenreiche medizinische Intervention bei Individuen, die zwar Mutationsträger sind, aber zu einem bestimmten Prozentsatz nie entwickelt hätten“ kalkulatorisch verfahren wird.

- Zweitens geht es um die Spielräume, die in den verschiedenen Bewertungsansätzen genetischer Screenings hinsichtlich der Einbeziehung /des Ausschlusses von Bewertungsdimensionen und -faktoren sichtbar werden. Im Mittelpunkt steht

hierbei die auch in der Gesundheitsökonomie noch ungeklärte Frage der angemessenen Konzeptualisierung von indirekten und intangiblen Kosten- bzw. Nutzenfaktoren (vgl. Güntert 1998: 174f.). Bezogen auf das Down-Syndrom-Screening betrifft dies beispielsweise die Berücksichtigung des Verdienstaufschlags oder gar der entgangenen bzw. reduzierten Lebensqualität, die Eltern von Behinderten in Kauf zu nehmen haben, aber auch die Frage, ob und in welchem Umfang die sozialen Kosten, die ganz "normale" Kinder (z.B. durch Delinquenz, Kriminalität etc.) verursachen, ins Verhältnis zu den jeweils veranschlagten Kosten von behinderten Kinder gesetzt werden (vgl. Elkins/Brown 1993). Mit Blick auf das CF-Screening steht eher die Reflexion der kalkulierten Kostenfaktoren von gesundheitlicher Beeinträchtigung und verkürzter Lebensdauer (Humankapitalkonzept) im Vordergrund. Für das BRCA-Screening ist die Frage der Bewertung von Nutzen/Risiko-Relationen (des Tests, der Prävention, der prophylaktischen Intervention, der psychischen und sozialen Implikationen), aber auch die Definition der Risikogruppe von besonderer Bedeutung.

- Drittens geht es um die zahlreichen Schätzungen, die als Grundlage von Kosten/Nutzen/Risiko-Bewertungen unumgänglich sind, meist aber nicht explizit gemacht werden. Im Zentrum stehen dabei Probleme der Über- oder Unterbetonung von Kostenfaktoren und Nutzendimensionen. Bezogen auf Personen mit Down-Syndrom wäre das beispielsweise die Höhe des durchschnittlich unterstellten Schweregrades und Betreuungsbedarfs, sowie Annahmen über die Arbeitsfähigkeit und Lebensdauer der Betroffenen. Ein weiterer, sehr ergebnisrelevanter Faktor ist die Bewertung der Lebensqualität, die als Folge genetischer Tests und der anschließenden Wahrnehmung präventiver Maßnahmen und Behandlungsoptionen erwartet wird. Mit Blick auf diverse Studien zu den ökonomischen Auswirkungen eines Hämochromatose-Screenings stellte Schöffski (2000: 266f.) außerdem fest, dass man abhängig von der jeweiligen Annahme über die Penetranz dieser Erkrankung in Bereiche vorstoßen kann, „in denen keine Kosten mehr anfallen, sondern sogar ein Gewinn pro durchgeführtem Test realisiert wird“. Deutliche Einflüsse auf das Ergebnis hat auch die Frage, wie hoch man die Kosten einer vermiedenen Lebertransplantation einstuft und ob es überhaupt sinnvoll ist, solche Faktoren zu berücksichtigen.

An diesen Beispielen wird allerdings auch deutlich, wie groß die Willkür in der Behandlung einzelner Bewertungsfaktoren ist und wie fiktiv gesundheitsökonomische Kalküle letztlich sind. Die Nutzendimension einer durch Prävention vermiedenen Lebertransplantation ergibt sich vielleicht für den Betroffenen selbst, volkswirtschaftlich gesehen oder aus der Perspektive einer Versicherung betrachtet, sind diese Bezugsgrößen gänzlich irrelevant. Denn die Zahl der insgesamt durchgeführten

Lebertransplantationen bemisst sich nicht am Bedarf, sondern an der begrenzten Verfügbarkeit transplantierbarer Lebern. Ähnlich fiktiv sind auch alle Kalküle, die im Kontext einer medizinischen Diagnostik, Prävention und Behandlung auf den erwarteten Humankapitalgewinn reflektieren. Hier wird der realen Situation am Arbeitsmarkt nicht Rechnung getragen. Denn vor dem aktuellen wirtschaftlichen Hintergrund ist das vorzeitige Ausscheiden von Arbeitskräften, auch wenn es zynisch klingen mag, durchaus keine Katastrophe. Denn was stattfindet, ist ein Austausch von älteren und teils nicht mehr adäquat qualifizierten Arbeitskräften gegen Jüngere, die über modernere Qualifikationen verfügen und eventuell sogar billiger beschäftigt werden können. In letzter Konsequenz bedeutet dies, dass Faktoren, die in der Gesundheitsökonomie als Kosten kalkuliert sind, aus der Perspektive der Wirtschaft mit vergleichbarer Plausibilität als Nutzendimension erfasst werden könnten.

Wie Siebert/Mühlberger/Schöffski (2000: 92f.) hervorheben, können gesundheitsökonomische Betrachtungen aus sehr unterschiedlichen Perspektiven heraus vorgenommen werden: der Perspektive der Patienten, der Leistungserbringer, der Kostenträger, der Hersteller von Arzneimitteln, der Arbeitgeber, der Gesundheitsbehörden und der Gesellschaft. Diese Liste ließe sich leicht noch um eine Reihe weiterer Akteure mit jeweils spezifischen, und damit auch konkurrierenden Interessen erweitern. Diese Multiperspektivität der Kosten/Nutzen-Faktoren bedeutet nichts anderes, als dass es offensichtlich mehrere gesundheitsökonomisch begründbare Wahrheiten zur Kosten/Nutzen-Bilanz einer biomedizinischen Technik gibt. Letztlich stehen sich also wieder die Interessengruppen des Multiakteursystems Gesundheitswesen gegenüber, die ihre Aushandlungsprozesse mit konkurrierenden gesundheitsökonomischen Evaluationsdaten flankieren. Die allgemein für die gesundheitsökonomische Evaluation bestehende Problematik der Zurechnung und Integration von Kosten/Nutzen-Faktoren wird hier in gewisser Weise dadurch gelöst, dass, je nach Perspektive, einzelne Faktoren berücksichtigt oder weggelassen werden (vgl. Greiner/Schöffski 2000: 206). Die jeweilige Perspektive bestimmt dann natürlich das Ergebnis der Evaluation.

Eine der bislang offenen Fragen ist, welche Bedeutung beispielsweise Lebensqualitätseffekte oder Behandlungserfolge in unterschiedlicher Perspektive wirklich haben. Greiner/Schöffski verweisen mit Blick auf die Entscheidungssituation unterschiedlicher Akteure des Sozialversicherungssystems auf eine potentielle Verselbständigung von Partikularlogiken: „Die Rentenversicherung optimiert das eigene Budget ebenso wie die soziale Pflegeversicherung und die gesetzliche Krankenversicherung, ohne dass durch diese sektoralen Optimierungen auch ein gesamtwirtschaftliches Optimum entsteht. ... In einem System von Pflichtmitgliedschaften und

Pflichtbeiträgen war es für die Krankenkassen im Prinzip ohne Belang, wie der Patient sich fühlt, solange nur das Budget eingehalten wurde“ (ebd.: 207f.).

Man könnte vielleicht sogar noch weiter gehen und sagen, daß die Perspektive der auf Akteurgruppen verengten Gesundheitsökonomie durchaus dazu tendiert, in zynische Kalküle abzugleiten. Denn unter bestimmten Umständen erscheint der tote Patient dann als der billigste Patient und eine unterlassene oder suboptimale Behandlung als die kostengünstigste Option sowohl für die Krankenkassen, wie auch für die Pflege- und Rentenversicherung. Greiner/Schöffski sind sich dieses Problems wohl bewusst und plädieren daher für die Einnahme der gesellschaftlichen (sozialen) Perspektive: „Diese Perspektive ist die umfassendste und berücksichtigt alle Kosten- und Nutzenkomponenten, ganz gleich wer sie trägt oder wem sie zugute kommen“ (ebd.: 206). Damit allerdings ist das Problem wieder ins Uferlose verlagert. Denn wie geht man mit Kosten um, die zugleich Nutzen sind – aber eben für unterschiedliche Akteure? Hier stellt sich also wieder die Frage der Vermischung von Akteurperspektiven und Subsystemen der Gesellschaft, die in durchaus widersprüchlicher Beziehung zueinander stehen und daher den zu bewertenden Faktoren unterschiedliche Relevanz zuschreiben, sie also in einer Bewertung ganz unterschiedlich einordnen und gewichten.

2.5 ELSI-Faktoren und die Kontextabhängigkeit der Folgen

Bei der genetischen Diagnostik liegt das Folgenspektrum in nicht geringem Umfang außerhalb der im engeren Sinne medizinischen Problematik. Die Medizin als gesellschaftliches Funktionssystem ist in ihren Voraussetzungen und Wirkungen eng mit sozialen Strukturen und normativen Orientierungen verwoben. So hängt nicht nur die Nachfrage nach prädiktiven Tests in erheblichem Umfang von gesellschaftlichen Wertvorstellungen und der konkreten Ausgestaltung sozialer Kontexte ab, auch die Konsequenzen der Anwendung dieser Tests werden in erheblichem Umfang durch Rahmenbedingungen beeinflusst, die jenseits der technischen Qualität medizinischer Verfahren liegen, also in einer nur sehr losen Beziehung zum technisch-medizinischen Leistungsspektrum stehen (vgl. Feuerstein/Kollek 2001).

Die außermedizinische Bedeutung prädiktiver Tests und die sozialen Folgen ihrer Anwendung ergeben sich aus einer Vielzahl von subtilen Zwängen, institutionellen Sanktionen und gesellschaftlichen Normen. Eine Gesellschaft, in der die Idealisierung von Gesundheit so weit verinnerlicht und in Strukturen verfestigt ist, dass eine Normabweichung zu Verlusten in der zwischenmenschlichen Wertschätzung (Stig-

matisierung) und zu Nachteilen in den Systemen der sozialen Sicherheit (Diskriminierung durch Arbeitgeber, Versicherungen) führt, weist ein anderes Folgenspektrum auf, als eine Gesellschaft, in der Krankheit oder Behinderung als natürliche Variante der menschlichen Existenz gesehen wird. Das heißt: Ein und derselbe Gentest kann unabhängig von seinen technischen Eigenschaften unter verschiedenen gesellschaftlichen Rahmenbedingungen im Ausmaß seiner sozialen Folgen erheblich variieren oder auch unterschiedliche Effekte haben. Insofern ist das nicht-medizinische Folgenspektrum dieser Tests, ihre psychische, soziale und ethische Nutzen/Risiko-Relation, eine Größe, die von gesellschaftlichen Strukturen geprägt wird und insofern politischem Einfluss unterliegt.

Die psychischen, sozialen und ethischen Implikationen genetischer Tests und Screenings sind nicht nur abhängig von den jeweils konkreten sozialen Rahmenbedingungen ihrer Anwendung, von institutionalisierten Normen, kulturellen Prägungen und gesellschaftlichen Wertorientierungen, sondern auch vom Wandel dieser Bedingungen. In diesem Zusammenhang haben Zeitfaktoren der Technikbewertung, Fernwirkungen des Technikeinsatzes und Rückkoppelungseffekte eine besondere Bedeutung.

2.5.1 Zeitfaktoren

Zu den wichtigsten Merkmalen der modernen Diagnostik und speziell der prädiktiven genetischen Diagnostik gehört neben der Indirektheit, in der zahlreiche Effekte wirksam werden, auch der Zeitverzug, mit der diese Wirkungen bisweilen auftreten. Gerade bei neuen diagnostischen Techniken führt dieser Zeitverzug unter anderem auch dazu, dass die eintretenden Effekte erst sehr spät überhaupt evaluiert werden können. Gesundheitsökonomische Modelle beantworten die Problematik, dass die Kosten des Tests sofort entstehen, die Wirkungen aber erst viel später, oft erst nach Jahrzehnten sichtbar werden, auf ihre ganz eigene Weise. Sie überbrücken den Zustand des Nicht-Wissens mit Modellrechnungen und lösen das Problem der unterschiedlichen Eintrittszeit von Kosten und Nutzen mittels Diskontierung, das heißt, durch eine rechnerische Zusammenziehung der Ereignisse auf monetärer Ebene. Die teils geäußerten Bedenken, dass der willkürlich über Jahrzehnte hinweg festgelegte Diskontsatz das Gesamtergebnis wesentlich beeinflusst (vgl. Schöffski 2000: 239f.), ist jedoch nicht das einzige Problem, das der Evaluation gendiagnostischer Techniken durch den Zeitverzug der Implikationen entsteht.

Das wahrscheinlich noch größere Problem entsteht durch die *Ungewissheit künftiger Entwicklungen* in nahezu allen Feldern, auf denen sich die langfristigen Implikationen eines genetischen Tests oder Screenings zeigen. Eine realistische Bewer-

tung der psychischen, sozialen und ethischen Folgen müsste auf einer realistischen Zukunftsprognose der jeweiligen Verhältnisse aufbauen, da nach aller Erfahrung eher von einem Wandel als von der Konstanz der gesellschaftlichen Rahmenbedingungen auszugehen ist. Über die genaue Richtung dieses langfristigen Wandels gibt es natürlich keine gesicherten Erkenntnisse. Was einzig dazu bleibt, ist eine Prognose von Veränderungen, die sich aus den aktuellen Rahmenbedingungen, Spannungsverhältnissen und Veränderungstendenzen erschließen lässt. Bezogen auf die sozialen Implikationen genetischer Tests und Screenings wäre sicherlich der zukünftig zu erwartende Umgang mit genetischen Daten und der sich bereits abzeichnende Wandel sozialer Sicherungssysteme ein möglicher Ansatzpunkt für Szenarien der Bewertung langfristiger Technikfolgen.

2.5.2 *Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte*

Eng verbunden mit dem teils enormen Zeitverzug gendiagnostischer Effekte sind auch die Fernwirkungen dieser Technik. Wenngleich ihr anfänglicher Einsatz in vieler Hinsicht konfliktär verlaufen mag, so kann erwartet werden, dass ihre schleichende Diffusion, die Veralltäglicung ihres Einsatzes und ihre zunehmende Verzahnung mit bzw. ihre wechselseitige Anpassung an die relevanten Umweltkontexte einen gesellschaftlichen Integrations- und Gewöhnungsprozeß einleitet, in dem das einst konfliktäre Potential nach und nach abgeschliffen wird. Das heißt, dass die Normalisierung von Techniken sowohl mit einer Veränderung der Bedingungen ihres Einsatzes als auch mit einem Wandels der darauf bezogenen Wahrnehmung verbunden ist. Zu den Fernwirkung des Technikeinsatzes gehören also auch die sich im Zeitablauf verdichtenden Einbettungsverhältnisse im Sinne von technischen, funktionalen, institutionellen, sozialen, rechtlichen, kulturellen und ethisch-moralischen Koppelungen und Integrationen.

Tatsächlich gibt es in der Technikfolgenforschung eine Diskussion über den Sinn und die Berechtigung, zukünftig eintretende Wirkungen ausschließlich am Maßstab der gegenwärtigen Strukturen, Normen und Werte zu messen. Denn die vielleicht eingangs noch bestehenden Konfliktlagen und Probleme seien vielleicht schon in wenigen Jahren durch Veränderungsprozesse in anderen Subsystemen der Gesellschaft bewältigt oder zumindest entschärft. Gesellschaftlich initiierte Normbildungsprozesse, wie sie in den vergangenen Jahren sowohl in rechtlicher als auch in ethischer Hinsicht eingeleitet wurden, lassen bereits heute erkennen, welche Bedeutung diesen Anpassungsleistungen im Rahmen einer sehr gezielten und massiven Innovationspolitik zugeschrieben wird. Hierdurch sind die Maßstäbe, mit denen

ELSI-Implikationen bewertet werden, selbst zum Gegenstand der Neukonstruktion geworden.

2.6 Gesundheitspolitische Dimensionen

Zu den wesentlichen Erweiterungen, die das HTA-Konzept gegenüber dem herkömmlichen Medical Technology Assessment gebracht hat, ist die Reflexion gesundheitspolitischer Perspektiven. Gerade vor dem Hintergrund einer sich weltweit abzeichnenden Finanzierungskrise der Gesundheitsversorgung wird die Frage nach den Gesundheitszielen immer wichtiger. Denn letztlich bestimmt das Zielsystem, das der Gesundheitsversorgung aus der Perspektive ihrer zentralen Akteure zugrunde gelegt wird, wie die gegebenen Leistungsstrukturen und wie neue Leistungsangebote im Gesamtmaßstab zu beurteilen sind. Zentrale Punkte in diesem Zusammenhang sind die *Bedarfsgerechtigkeit* des medizinischen Leistungsangebots und die *Angemessenheit* der einzelnen Leistungen. Im ersten Fall geht es zuvorderst um strukturelle Komponenten, also um die Feststellung, ob das Leistungsangebot mit dem Versorgungsbedarf und den Versorgungszielen harmonisiert, oder ob es, wie vom Sachverständigenrat in seinem Gutachten 2000/2001 festgestellt, zu einem Nebeneinander an Unterversorgung, Überversorgung und Fehlversorgung gekommen ist. Vor dem Hintergrund der angespannten Situation stellt sich dabei verstärkt die Frage nach der Angemessenheit von Leistungen, ihrem relativen Nutzen im Verhältnis zum Aufwand und zum Nutzen alternativer Leistungsdimensionen. Beides, die Kategorie des Bedarfs und die der Angemessenheit, werden allerdings ähnliche und nicht weniger schwierige Fragen und Probleme der Operationalisierung auf, die bereits auf anderen Feldern der Evaluation diskutiert wurden.

3 Konzeptionelle Überlegungen zur Bewertung genetischer Screenings

In den vorangegangenen Überlegungen ist deutlich geworden, dass es weder für genetische Tests, noch für genetische Screenings ein Bewertungsverfahren geben wird, das die sehr unterschiedlichen und letztlich auch widersprüchlichen Dimensionen zu einem konsistenten Konzept zusammenfügen könnte, das also nicht nur frei von Willkür und Subjektivität eindeutige Ergebnisse produziert, sondern auch die jeweils inhärenten Wertentscheidungen erkennen lässt. Konzepte, die, wie beispielsweise der QALY-Ansatz, einen gemeinsamen Nenner der Bewertung unterschiedlicher Gegenstände und Dimensionen konstruieren, sind nicht nur höchst selektiv in ihrer Wahrnehmung von Kosten-, Nutzen- und Risikofaktoren, sondern neigen auch dazu, die implizit getroffenen Wertentscheidungen des Konzepts unsichtbar zu machen.

3.1 BMTA – BioMedical Technology Assessment

Das BMTA-Konzept reflektiert die Reichweite des Technikeinsatzes in einem größeren Rahmen als das herkömmliche Medical Technology Assessment und auch als das Health Technology Assessment. Letzteres verfügt zwar über zusätzliche Bewertungsdimensionen, die in Ergänzung zu den bereits verfügbaren Kalkülen berücksichtigt werden können, für die es aber bis heute keine Operationalisierung gibt und die dann auch in den seltensten Fällen Teil eines Bewertungsverfahrens geworden sind. Das BMTA-Konzept versucht, die nur schwer zu operationalisierenden Faktoren (soziale, kulturelle, ethische Implikationen) konsequenter in die Bewertung einzubeziehen, und sie auch in ihrer Perspektivenabhängigkeit und Widersprüchlichkeit wahrzunehmen. Dabei werden genetische Diagnostik und genetische Screenings über ihren jeweils artefaktzentrierten Evaluationshorizont hinaus auch als Teil eines längerfristig wirksamen Veränderungsprozesses medizinischer Wahrnehmungsformen, Krankheitsbilder und Behandlungskonzepte (vgl. Bell 1998), aber auch als Teil eines gesellschaftlichen Wandels in der Codierung des Körpers und somit in der Bedeutung, die der Körper im menschlichen Selbstverständnis, in der Organisation sozialer Beziehungen (vgl. dazu Lemke 2000; Feuerstein/Kollek 2001) und auf der Ebene institutionell vermittelter Selektionscodes einnimmt (Feuerstein/Kollek/Uhlemann 2002).

Dies bedeutet jedoch nicht, dass damit die bisher innerhalb des MTA (Medical Technology Assessment) oder HTA (Health Technology Assessment) entwickelten

bzw. verwendeten Konzepte und Methoden obsolet werden. Evidence Based Medicine und QALY Untersuchungen werden auch innerhalb der von uns vorgeschlagenen Weiterentwicklung des TA-Konzeptes für die Evaluierung und Bewertung moderner Biotechnologien in der Medizin ihren Stellenwert behalten. Mehr noch: sie sind unverzichtbarer Bestandteil wenn es darum geht, die wissenschaftlich-technischen und klinischen Charakteristika der Leistungsangebote der modernen Biotechnologie zu evaluieren. Bei allen Mängeln, die in diesen Untersuchungen stecken mögen, ist ein Rückgriff auf ihre Ergebnisse schon wegen des Aufwandes einer eigenständigen Evaluation nicht zu umgehen. Dies bedeutet jedoch nicht, die vorliegenden Ergebnisse einfach zu übernehmen. Denn gerade auf dem Gebiet moderner Biotechniken basieren die in Fachzeitschriften referierten Erkenntnisse (beispielsweise über den Aussagewert und die klinische Relevanz genetischer Tests) oft auf einer relativ schmalen Datenbasis und sind nicht selten Gegenstand ausgedehnter wissenschaftlicher Kontroversen. Es wird daher notwendig sein, die vorliegenden Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen fachwissenschaftlichen Diskussion zu bewerten.

Mindestens ebenso wichtig ist es daher, die herkömmlichen Evaluationsverfahren auf ihre Angemessenheit für spezifisch bio- und gentechnischer Leistungsangebote zu untersuchen, und bereits stattgefundenen Übertragungen von existierenden MTA-Evaluierungskonzepten auf die Leistungsangebote der modernen Biotechnologie und Genetik kritisch zu überprüfen und zu reflektieren. Ein Feld, auf dem dies besonders notwendig erscheint, ist die Übertragung des QALY-Konzeptes in den Bereich der genetischen Diagnostik, denn es ist nicht gesichert, ob dieses Konzept in seiner derzeitigen Form die Veränderungen der Lebensqualität, die genetische Tests u.U. mit sich bringen, auch tatsächlich adäquat erfassen kann. Überfällig erscheint uns in diesem Zusammenhang auch die Entwicklung von weiteren Instrumenten zur Überprüfung und Bewertung der Erprobungsphasen neuer Therapien: neben dem bekannten Verfahren zur Evaluierung von Arzneimitteln bedarf es ebenso wirkungsvoller Instrumente zur Überprüfung nicht-medikamentöser medizinischer Eingriffe, sowie spezifischer Abbruchregeln solcher Experimente, wenn die Nutzen-/Risiko- oder Kosten-/Nutzen-Bilanz einen negativen Wert annimmt.

Das von uns bevorzugte Konzept der Evaluation genetischer Tests und Screenings zielt vor allem auf die Offenlegung der Perspektive, aus der heraus die Kriterien der Bewertung bestimmt, die jeweils berücksichtigten Faktoren ausgewählt und die methodischen Weichenstellungen und Entscheidungen getroffen werden. Hinzu kommt, dass möglichst viele Bewertungsdimensionen berücksichtigt und gegebenenfalls auch in ihren widersprüchlichen Ergebnissen dokumentiert werden. Dies geschieht beispielsweise durch die Berücksichtigung unterschiedlicher Zielsysteme

der diagnostischen, präventiven und kurativen Leistungen und Anschlussbehandlungen, die mit der Durchführung genetischer Tests und Screenings verbunden sein können. Hierzu gehört auch die medizinischer Leistungs-Kaskaden, die als Handlungsalternativen angeboten werden. Und es geht um die möglichst vielschichtige und differentielle Erfassung der Wirkungsdimensionen, die innerhalb und außerhalb des medizinischen Systems durch bestimmte Settings gesetzt und die aus unterschiedlichen Akteurs- bzw. Systemperspektiven von unterschiedlicher Relevanz sind.

3.2 *Multifaktorenkonzept: Modulare Erfassung und summarische Bewertung*

Ein geeigneter Weg, die Vielzahl und Vielfalt der in einem genetischen Screening berührten Bewertungsdimensionen und Einzelfaktoren angemessen zu berücksichtigen, scheint uns eher in einer summarischen Darstellung der Ergebnisse zu liegen, als in der Anwendung eines formalen Kalküls. Diese sind zwar in der Lage, zumindest rechnerisch eindeutige Ergebnisse zu liefern, werden aber gerade deshalb nicht der Komplexität des Gegenstandes gerecht. Alles, was nicht in das Raster des Kalküls passt und sich der kriteriengeleiteten Quantifizierbarkeit entzieht, rückt aus dem Wahrnehmungsfeld formaler Kalküle oder wird marginalisiert.

Wir verfolgen dagegen ein Konzept, das versucht, der Reichhaltigkeit der bewertungsrelevanten Faktoren, also auch ihren spezifischen Eigenschaften gerecht zu werden. Insofern bietet sich hier auch eine Nutzung der inhaltlichen Vielfalt an, die in den herkömmlichen Bewertungsstrategien durchaus schon angelegt ist. So erlaubt die Kosten-Effektivitäts-Analyse oder die Kosten-Nutzwert-Analyse nicht nur eine Strategie, die auf vereinheitlichenden Ergebnismaßen und relativ globalen Erfolgskriterien (wie z.B. QALYs) beruht, sondern eine differenzierte Erfassung von Effekten nach ganz unterschiedlichen Erfolgskriterien, die teils an den Spezifika des jeweiligen Gegenstandes, teils aber auch an den akteurspezifisch dominanten Bewertungsprioritäten angelehnt sein können. Eine vollständig monetarisierte Kosten-Nutzen-Analyse, aber auch ein vereinheitlichendes QALY-Kalkül macht vielleicht aus gesundheitspolitischer Perspektive noch einigen Sinn, aus der Perspektive des Patienten eher nicht. Ihnen geht es um ganz konkrete Nutzendimensionen und um eine Bilanz, die seine eigene Situation reflektiert, nicht die des Versorgungssystems, die der Gesellschaft, oder gar die spezieller Interessengruppen innerhalb oder außerhalb des medizinischen Systems.

Ziel des von uns verfolgten Multifaktorenkonzepts ist es daher, eine breite und systematische Zusammenschau der Erkenntnisse über unterschiedliche Arten und Ver-

teilungsformen der Kosten, über unterschiedliche Dimensionen des Nutzens, über die unterschiedlichen Risiken eines Tests bzw. Screenings, über seine Einbettungsverhältnisse in medizinische und nicht-medizinische Anschlusshandlungen bzw. Systemkontexte, und über die jeweiligen Implikationen von Testprogrammen zu gewinnen. Im Mittelpunkt steht also die Erhaltung der Vielschichtigkeit des Gegenstandes und seiner Bewertungsfaktoren. Dies ist letztlich nur durch ein summarisches Konzept der Bewertung zu erreichen, ein Konzept also, das unterschiedliche Dinge nach unterschiedlichen Kriterien bewertet und eine systematische Zusammenschau dieser Erkenntnisse anbietet. Dadurch wird kein Vergleich von Unvergleichbarem ermöglicht und es wird auch darauf verzichtet, die Fiktion aufrecht zu erhalten, dass dies gelingen könnte. Statt dessen wird der einfachen Tatsache Rechnung getragen, dass eben nicht alles auf einen Nenner zu bringen ist.

Indem die unterschiedlichen Bewertungsdimensionen und die Vielfalt der Faktoren zum Zuge kommen sollen, droht ein solches Konzept aus allen Fugen zu geraten. Dies ist einer der Gründe, warum eine modulare Strategie gewählt werden soll. Sinnvoll erscheint hierbei eine grobe Aufteilung in:

Modul 1: *Test- und Beratungssetting*

Modul 2: *Medizinische Implikationen*

Evaluation von testspezifischen Leistungs-Kaskaden:
Früherkennung, Prävention, Therapie

Modul 3: *Psychische und soziale Implikationen*

Modul 4: *Ökonomische Implikationen*

Modul 5: *Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte*

Sicherlich bedarf es in der Umsetzung des Konzeptes einer Ausdifferenzierung der einzelnen Module. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die unterschiedlichen Settings, in denen genetische Screenings realisiert werden können, aber auch für die alternativen Handlungsoptionen, die im Gefolge eines Tests oder Screenings speziell auf dem Gebiet der Prävention und Therapie ergriffen werden können.

Wir betrachten wir es als Vorteil des Konzeptes, dass die Evaluation und Bewertung der Module zunächst separat erfolgen kann. Ändert sich im Zuge der Weiterentwicklung etwas an den technischen Eigenschaften des jeweiligen Artefakts, oder an den Rahmenbedingungen seiner Anwendung, ist es nicht notwendig, den ganzen Evaluierungsprozeß über sämtliche Handlungsketten und Leistungs-Kaskaden hinweg zu wiederholen, sondern er kann auf die Re-Evaluierung derjenigen Module beschränkt werden, in denen entscheidende Veränderungen stattgefunden haben. Insofern ist ein solches modulares Konzept in der Lage, flexibel auf eine dynami-

sche Technikentwicklung zu reagieren, ohne dass dies in jedem Einzelfall eine vollständige Neu-Evaluierung erfordern würde.

Eine weitere wichtige Frage ist, wie die Befunde, die in den jeweiligen Modulen erhoben werden, sinnvoll in ein Bewertungskonzept integriert werden können. Dafür müssten die Evaluierungsergebnisse einzelner Module in ein integratives Bewertungsraster gebracht werden. Eine Möglichkeit bestünde darin, die unterschiedlichen Bewertungen, die an den jeweiligen Spezifika innerhalb des untersuchten Moduls angelehnt sind, zu einer kriteriengeleiteten Bewertung des Moduls zusammenzuführen. Um von der Bewertung der Module zu einer Gesamtbewertung zu gelangen, bedarf es einer kriteriengeleiteten und vor allem transparenten Gewichtung der Module. Die Ergebnisse der diversen Modulbewertungen würden dann auf Basis dieser Gewichtung zu einer Gesamtbewertung des untersuchten Verfahrens oder Produktes verdichtet.

Das Bewertungskonzept basiert auf der Untersuchung spezifischer Wirkungsdimensionen des biotechnischen Leistungsangebots. Kennzeichnend für dieses Konzept ist:

- die Vieldimensionalität der Erfassung möglicher Konsequenzen eines technischen Artefakts, wodurch die Beschränkung traditioneller MTA und HTA-Konzepte einerseits, aber auch die von ELSI-Konzepten (ELSI = ethical, legal, social implications) andererseits überwunden wird;
- die Möglichkeit, ganz unterschiedliche „harte“ medizinische und „weiche“ soziale Konsequenzen eines bio- und gentechnischen Produktes oder Verfahrens zu erfassen, und sie in ein Bewertungsschema zu integrieren;
- die Konditionalität der Evaluierung und Bewertung, wodurch das Konzept die nötige Flexibilität bekommt, um auf eine dynamisch verlaufende Technikentwicklung und ihre Einbettung in sich wandelnde medizinische Behandlungssettings und gesellschaftliche Rahmenbedingungen reagieren zu können.

Das modulare Vorgehen hat den weiteren Vorteil, dass damit nicht nur die separate Evaluierung und Bewertung bestimmter Teilsegmente einer wissenschaftlich-technischen Entwicklung ermöglicht wird, sondern dass auch Leistungs- und Nebenwirkungsprofile unterschiedlicher Verfahren miteinander verglichen werden können. Darüber hinaus ermöglicht es weiterhin die separate Evaluierung alternativer Entwicklungen und Entwicklungspfade und ihre nachträgliche Integration in das Gesamtkonzept.

3.3 *Mehrebenenkonzept: Makrokontexte, Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte*

Nicht explizit berücksichtigt wurden bislang die makrosystemischen Implikationen, die sich aus der Einführung und Verbreitung neuer Biotechnologien ergeben. Hier entstehen Wirkungen auf und Wechselwirkungen mit gesellschaftlichen Subsystemen, deren Regeln und Normen für den aktuellen Umgang mit biotechnischen Innovationen zunächst bestimmend sind. Neben der Medizin handelt es sich dabei zuvorderst um die Subsysteme Recht, Ethik, Ökonomie, Wissenschaft und Politik. Diese Systeme sind von neuen Biotechniken immer dann tangiert, wenn deren Anwendung in Konflikt mit den gegebenen Normen gerät. Die betroffenen Systeme reagieren auf konfliktäre Integrationen, sei es nun durch Anpassungs- oder Ausgrenzungsprozesse. Gesellschaftliche Subsysteme bilden daher immer auch den interpretierenden Kontext für die Effekte und Implikationen, die vom Einsatz neuer Biotechniken begleitet werden. „Harms and benefits deriving from genetic testing and screening do affect third parties and the whole society in general” (Sandor 1999: 189).

Tatsächlich kann davon ausgegangen werden, dass biotechnische Innovationen und ihre breite Diffusion letztlich nur in dem Maße erfolgreich verlaufen kann, wie es gelingt, in den relevanten Umwelten die jeweils dafür erforderlichen funktionalen, ökonomischen, rechtlichen, ethisch-moralischen und kulturellen Integrationen zu vollziehen. Insofern sind die sogenannten “third party effects” auf allen relevanten Ebenen von Interesse. Eine Evaluation der Konsequenzen biotechnischer Produkte oder Verfahren darf sich insofern nicht im engen Horizont eines akteur- oder systembezogenen Zielsystems verfangen, sondern würde dieses sogar verfehlen, wenn es externe Effekte und Rückkoppelungen mit anderen Funktionssystemen unbeachtet ließe.

Dies gilt auf ganz unterschiedlichen Ebenen der Betrachtung und funktionalen Verankerung genetischer Tests und Screenings. Die Mikroebene der Evaluation wäre inkomplett, wenn sie sich auf das jeweils betroffene Individuum beschränken würde. Ansatzweise hat sich dies bereits im Konzept der humangenetischen Beratung durchgesetzt, die sich nicht mehr an das ratsuchende Individuum oder seinen Partner bzw. seine Partnerin richtet, sondern in neuerer Zeit explizit als familienorientierte Beratung verstanden wird, bei der die Konsequenzen einer genetischen Untersuchung für weitere Familienmitglieder berücksichtigt werden. Aber die Untersuchung der Konsequenzen eines diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens darf hier nicht enden; vielmehr muss eine weitere, mittlere Wirkungsebene einbezogen werden, auf der z.B. eine Veränderung der Strukturen des Leistungsangebots zu beobachten ist (Krankenhäuser, pharmazeutische Unternehmen etc.), eine Verände-

zung der Gesundheitsversorgung stattfindet (Krankenversicherungen, Sozialgerichte), oder gesellschaftliche Ansprüche an Leistungs- und Normalitätsprofile von Menschen sich ändern (Arbeitsplatz, soziale Gruppen, etc.). Als dritte Ebene schließlich ist diejenige zu betrachten, in der sich die Wertorientierungen der Gesellschaft herausbilden, und (neue) Normen formuliert oder alte relativiert werden.

3.4 *Perspektivenabhängigkeit des Bewertungskonzeptes*

Erst vor wenigen Monaten machte Richard Smith, ein Herausgeber des *British Medical Journal* auf das tief sitzende Misstrauen aufmerksam, das Kliniker gegenüber ökonomischen Evaluationen, ihrer mangelnden Qualität, Interessengebundenheit und Manipulationsanfälligkeit empfinden. Allerdings weist Smith in diesem Zusammenhang auch darauf hin, dass die genannten Probleme nicht minder für randomisierte Studien gelten:

“The clinical world has been sceptical about economic evaluations, worrying that it is too easy for sponsors, particularly pharmaceutical companies, to get the results they want. Evidence shows that many economic evaluations have been of low quality. But both of these things are also true of randomised trials: many have been of low quality, and pharmaceutical companies often conduct them for marketing rather than scientific reasons. With a better understanding of methods and the arrival of guidelines, the quality of both randomised trials and economic evaluations is probably improving” (Smith 2002: 1124).

Der hier beklagte Mangel an Transparenz ist also doppelter Natur: einmal hinsichtlich der Qualität der Studien und einmal hinsichtlich der ergebnisbestimmenden Absicht in der Konstruktion und Durchführung des Bewertungsverfahrens. Diese Probleme bestehen selbst bei der Analyse relativ etablierter Verfahren. Weit mehr noch sind sie ein Merkmal der Bewertung von medizinischen Techniken, die sich im zwischenzeitlich hart umkämpften Feld anerkannter medizinischer Leistungsangebote erst noch durchsetzen und dabei oft auch gegen Widerstände innerhalb der medizinischen Profession behaupten müssen. Die Konstruktion des Nutzens und die Verschränkung möglichst vieler Perspektiven, aus denen heraus der Sinn für einen breiten Einsatz neuer medizinischer Techniken gewonnen wird, hat dabei strategische Bedeutung und wird teils mit großem Policy-Aufwand betrieben (vgl. Feuerstein 1999 und 2002).

Genetische Screenings lassen für die perspektivenabhängige Konstruktion des Nutzens oft allein schon deshalb breiten Raum, weil zahlreiche Kosten-Nutzen-Faktoren unzureichend erforscht sind und eine oft sehr widersprüchliche Erkenntnislage über Eigenschaften, Effekte und Nebeneffekte der Technik bestehen. Hinzu

kommt, dass gerade bei neuen Medizintechniken kein abgeschlossener Entwicklungsprozess vorliegt, sondern nahezu alles noch im Fluss ist: die Technik selbst, ihre Leistungspotentiale und Qualitätseigenschaften, die Kosten ihres Einsatzes, die medizinischen Kontexte, Optionen und Anschlussbehandlungen, sowie das breit gefächerte nicht-medizinische Folgenspektrum. Diese Situation ist charakteristisch für eine ganze Reihe prädiktiv-probabilistischer Gentests, die zu möglichen Kandidaten für genetische Screenings werden könnten.

Unterschiedliche Akteurgruppen haben an einer Diffusion genetischer Tests und Screenings ganz unterschiedliche Interessen. Aus der Perspektive der Test- und Gerätehersteller, oder aus der Perspektive der institutionellen Leistungsanbieter (wie z.B. Speziallabors) realisiert sich das ökonomische Interesse bereits mit der Verbreitung des Tests, und zwar erst einmal unabhängig von seiner technischen Qualität und von seinem medizinischen Nutzen. Aus der Perspektive der beteiligten Professionen realisiert sich ein Interesse an der Erweiterung ihres Arbeitsfeldes, ihres Deutungsanspruchs, ihrer Handlungsoptionen, ihrer Forschungsmöglichkeiten und ihrer Anerkennung innerhalb des medizinischen Systems. Die ökonomische Effizienz eines genetischen Screenings ist aus dieser Perspektive genau so unwesentlich, wie sie es aus der Perspektive eines Patienten ist, der genetisches Wissen über individuelle Erkrankungsrisiken erwerben will, ohne sich an der Kostenerstattung beteiligen zu müssen. Ihn interessieren in dieser Hinsicht nur die indirekten und intangiblen Kosten des genetischen Screenings, die er selbst zu tragen hat und die von gesundheitsökonomischen Kalkülen meist ausgeblendet werden. Diese erfassen vielmehr die direkten Kosten- und Folgekosten, teils aber auch die kostenrelevanten Risiken und den einsparungsrelevanten Nutzen genetischen Screenings, und bedienen damit eher die Perspektive der Gesundheitspolitik und der Krankenversicherungsträger.

Es wäre illusionär, aus der Vielzahl von unterschiedlichen und widersprüchlichen Perspektiven sozusagen eine ideelle Metaperspektive konstruieren zu wollen, die sämtliche Aspekte des Gegenstandes und seiner Implikationen in sich vereint. Vor diesem Hintergrund erscheint es uns notwendig, dass Bewertungskonzepte sich explizit auf die Perspektive einer definierten Akteurgruppe (wie z.B. Patienten, Leistungsanbieter) oder eines relevanten Subsystems (wie z. B. Krankenkassen, Gesundheitssystem) beziehen und aus dieser Perspektive heraus begründete Selektionsentscheidungen hinsichtlich der zu berücksichtigenden Faktoren und der anzuwendenden Kriterien vornehmen.

4 Exemplarische Reflexion der konzeptionellen Ansatzpunkte mit Blick auf prädiktiv probabilistische BRCA-Tests

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Brustkrebs wird in Deutschland auf ca. 45.000 geschätzt, wobei etwa 19.000 Frauen daran starben. Das bevölkerungsdurchschnittliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt für Frauen in Deutschland bei circa 11 Prozent. Nur etwa 5 bis 10 Prozent der Brustkrebserkrankungen sind mit genetischen Mutationen (BRCA1 und BRCA2) assoziiert und gelten als erblich bedingt. Die Analyse eines möglichen BRCA-Screenings, wie es im Kontext forschungsgeleiteter Studien ansatzweise eingeleitet wurde, ist insofern von Interesse, weil es ein Vorläufer für prädiktiv probabilistische Gentests auf weitverbreitete multifaktorielle Erkrankungen sein könnte. Hier wären nicht nur in der Sache selbst, sondern auch mit Blick auf eine prospektive Technikbewertung, ganz ähnliche Problemlagen wirksam: Die relative Unbestimmtheit und Widersprüchlichkeit der Erkenntnislage, die mangelnde Instruktivität der Entscheidungssituation und die Problematik der Medikalisierung bloßer Risiken.

4.1 Die Wahl der Perspektiven

Im folgenden sollen exemplarische Überlegungen zur Evaluation eines BRCA-Screenings angestellt werden, die deutlich machen, dass zahlreiche Bewertungsfaktoren in ihrer Relevanz und in ihrer inhaltlichen Ausprägung von der Perspektive abhängen, aus der heraus die Evaluation vorgenommen wird. Totalisierende Kalküle, die eine akteurs- oder systemunabhängige Gesamtrationalität beanspruchen, blenden diese Selektionsproblematik weitgehend aus. Selbst innerhalb einer Akteurgruppe können Bewertungsperspektiven sowohl auf der Mikroebene („der individuelle Klient/Patient“), der Mesoebene („Klienten-/Patientengruppen mit einer gemeinsamen Merkmalscharakteristik“), als auch der Makroebene („die abstrakte Gesamtgruppe der potentiellen Klienten/Patienten“) gewonnen werden. Bereits an dieser Aufgliederung wird leicht vorstellbar, dass in Detailfragen auch gruppenintern sehr unterschiedliche Perspektiven eingenommen und Interessen verfolgt werden können. Mehr noch gilt dies natürlich für die Vielzahl der unterschiedlichen Interessengruppen und Funktionssysteme, die von der Durchführung genetischer Screenings in jeweils spezifischer Weise positiv und/oder negativ betroffen sind.

Der vorliegende Text wird sich auf zwei Perspektiven konzentrieren: zum einen die Patientenperspektive und zum anderen die Public Health Perspektive. Dies liegt bei

der Auseinandersetzung mit genetischen Screenings insofern nahe, als viele Begründungsversuche von Carrier-Screenings auf beide Perspektiven rekurrieren: auf die des nachfragenden Individuums und auf die des gesellschaftlich organisierten Versorgungssystems. Während die erste Position die Autonomie des Patienten und sein Recht auf Wissen betont, ist die zweite Perspektive vor allem an einem positiven Gesundheitsnutzen von Screenings orientiert. Die beiden Perspektiven verfügen in der Bewertung mancher Faktoren über weite Überlappungsbereiche, das heißt, sie schließen sich gegenseitig nicht ganz aus, haben jedoch auch zahlreiche Spannungsfelder, bei denen sich die Relevanz der Faktoren und die Kriterien der Bewertung voneinander entscheiden. Allerdings, und dies sei schon jetzt betont, führen Fernwirkungen des Screenings und Rückkoppelungsprozesse zwischen beiden Perspektiven im „long run“ wieder zu einer partiellen Annäherung der Kalküle.

4.1.1 *Patientenperspektive*

Das Zielsystem des Patienten und die Form seiner Betroffenheit von genetischen Tests- und Screenings kann sowohl theoretisch als auch empirisch oder in Kombination beider Vorgehensweisen erschlossen werden. Was nicht gelingen wird, ist die Entwicklung einer objektiven Merkmalskombination, die kontextunabhängig über lange Zeiträume hinweg Gültigkeit behält. Auch Perspektiven sind relativ. Sie sind abhängig von der sich wandelnden gesellschaftlichen Einbettung der jeweiligen Akteure oder soziale Systeme. Eine Veränderung der gesellschaftlichen Kontexte sozialer Gruppen oder Gebilde verändert auch die Art der Betroffenheit. Hierdurch wandeln sich nicht nur die Selektionsleistungen, die auf der Ebene der Wahrnehmung von Kosten, Nutzen und Risiken vollzogen werden, sondern auch die Bedeutung, die ihnen zugeschrieben wird. So dürfte beispielsweise die gesamtwirtschaftliche Situation nicht nur entscheidenden Einfluss auf das allgemeine Risikobewusstsein ausüben, sondern auch die Zumutbarkeitsgrenzen von privat zu tragenden Kosten und Folgekosten diagnostischer Techniken, prädiktiver Maßnahmen und therapeutischer Interventionen beeinflussen. Dieser Nachteil trifft auch alle Konzepte, die sich der Patientenperspektive durch „willingness-to-pay“ Befragungen annähern wollen. Einen ähnlichen Einfluss auf das Antwortverhalten dürfte die Angabe über die zu erwartende Höhe der (fiktiv) anfallenden Kosten haben – und die könnte sich mit dem Wandel der Gentest-Technologie innerhalb von wenigen Jahren um Größenordnungen verändern - bis hin zum Bedeutungsverlust.

Ähnlich wie andere Akteur- oder System-Perspektiven ist auch die Perspektive des Patienten letztlich ein soziales Konstrukt. Denn es gibt nicht *den* Patienten, sondern immer eine sehr heterogene Gruppe, deren Mitglieder sich nach biographischen,

sozialen und situativen Merkmalen unterscheiden, wobei ihre jeweils persönlichen Motive, Interessen, Einstellungen und Betroffenheiten ebenso die individuelle Position zu genetischen Tests und Screenings bestimmen können, wie der Grad und der Inhalt der Informationen, die sie über den Nutzen und die Risiken des Tests und seiner medizinischen wie nicht-medizinischen Folgen bereits haben oder vermittelt bekommen. Die Gruppe der Patienten bietet also ein höchst heterogenes Bild und lässt sich nicht so einfach zu einem „ideellen“ Gesamtpatienten verdichten. Dennoch kann in Grundzügen umrissen werden, woran mit Blick auf genetische Tests und Screenings ein originäres Patienteninteresse besteht und woran nicht.

Ein originäres Klienten- bzw. Patienteninteresse kann sicherlich im Hinblick auf folgende Leistungsmerkmale und Bewertungsdimensionen genetischer Tests unterstellt werden:

- Die Erlangung korrekter Informationen über die eigene genetische Konstitution und eines aussagefähigen Wissens über die gesundheitliche Relevanz dieser Konstitution, aber auch das Recht auf die Abwehr von unerwünschten genetischen Informationen;
- Eine Vor- und Nachtest-Beratung, die sowohl bei der Interpretation des Tests als auch mit Blick auf die Erfolgsaussichten prädiktiver und therapeutischer Optionen und das nicht-medizinische Folgenspektrum in nachvollziehbarer Form „state-of-the-art“ Informationen anbietet und vor unangemessenen Reaktionen auf Testergebnisse schützt;
- Einem Anspruch, dass die Bilanz der persönlichen Risiken eines genetischen Tests und seiner medizinischen wie nicht-medizinischen Konsequenzen insgesamt positiv ausfällt, dass also nicht nur ein Austausch zwischen unterschiedlichen Risikoarten stattfindet. Dazu gehören:
 - medizinische Outcome-Informationen zu sämtlichen Handlungsalternativen
 - Situationsgerechte Informationen über psychische und soziale Risiken im Gefolge des Tests
 - Informationen über die finanziellen Belastungen im Gefolge des Tests und der daran geknüpften Anschlusshandlungen.
- Der Schutz genetischer Daten gegenüber den Zugriffsinteressen Dritter.

Im Unterschied zu anderen Bewertungsperspektiven besteht *kein originäres Interesse* der Patienten an einem hohen Nutzungsgrad von Screening-Angeboten, an der Durchführung fremdnütziger Forschung oder an der ökonomischen Effizienz des

persönlich nachgefragten, aber von der Versichertengemeinschaft erstatteten Leistungsangebotes.

Die auf individuelle Ansprüche hin ausgelegte Patientenperspektive, wie sie vielfach aus dem bioethischen Kriterium der „Autonomie“ oder im gesundheitspolitischen Diskurs aus der Vorstellung vom mündigen Patienten, vom „Patienten als Kunden“ konzipiert wird, ist nicht ganz unproblematisch. Zum einen ist sie in mancher Hinsicht illusionär. Autonomie- und Kundenkonzepte unterstellen eine Mündigkeit und eine Wahlfreiheit des Patienten, die in vielen medizinischen Entscheidungssituationen einfach nicht gegeben ist. Gerade bei prädiktiv probabilistischen Tests kann die Autonomie und Mündigkeit durch die mangelnde Transparenz der oft sehr komplexen Entscheidungssituation, durch fehlerhafte oder manipulative Informationen, aber auch durch die Überflutung von Patienten durch massive Ängste eingeschränkt sein. In einer persönlichen Bedrohungslage aufgrund von Wahrscheinlichkeitsaussagen existentielle und eventuell sogar irreversible Entscheidungen treffen zu müssen, unterscheidet sich grundlegend von der Situation, in der sich Kunden beim Warenkauf befinden. Dies gilt nicht nur hinsichtlich der schwerwiegenden Konsequenzen, sondern auch dadurch, dass die Organisation des medizinischen Systems als Professionssystem in der Verantwortung steht, Schaden vom Patienten abzuwenden und nicht in der Pflicht, alle Kundenwünsche zu erfüllen. Gerade aufgrund dieser professionellen Verfasstheit der Medizin verfügen die Anbieter medizinischer Leistungen über einen Vertrauensvorsprung, der die „Kunden“ gegenüber den angebotenen Leistungen und ihren versprochenen Eigenschaften weit manipulationsanfälliger macht, als sie es beispielsweise gegenüber einem Autoverkäufer oder Immobilienmakler wären, bei denen sie erfahrungsgemäß von divergierenden Interessen ausgehen müssen.

Tatsächlich befinden sich die „Kunden“ des medizinischen Systems meist schon deshalb nicht in einer dem freien Markt vergleichbaren Situation, weil sie als Versicherte nur sehr indirekt und ohne Bezug zur jeweiligen Leistung an der Finanzierung ihres ganz persönlichen medizinischen Bedarfs beteiligt sind. Vor diesem Hintergrund artikuliert sich der Leistungsanspruch des Patienten durchaus egoistisch, das heißt fokussiert auf seine jeweilige gesundheitliche Problemlage und die dafür angebotenen Leistungen – also ohne Blick für deren relative Kosten-/Nutzen-Bilanz in Konkurrenz zu anderen Leistungsangeboten des gesamten Versorgungssystems. Diese Anspruchshaltung von Einzelpersonen oder Merkmalsgruppen, die ein sie ganz speziell betreffendes Leistungsangebot reklamieren, relativiert sich allerdings wieder über den Mechanismus der allgemeinen Beitragsanpassung. Denn über diese finanziellen Fernwirkungen und Rückkoppelungsprozesse wird auch dem egoistisch an seiner eigenen Situation ausgerichteten Patienten deutlich, dass das medizinische

System in seinem Leistungsgebahren gewisse Qualitätsnormen einhalten und medizinische Nutzenerwartungen erfüllen muss, um nicht in ein unfinanzierbares System der Bedürfnisbefriedigung umzuschlagen. Indirekt ist damit also auch in der Patientenperspektive ein Anspruch auf Effektivität, Effizienz und Angemessenheit des medizinischen Leistungsangebotes verankert. Anders als in der Public Health Perspektive steht dies hier allerdings nicht so sehr im Vordergrund.

4.1.2 *Public Health Perspektive*

Die Zielsysteme von Public Health sind einerseits relativ gut aus der relevanten Literatur zu rekonstruieren, andererseits aber doch sehr unterschiedlich interpretierbar. Denn Public Health ist selbst kein besonders homogenes Gebilde im Sinne einer hochintegrierten Disziplin oder eines von einheitlichen Kriterien geprägten öffentlichen Gesundheitswesens (vgl. Feuerstein 2002). Das Verbindende liegt bestenfalls in einem *gemeinsamen Grundverständnis*, das aus den nachfolgenden Elementen besteht: Public Health widmet sich dem Zusammenspiel biologischer Prozesse und sozialer Kontexte. Im Unterschied zur Medizin befasst es sich nicht mit biochemischen, sondern mit *sozialen* Interventionen. Die dabei eingenommene Perspektive ist bevölkerungs- oder gemeindebezogen und nicht, wie in der Medizin, auf die Intervention am einzelnen Patienten und die Arzt-Patient-Beziehung ausgerichtet. Dabei geht es auch nicht in erster Linie um die Behandlung von Krankheit, sondern um die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Gesundheit. Folgende *Leitideen* sind für Public Health von zentraler Bedeutung:

- daß Public Health zwar utilitaristisch geprägt ist, sich aber über eine enge Orientierung an ökonomischer Effizienz hinaus um eine angemessene Verteilung der Mittel und einen fairen Zugang zu den Ressourcen (“equal access”) bemüht;
- daß die Entstehungsbedingungen und Bewältigungschancen von Krankheit durch Verhältnis- und Verhaltensprävention beeinflussbar sind;
- daß es vorrangig ist, Krankheit zu vermeiden, also nicht, sie erst entstehen zu lassen und dann zu behandeln;
- daß das dafür geeignetste Instrument die systematische Aktivierung der sozialen und individuellen Gesundheitspotentiale (“health promotion”, “empowerment”) ist.

Mit Blick auf das medizinische Leistungsgeschehen ist Public Health am wissenschaftlich gesicherten Nachweis eines Gesundheitsnutzens orientiert. Dort, wo die-

ser nachweislich und in einem angemessenen Aufwand/Ertrags-Verhältnis erbracht wird, haben auch medizinische Techniken der Diagnostik, Prävention und Therapie ihre volle Berechtigung. Public Health bedeutet jedoch *nicht*, eine fortschreitende Medikalisierung von nicht-medizinischen, vor- oder quasi-medizinischen Problemlagen zu fördern. Und es bedeutet ebenfalls *nicht*, dass die Entstehung eines gesundheitsbezogenen Zwangsregimes anzustreben sei, sondern, so die Deutung der WHO (1986), dass Public Health Maßnahmen bevorzugt darauf ausgerichtet sind, ein höheres Maß an Selbstbestimmung über die eigene Gesundheit und an Befähigung zur gesundheitsförderlichen Lebensweise zu ermöglichen.

Bezogen auf die Bewertung medizinischer Techniken zielt die Public Health Perspektive auf den relativen Nutzen, den die Bevölkerung oder bestimmte Bevölkerungsgruppen von einem medizinischen Leistungsangebot erwarten können. Im Unterschied zur Patientenperspektive stehen hier vor allem auch Fragen der bedarfsgerechten und angemessenen Ressourcenallokation im Vordergrund. Unter den Bedingungen knapper Ressourcen geht es daher zuvorderst auch um die Frage, ob der medizinische Nutzen, den eine Technik verspricht, in einer angemessenen Relation zu dem finanziellen Aufwand steht, der im Vergleich zu anderen Maßnahmen dafür getrieben werden muss. Den Patienten interessiert, wie Ahrens (2002: 103f.) mit Blick auf Früherkennungsmaßnahmen hervorhebt, vor allem die Testgenauigkeit und die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie. Aus der Public Health Perspektive ist es für die Beurteilung des Nutzen präsymptomatischer Screenings darüber hinaus entscheidend, wie verbreitet die gesuchte Krankheit in der Bevölkerung ist, wie groß also der Aufwand an Ressourcen sein wird, um einen Fall zu identifizieren.

Die Public Health Perspektive ist also auf der einen Seite weiter gefasst als die Patientenperspektive, auf der anderen Seite aber deutlich enger als eine gesellschaftliche Perspektive. Denn diese reflektiert nicht nur den Gesundheitsertrag des medizinischen Ressourceneinsatzes und der Organisation öffentlicher Gesundheitsleistungen, sondern sieht das Gesundheitssystem auch in seiner instrumentellen Beziehung zu anderen gesellschaftlichen Zielsystemen. Das heißt, aus einer gesellschaftlichen Perspektive kann die Durchsetzung und Verbreitung biomedizinischer Techniken auch aus Motiven betrieben werden, die in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit dem davon erwarteten Gesundheitsertrag stehen. Dazu gehören beispielsweise Strategien der Standortpolitik, der Wirtschaftsförderung, der Wissenschaftspolitik. In der Public Health Perspektive kommen diese Dimensionen, wenn überhaupt, nur aufgrund von Fernwirkungen oder Rückkoppelungseffekten in den Blick.

4.2 *Test- und Beratungssetting (Modul 1)*

Prädiktive genetische Screenings auf erblich assoziierten Brustkrebs eignen sich sowohl aus Klientensicht als auch aus der Public Health Perspektive nicht als bevölkerungsweit ausgelegtes Leistungsangebot. Dafür ist die Verbreitung der BRCA-Mutationen in Nicht-Risikogruppen zu gering und die Gefahr, durch den Test in einer großen Zahl von Teilnehmern medizinischen, psychischen und sozialen Schaden anzurichten, zumindest in der gegenwärtigen Situation zu groß. Um unter den aktuell gegebenen Umständen überhaupt einen Nutzen demonstrieren zu können, bietet sich, wenn überhaupt, eine möglichst eng gefasste Definition der in das Screeningangebot einbezogenen Risikogruppe an.

4.2.1 *Beratungssetting und Uptake-Rate (Modul 1.1)*

Die Durchführung von BRCA-Tests kann den Testteilnehmern nicht nur nutzen, sondern auch schaden. Gerade weil enorme Unsicherheiten hinsichtlich der Realisierbarkeit eines medizinischen Nutzens dieser genetischen Information und der Wirksamkeit präventiver Optionen bestehen, war die bisherige Praxis nicht nur durch eine bewusst eng gehaltene Definition der Zielgruppe geprägt, sondern durch einen auch in der Humangenetik weitgehend bestehenden Konsens, dass die Durchführung der Tests mit einer qualitativ hochwertigen Angebot an Vor- und Nach-Test-Beratung verknüpft sein sollte. Empirische Studien zur Teilnahmebereitschaft an genetischen Tests zeigten, wie groß die vom Angebotssetting geprägten Unterschiede im Uptake sein können: während routinemäßige Testangebote mit geringer Beratung in der Lage sind, eine 80-prozentige Inanspruchnahme herbeizuführen, kann ein hohes Aufklärungsniveau diese Rate auf unter 10 Prozent sinken lassen (vgl. Nippert 2000: 140). Nach vorläufigen Ergebnissen von in Deutschland durchgeführten multizentrischen Studien liegt das Inanspruchnahmeverhalten, das BRCA-Test-Probandinnen nach intensiver Vor-Test-Beratung zeigen, bei einer Rate von weniger als 40 Prozent (vgl. ebd.: 143). Ohne dass darüber im Detail gesicherte Erkenntnisse bestehen, kann also auch mit Blick auf BRCA-Tests und Screenings davon ausgegangen werden, dass Art, Qualität und Inhalt der Vor-Test-Beratung einen beträchtlichen Einfluss auf die Uptake-Rate der potentiell Test-Interessierten aus der BRCA-Risikogruppe ausüben.

Häufig bestehen bei den eventuell von einer genetisch assoziierten Erkrankung Betroffenen erhebliche Illusionen über die Leistungsmerkmale und den persönlichen Nutzen eines prädiktiven genetischen Tests. So ist beispielsweise die Interpretation von Wahrscheinlichkeitsaussagen im Laienbewusstsein nicht gut verankert. Oft

wird daher noch Wahrscheinlichkeit mit Gewissheit verwechselt, und teils wird sogar erwartet, dass die Teilnahme am Test nicht nur eine individuelle Prognose über die Krankheitsentstehung und den Krankheitsverlauf ermöglicht, sondern darüber hinaus dazu geeignet sei, die Erkrankung verhindern zu können. Eine Vor-Test-Beratung, die State-of-the-Art- Informationen bietet, kann zu beträchtlichen Korrekturen falscher Nutzen-Erwartungen und insofern zur Desillusionierung beitragen.

Generell kann man hierzu wohl die Feststellung treffen: Je deutlicher und intensiver ein in der Vor-Test-Phase etabliertes Beratungssetting

- die jeweils gegebenen Grenzen der individuellen Aussagefähigkeit eines genetischen Tests vermittelt und/oder
- die eventuell in ihren Erfolgsaussichten eingeschränkten Möglichkeiten der Prävention oder Therapie einer bestimmten Erkrankung deutlich macht, sowie
- die mit dem Test und seinen Implikationen verbundenen medizinischen und nicht-medizinischen Risiken erhellt,

desto geringer wird die faktische Beteiligungsrate an einem genetischen Screening ausfallen. Falls die potentiellen BRCA-Test-Probanden ihre medizinische Nutzen-erwartungen durch eine realitätsgerechte Vor-Test-Beratung tatsächlich so weit enttäuscht sehen würden, dass sich ein mehr oder weniger großer Teil gegen die Risiken des Tests entscheidet, hätte dies aus Patientenperspektive durchweg positive Bewertungseffekte. Denn eine medizinische Indikation zur genetischen Diagnostik, die aus falschen Ängsten und/oder unrealistischen Erwartungen entsteht, läge, paternalistisch gedacht, nur dann im (abstrakten) Interesse der potentiellen Test-Teilnehmer, wenn ihr Verzicht nachweisbar negative Gesundheitseffekte mit sich bringen würde. Das ist bei prädiktiv probabilistischen Gentests insbesondere dann nicht der Fall, wenn keine wirkungsvolle Prävention verfügbar ist. Ein medizinischer Nutzen wäre ohnehin nur für jenen (statistischen) Teil aus der Gesamtgruppe potentieller Test-Teilnehmer möglich, der nicht nur ein positives BRCA-Testergebnis aufweisen, sondern die Krankheit auch entwickeln würde und darüber hinaus bereit wäre, präventive oder prophylaktische Interventionen vornehmen zu lassen. Für eine nicht minder große Gruppe, nämlich jene, die zwar ebenfalls positiv getestet, aber die Krankheit während ihres gesamten Lebens nicht entwickeln würden würde die Teilnahme am Test ebenso von Schaden sein wie für die Gruppe der falsch-positiv Getesteten. Die Größe dieses negativen Effektes der Test-Teilnahme wird auf der medizinischen Seite durch die unnötige Inanspruchnahme von präventiven bzw. prophylaktischen Maßnahmen bestimmt und auf der nicht-medizinischen Seite durch psychische und soziale Probleme, die im Umgang mit positiven BRCA-

Tests vor dem Hintergrund gesellschaftlich geprägter Normen und Verhaltensorientierungen entstehen.

Aus einer Public Health Perspektive ergeben sich zum Teil noch etwas anders gelagerte Bewertungsprobleme. Zum einen ist es auch hier auf der positiven Seite zu verbuchen, wenn eine realitätsgerechte und qualitativ hochwertige Beratung die Entscheidungsautonomie und Selbstbestimmung des Patienten stärkt. Zum anderen wäre eine stark abgesenkte Uptake-Rate allerdings ein Indiz dafür, dass das angebotene Screening einen von den Adressaten nur als gering veranschlagten Gesundheitsnutzen besitzen würde und insofern eine Fehlallokation knapper Ressourcen vorliegen könnte. Hinzu kommt, dass niedrige Uptake-Raten sowohl die Effektivität als auch die Effizienz von Screening-Programmen verringern und zudem den nachteiligen Sekundäreffekt besitzen, dass die wissenschaftliche Auswertung der dabei gewonnenen Erkenntnisse durch einen Selektionsbias beeinträchtigt wird. Denn es ist anzunehmen, dass die im Screening verbliebenen Teilnehmerinnen dann eher der Gruppe der besonders Besorgten, Verängstigten und/oder der besonders Hoffenden angehören.

Bereits auf dieser Bewertungsebene wären also schon sehr schwierige Abwägungsentscheidungen zu treffen. Wie sich die möglichen Nutzen-/Schadens-Relationen von BRCA-Screenings im Einzelnen darstellen, liegt nicht zuletzt auch an den Charakteristiken des Tests, seinen technischen Leistungsmerkmalen und seiner Qualität, aber auch an seinem prädiktiven Wert.

4.2.2 Testcharakteristiken und prädiktiver Wert (Modul 1.2)

Die analytische Validität eines BRCA-Tests ist heute dank technischer Fortschritte in der DNA-Analyse und Diagnostik hoch. Dies betrifft sowohl seine Fähigkeit, vorhandene Mutationen in einem der BRCA-Gene zu erfassen (analytische Sensitivität), als auch ein negatives Ergebnis anzuzeigen, wenn eine solche Mutation nicht vorhanden ist (analytische Spezifität). Dabei kann die Wahrscheinlichkeit, eine Mutationsträgerin nicht zu entdecken, durchaus von der abweichen, mit der die Trägerin eines nicht-mutierten Gens fälschlicherweise als BRCA-positiv charakterisiert wird. Sowohl falsch positive als auch falsch negative Resultate können weit reichende Konsequenzen für die Betroffenen haben. Bei der Kalibrierung der Tests wird deshalb versucht, die Rate der falschen Ergebnisse zu gering wie möglich zu halten. Trotz allgemein hoher technischer Standards kann die Erfassungsgenauigkeit jedoch in Abhängigkeit vom durchführenden Labor variieren. Von daher muß jeder Test, bevor er in der klinischen Praxis angewandt wird, im Hinblick auf seine analy-

tische Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit validiert werden. Als Goldstandard ist dabei die Präzision anzusehen, die mithilfe des genauesten zur Zeit verfügbaren Tests erreicht werden kann. Dabei handelt es sich sicherlich um die auch heute noch vergleichsweise aufwändige Sequenzierung des betreffenden Gens oder seiner Teilsequenzen.

Ein Problem der Validierung genetischer Tests liegt darin, dass die Inzidenz des Brustkrebs deutliche ethnische Unterschiede aufweist. Sie können auf unterschiedliche genetische und epidemiologische Faktoren zurückzuführen sein. Im Hinblick auf genetische Dispositionen, die auf Mutationen in den BRCA-Genen zurückgehen, sind bislang diejenigen Mutationen am besten untersucht, die in Europa und Nordamerika am häufigsten vorkommen. Weitaus weniger gut bekannt sind die Mutationen, die in anderen Ländern bzw. Ethnien vorherrschen. Sie können sich durchaus von den in Nordamerika oder Europa vorkommenden unterscheiden. Von daher kann die Frequenz verschiedener Mutationen zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen stark variieren. Die Sensitivität eines Gentests, der hauptsächlich die in Europa oder Nordamerika verbreiteten Mutationen erfaßt, wäre demzufolge bei seiner Anwendung in einer anderen Population verändert. Da die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses vom Vorkommen und der Verbreitung einer bestimmten Mutation bzw. einer Sequenz von Mutationen abhängt, muß die analytische Validität eines Tests für jede Population neu bestimmt werden.

Noch komplexer wird die Situation, wenn die klinische Validität des Tests zu ermitteln ist. Sie ergibt sich daraus, wieviele der an Brustkrebs erkrankten Patientinnen tatsächlich eine (oder mehrere) Mutation/en im BRCA1 oder BRCA2 Gen tragen. Dies sind vergleichsweise wenig. Insgesamt ist nur ein kleiner Prozentsatz aller Brustkrebsfälle auf Mutationen in den BRCA1 und BRCA2 Genen zurückzuführen. Aus diesem Grund ist die klinische Sensitivität von BRCA-Tests in der generellen Bevölkerung gering. Nur ein kleiner Prozentsatz einer unselektierten Population von Brustkrebspatientinnen trägt Veränderungen in diesen Genen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Mutationen liegt unter 1%. Aus diesem Grund wird die Anwendung des Tests in unselektierten Bevölkerungsgruppen von Fachleuten auch abgelehnt. Anders verhält es sich jedoch in den Fällen, in denen eine familiäre Häufung von Brust- und/oder Ovarialkrebs festgestellt wurde. Hier ist die Frequenz von Mutationen in den BRCA-Genen deutlich höher. Sie kann für einzelne Mutationen 10% oder mehr betragen.

Es ist nicht einfach, den positiven prädiktiven Wert eines BRCA1 oder BRCA2 Tests in einer bestimmten Population zu ermitteln. Eine Möglichkeit, ihn genauer zu bestimmen, ist der Vergleich zwischen der Frequenz eines positiven Test-Resultats

in gesunden jungen Menschen im Vergleich zu der in gesunden Menschen in einem Alter, in dem die Krankheit für gewöhnlich bereits aufgetreten ist. Wenn man die zweite Frequenz von der ersten abzieht, erhält man eine grobe Schätzung des positiven prädiktiven Werts eines Gentests (Holtzman/Watson 1997). Diese Methode berücksichtigt jedoch nicht diejenigen Todesfälle, die aus anderen Gründen als durch einen Brustkrebs verursacht worden sind. Dadurch können die Annahmen bezüglich der Mutationsfrequenz in einer Bevölkerung verfälscht werden.

Genauere Untersuchungen des positiven prädiktiven Werts sind zumindest in zeitlicher Hinsicht sehr viel aufwändiger. Eine Methode, mit der dies möglich ist, ist das *prospektive follow up*. In solchen langfristigen Beobachtungen eines Studienkollektivs kann festgestellt werden, wieviele der Frauen mit einem positiven BRCA1/2-Befund in einem bestimmten Zeitraum tatsächlich an Brust- und/oder Ovarialkrebs erkranken, woraus der positive prädiktive Wert eines Tests errechnet werden kann. Teilweise sind solche Studien in kleinem Umfang bereits durchgeführt worden. Dabei handelt es sich zumeist um die längerfristige Untersuchung von Frauen, die BRCA-positiv getestet wurden, und die sich entweder einer medizinischen Intervention (prophylaktische, beidseitige Mastektomie oder Oophorektomie) unterzogen haben oder nicht. Im Rahmen einer solchen Untersuchung fanden beispielsweise Rebbeck et al. (2002), dass nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 8,8 Jahren nach dem Test in der unbehandelten Gruppe 19,9% der BRCA-positiven Frauen Eierstockkrebs entwickelt hatten. Meijers-Heijboer et al. (2001) untersuchten 139 Frauen mit einem positiven BRCA-Test. Unter den 63 Frauen dieser Gruppe, die sich keiner chirurgischen Entfernung der Brustdrüsen unterzogen hatten, entwickelten nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich drei Jahren 8 Frauen Brustkrebs. Nach Berücksichtigung aller statistischen Erfordernisse ermittelten die AutorInnen der Studie eine jährliche Brustkrebsinzidenz von 2,5 %. Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit und auch der relativ kleinen Gruppengröße muß dieser Wert jedoch noch als vorläufig gelten.

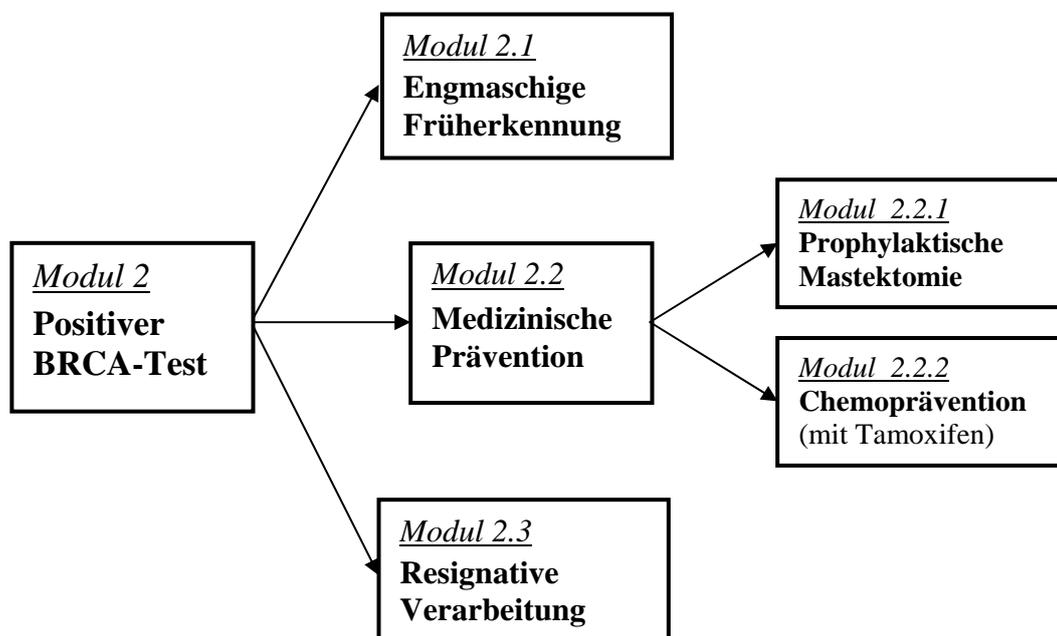
In diesem Zusammenhang stellt sich des weiteren die Frage, wie repräsentativ die jeweils untersuchten Gruppen in Bezug in ihren soziodemografischen und medizinischen Merkmalen für die Bevölkerung eines Landes jeweils sind, denn dies ist eine Bedingung für die Übertragbarkeit der Befunde auf andere Gruppen.

Solche prospektiven *follow up* Studien sind sehr aufwändig, da aus statistischen Gründen relativ viele Frauen erfaßt und über einen längeren Zeitraum beobachtet werden müssen. Bevor solche Studien nicht vorliegen, muß der positive prädiktive Wert eines BRCA-Tests für eine bestimmte Population als vorläufig betrachtet werden. Dies bringt wiederum Unsicherheiten für die Beratungssituation mit sich, da

die Größe des Risikos einer BRCA-positiven Frau nicht genau benannt werden kann. Darüber hinaus kann das Risiko innerhalb von Familien auch noch variieren, da es durch weitere, noch unbekannte genetische Faktoren, die in dieser Familie vorhanden sind, modifiziert werden kann. Eine notwendige Voraussetzung für die Sicherung der Aussagekraft eines Tests ist deshalb, daß die klinische Validierung zumindest an einer Gruppe erfolgt, die für diejenige Population repräsentativ ist, bei der er später eingesetzt werden soll.

4.3 *Medizinische Implikationen positiver BRCA-Tests (Modul 2): Leistungskaskaden: Früherkennung, Prävention, Therapie*

Bislang ist keine wirksame Verhaltens- und Verhältnisprävention gegen die erbliche oder auch andere Formen des Brustkrebses bekannt. Daher stehen den Teilnehmerinnen eines BRCA-Screenings nach einem positiven Testergebnis nur die folgenden drei Strategien zur Verfügung: erstens eine engmaschige Früherkennung in Verbindung mit einer bei Krankheitsentstehung einsetzenden Therapie, zweitens die medizinische Prävention bzw. prophylaktische Intervention, und drittens der Verzicht auf Maßnahmen der Früherkennung und medizinischen Prävention.



Mit Ausnahme der letzten Variante, der resignativen Verarbeitung eines positiven BRCA-Testergebnisses, wurden für die übrigen Vorgehensweisen ganze Leistungs-

kaskaden im medizinischen System verfügbar gemacht und angeboten. Es hat sich damit ein funktional integriertes System der sich wechselseitig aktivierenden Nachfrage nach diagnostischen, präventiven und therapeutischen Leistungsangeboten herausgebildet. Diese in unterschiedlichen Modulen angesiedelten Leistungskaskaden sollen im folgenden unter dem Aspekt ihrer jeweiligen medizinischen Implikationen, also mit Blick auf ihre Effektivität, ihren Nutzen und ihre Risiken erörtert werden. Dies geschieht weniger in der Absicht, eindeutige und wissenschaftliche Erkenntnisse zu referieren, sondern vielmehr darum, bewertungsrelevante Wirkungszusammenhänge deutlich zu machen und dabei auch auf die in vielen Fällen noch bestehenden Erkenntnislücken hinzuweisen. Gerade hierbei kann exemplarisch sichtbar gemacht werden, dass die prospektive Evaluation genetischer Screenings von zahlreichen Unsicherheiten und Annahmen belastet ist, die durchaus geeignet sind, ein genetisches Screening unter dem neutralistischen Label der Rationalität je nach Interessenlage gut- oder schlecht-zu-rechnen.

Eine generelle Vorbemerkung zu den nachfolgenden Modulen einer möglichen Bewertung des medizinischen Nutzens positiver BRCA-Tests ist allerdings noch hinzuzufügen: Wenn überhaupt jemand von den medizinischen Leistungskaskaden, die im Gefolge positiver BRCA-Tests etabliert werden, profitieren kann, dann ist es maximal jener Teil der positiv Getesteten, die die Krankheit während ihres Lebens mutationsbedingt entwickeln würden. Insofern gibt es also immer eine mehr oder weniger große Gruppe unter den positiv Getesteten, die sich den angebotenen medizinischen Maßnahmen gänzlich umsonst und insofern eher zu ihrem Schaden unterziehen. Dieser negative Effekt gilt insbesondere auch für die vergleichsweise eher kleine Gruppe von falsch-positiv Getesteten. Falsch-negativ Getestete können dagegen von einer eventuell wirksamen Prävention nicht profitieren. Hier liegt der Schaden also eher auf der Ebene eines vielleicht entgangenen Nutzens.

Das Nutzen-/Schadens-Bilanz hängt allerdings immer auch davon ab, welche Reaktionsformen sich auf positive BRCA-Tests ergeben, wie sie im Einzelnen zu bewerten sind und in welchem Umfang, bzw. in welcher zahlenmäßigen Relation die verschiedenen Pfade der Reaktionsbildung zueinander stehen. Dies zu ermitteln erfordert nicht nur empirische Anstrengungen, sondern auch eine differenzierte Auseinandersetzung mit den jeweils entscheidungsrelevanten Einflussfaktoren. Dazu gehören neben dem faktischen bzw. angestrebten Nachtest-Beratungssetting auch verhaltensorientierende Normen auf der Ebene der Gesellschaft, beispielsweise durch das Risiko der Stigmatisierung und Diskriminierung genetischer Normabweichungen. Die genannten Faktoren bestimmen in hohem Maße die Erfolgsbilanz eines Screenings, seine medizinische Effektivität und gesundheitsökonomische Effizienz. Insofern wäre es besonders aus einer *Public-Health-Perspektive* heraus wich-

tig, den quantitativen Anteil der verschiedenen Reaktionspfade genauer zu erfassen. Aber gerade hier bestehen erhebliche Unsicherheiten, da es bei der Bewertung von genetischen Screenings nicht nur darum gehen kann, den jeweiligen Ist-Zustand zu erfassen und in die Zukunft zu verlängern. Vielmehr geht es auch um die Identifizierung optimaler Strategien und daher um die zukünftige Beeinflussung der Nutzungsbedingungen alternativer Leistungsangebote. An diesem Punkt werden also methodische Entscheidungen notwendig sein, die so oder auch anders getroffen werden können. Auf alle Fälle gerät „Politik“ ins Spiel, die transparent zu machen wäre. Aus der Perspektive der Probanden/Patienten ist die unterschiedliche Effektivität und Effizienz der verfügbaren Reaktionspfade nur in dem Umfang bewertungsrelevant, wie ihre jeweils individuelle Auswahlentscheidung durch Zugangs- und/oder Kostenprobleme beeinflusst würde. Ansonsten gilt ihr Interesse zum einen, dass die medizinischen Implikationen der verschiedenen Reaktionspfade korrekt kommuniziert werden, und zum anderen dann einzig und allein dem Reaktionspfad, den sie persönlich einschlagen.

4.3.1 Früherkennung und Therapie nach Krankheitseintritt (Modul 2.1)

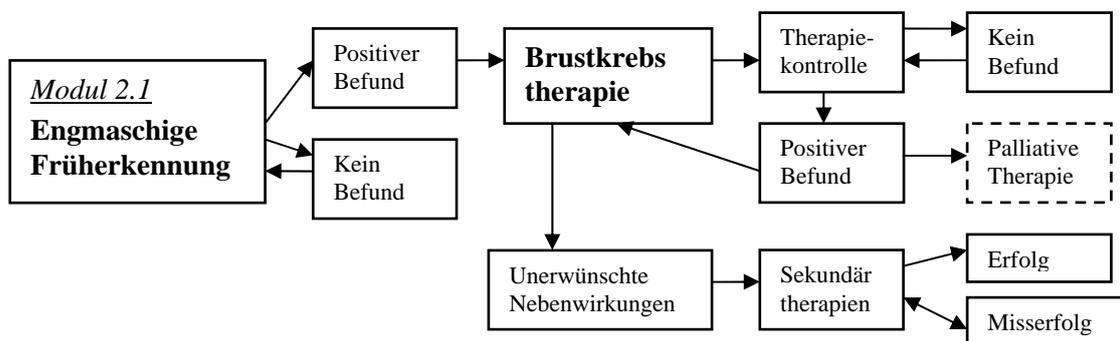
Eine durchaus naheliegende Reaktionsbildung im Gefolge eines positiven BRCA-Tests könnte man als „watchful waiting“ bezeichnen. Denn die verfügbaren Optionen der medizinischen Prävention, die prophylaktische Mastektomie und die Chemoprävention ist in ihrer medizinischen Nutzenbilanz teils noch sehr umstritten. Dies liegt auch an der hohen Eingriffstiefe und an den nicht hinreichend kalkulierbaren Risiken. So ist beispielsweise erklärungsbedürftig, weshalb die chirurgische Prävention einen aggressiveren Eingriff bedeutet als die eigentliche Therapie. Hinzu kommt, dass die Entscheidung zu drastischen Präventionsmaßnahmen meist schon in relativ jungen Jahren getroffen werden muss, dass diese Entscheidung unter Unsicherheit erfolgt und mit erheblichen Einschränkungen im Körper-Selbstbild und einer negativen Fremdwahrnehmung verbunden sein kann.

Hierzu bietet die Früherkennung insofern eine Alternative, als sie zumindest suggeriert, die Entstehung der Krankheit zwar nicht verhindern, dafür aber ihren Verlauf positiv beeinflussen zu können. Vielfach gehen die Getesteten davon aus, dass allein schon die engmaschige Überwachung gut für sie ist, obwohl die Vorteile einer Brustkrebsfrüherkennung für die unter 50jährigen Frauen und die einer Eierstockkrebsüberwachung für Frauen aller Altersgruppen unbekannt sind (Di Prospero 2001: 1008). Aus der Perspektive der positiv BRCA-Getesteten handelt es sich da-

bei also um einen fiktiven trade-off zugunsten der Lebensqualität, die in der Gegenwart und in der nahen Zukunft angesiedelt und zu realisieren ist. Und dieser trade-off ist insofern plausibel, als im Einzelfall ja ungewiss ist, ob sich die Krankheit tatsächlich entwickeln wird. Allerdings stellt das medizinische System auch für diesen Fall ein umfangreiches diagnostisches Leistungsensemble zur Verfügung:

„Typically, surveillance for breast cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations consists of annual mammography beginning at the age of 25 years, clinical breast examination, and breast self-examination, and breast MRI as an investigational screening tool.” (Eisen/Weber 2001: 208)

Die engmaschige Früherkennung hält nicht nur das Bewusstsein der gesundheitlichen Riskiertheit aufrecht, sondern weist nach einem positiven klinischen Befund auch den Weg in die jeweils verfügbaren und angebotenen therapeutischen Leistungskaskaden der Brustkrebstherapie. Bleibt der Befund während der gesamten Periode der Früherkennung negativ, dann erspart sich also ein positiv getesteter BRCA-Mutationsträger die in seinem individuellen Fall völlig unnötigen Interventionen der Prävention und Therapie.



Wie die aktuelle Auseinandersetzung um die Effektivität des Mammographie-Screenings zeigen, enthält die engmaschige Früherkennung nicht nur eigene Risiken, die den oben beschriebenen Idealfall etwa relativieren, sondern bietet auch keine Garantie dafür, dass nach frühzeitig festgestellter Krankheitsentstehung ein günstiger therapeutischer Effekt erzielt werden kann.

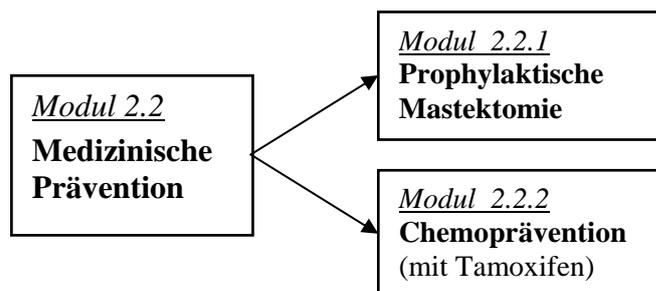
Die Strategie der engmaschigen Früherkennung, die für die Hochrisikogruppe der Mutationsträgerinnen angeboten wird, ist auf Techniken und Verfahren angewiesen, die auch im normalen Bevölkerungsscreening bei Frauen zum Einsatz kommen, die altersbedingt zur Risikogruppe für Brustkrebserkrankungen gerechnet werden. Bereits hier bestehen erhebliche Bedenken hinsichtlich der wissenschaftlichen Nach-

weisbarkeit eines lebensverlängernden Effekts der Früherkennung und es bestehen wissenschaftlich begründete Vermutungen, dass die Früherkennung in erheblichem Umfang falsch-positive Diagnosen erzeugt und dadurch die Zahl der chirurgischen Interventionen erhöht. Das heißt, engmaschige Früherkennung kann, wenn überhaupt, nicht nur nützen, sie kann auch schaden.

Dies wäre hinsichtlich der vorverlagerten Früherkennung von erblich assoziiertem Brustkrebs auch vor dem Hintergrund zu bedenken, dass die Risiken für falsch-positive Diagnosen beim Brustgewebe jüngerer Frauen wesentlich größer sind, als dies bei älteren Frauen ohnehin schon der Fall ist. Dies erhöht nicht nur die Irrtumswahrscheinlichkeit im Sinne falsch-positiver und falsch-negativer Befunde, sondern auch die umweltbedingten Risiken der Brustkrebsentstehung, da die Exposition mit ionisierender Strahlung, wie sie im Rahmen der Mammographie auftritt, selbst karzinogene Effekte hat (vgl. dazu Hill et al. 1997: 1337).

4.3.2 Medizinische Präventionspfade (Modul 2.2)

Gegenwärtig konzentrieren sich die präventiven Optionen, die im Gefolge positiver BRCA-Tests verfolgt werden, allein auf die im engeren Sinne medizinische Prävention. Dies geschieht auf zwei Pfaden: dem der prophylaktischen beidseitigen Mastektomie und dem der Chemoprävention mit Tamoxifen.



Beide Präventionspfade werfen zahlreiche Probleme auf. Dies gilt sowohl in medizinischer Hinsicht als dann natürlich auch für eine umfassende Bewertung der Implikationen. Denn vieles ist in seinen Konsequenzen nicht hinreichend erforscht.

Präventionpfad 1: Prophylaktische Mastektomie (Modul 2.2.1)

Die Einführung neuer medizinischer Leistungsangebote wird meist von einer Vielzahl Erfolg versprechender Studien begleitet. Nicht selten weicht die anfängliche Euphorie einer Phase der Enttäuschung und Ernüchterung, bis sich dann nach Jahren leidvoller Erfahrungen und schmerzlichen Fehlschlägen eine realistischere Einschätzung des tatsächlichen Leistungspotentials durchzusetzen beginnt. Hinsichtlich der prophylaktischen Mastektomie gab es vor allem am Anfang es eine Reihe kontroverser Diskussionen um ihren Effektivität und ihren Nutzen für die betroffene Frau. Dies lag zum Teil daran, daß der Nachweis des Nutzens vor allem mit Modellrechnungen, quasi-experimentellen retrospektiven Analysen und Plausibilitätsüberlegungen geführt wurde.

Im Jahr 1999 erschien jedoch eine umfangreiche Studie der Mayo-Klinik, in der die Daten von 639 Frauen retrospektiv analysiert wurden, die sich zwischen 1960 und 1993 in der Mayo-Klinik einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen hatten (Hartmann et al. 1999). Es zeigte sich, dass die Inzidenz der tatsächlich aufgetretenen Tumorerkrankungen gegenüber den erwarteten Fällen um über 90 % reduziert war. Dennoch lässt auch diese Studie aus verschiedenen Gründen keine Schlussfolgerung für die Gruppe der Mutationsträgerinnen in den BRCA-Genen zu. Beispielsweise nahmen über 30 Prozent der Frauen nicht an den Folgeuntersuchungen teil. Von daher kann die Möglichkeit eines Selektionsbias zugunsten von Patientinnen mit besserer Prognose nicht ausgeschlossen werden. Desweiteren erfolgte keine Definition des der Brustkrebserkrankung zugrundeliegenden Risikos, d.h., es ist nicht bekannt, wie viele BRCA-Trägerinnen sich in der Gruppe der Operierten befanden.

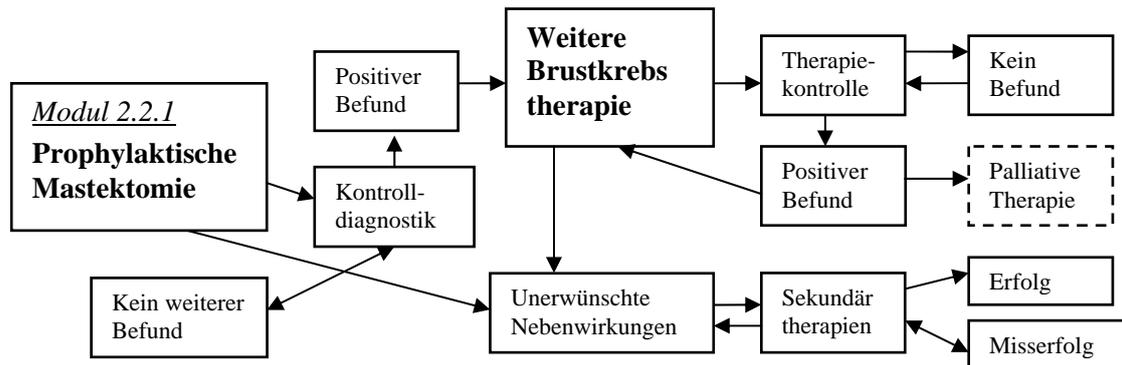
Im gleichen Zeitraum erschien auch eine Studie von zehn europäischen Zentren, die für Frauen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs eine prophylaktische Mastektomie anbieten. Sie umfaßt Daten von 174 Frauen, die sich einem solchen Eingriff unterzogen hatten (Evans et al. 1999). Die Beobachtungszeit nach dem Eingriff betrug insgesamt 400 Lebensjahre (pro Frau durchschnittlich ca. 2,3 Jahre). Bis zu diesem Zeitpunkt war unter den Operierten kein Brustkrebsfall aufgetreten. Auch in dieser Untersuchung ist jedoch nicht klar, wie viele der Patientinnen tatsächlich Trägerinnen der BRCA-Mutationen waren. Darüber hinaus ist das untersuchte Kollektiv zu klein und die Zeit des *follow-up* zu kurz, um eine zuverlässige Aussage über den Nutzen eines solchen Eingriffs für BRCA-Trägerinnen machen zu können (ebd.: 150).

Neuere Untersuchungen versuchen diese methodischen Probleme zu vermeiden. In einer 2001 erschienenen Studie wurde der BRCA-Status von 176 der 214 an der Ma-

yo-Klinik-Studie beteiligten Hoch-Risiko-Patientinnen analysiert, die sich einer prospektiven bilateralen Mastektomie unterzogen hatten. Darunter wurden 26 BRCA1- oder BRCA2-positive Frauen identifiziert. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 13,4 Jahren hatte keine von ihnen Brustkrebs entwickelt. Zwei Frauen aus der Gruppe, die trotz Mastektomie von Brustkrebs im Restgewebe betroffen waren, hatten einen negativen BRCA-Befund. Anhand von unterschiedlichen Modellierungen hätten theoretisch 6 bis 9 Frauen an Brustkrebs erkranken sollen. Vor diesem Hintergrund gehen die AutorInnen davon aus, dass die prophylaktische Mastektomie zu einer 89,5 bis 100%igen Risikoreduktion im Vergleich zu unbehandelten Patientinnen führt (Hartman et al. 2001).

Daran wird zum einen erkennbar, daß im Falle der prophylaktischen Chirurgie (subkutane oder totale Mastektomie) die Möglichkeit der Tumorbildung im verbleibenden Gewebe, aber auch die der Verlagerung auf andere Körperregionen existiert. Bonn (1997) spricht sogar von einem erhöhten Risiko der Bildung von Mikrometastasen als Folge der Mastektomie. Darüber hinaus erscheint es vor dem Hintergrund dieser Studie immer noch problematisch, die - mehr oder weniger gut - nachgewiesenen Therapieeffekte diverser Behandlungsmethoden des zum Teil entwickelten Brustkrebses auf einen Interventionszeitpunkt zu übertragen, der der Krankheitsentstehung weit vorgelagert ist.

Eine kürzlich publizierte niederländische Studie versucht solche Einwände zu entkräften. Meijers-Heijboer et al. (2001) führten eine prospektive Untersuchung an 139 BRCA1- bzw. BRCA2-positiven Frauen durch. Keine dieser Frauen war zur Zeit des Studienbeginns von Krebs betroffen. 76 der Frauen entschieden sich für eine prophylaktische Mastektomie, 63 dagegen. Sie nahmen an regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen teil. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,9 (+/-1,4) Jahren wurde in der mastektomierten Gruppe kein Brustkrebs festgestellt. In der Gruppe der nicht chirurgisch behandelten Patientinnen entwickelte sich hingegen in 8 Fällen ein Brustkrebs (mittlere Beobachtungszeit: 3,0 +/-1,4 Jahre). Auf der Grundlage eines exponentiellen Modells errechneten die AutorInnen eine jährliche Brustkrebsinzidenz von 2,5% in nicht mastektomierten Frauen. Sie schließen, daß die prophylaktische bilaterale Mastektomie das Brustkrebsrisiko in BRCA1- bzw. BRCA2-positiven Frauen nach einer dreijährigen Beobachtungsperiode senken kann.



Erste Ergebnisse aus prospektiven Studien verweisen demnach auf Erfolge im Sinne der verhinderten Krankheitsentstehung, dies allerdings in einem zwangsläufig noch sehr schmalen Zeitfenster. Insofern ist durchaus noch Skepsis angebracht. Dies vor allem aber auch mit Blick auf die zahlreichen Studien zum Mammographie-Screening, die lange Jahre an einen Erfolg glauben ließen, der nun von kompetenter Stelle ernsthaft in Frage gestellt wird (Gøtzsche/Olsen 2000; Olsen/Gøtzsche 2001).

Das Erfolgskriterium der prophylaktischen Mastektomie liegt eindeutig in der Verringerung der Erkrankungsfälle von BRCA-Mutationsträgerinnen. Exakt wird sich das wohl erst in Längsschnittstudien nachweisen lassen, in denen nicht nur die Brustkrebsinzidenz, sondern auch die Mortalität nach Brustkrebs erfaßt wird. Hierbei wären nicht nur die Möglichkeiten einer Verlagerung des Krankheitsgeschehens (auf andere Körperregionen, Organe, Gewebe) zu berücksichtigen, sondern auch die präventiven Effekte einer prophylaktischen Oophorektomie (Rebbeck et al. 2001) und die mögliche Mortalitätsreduktion einer intensivierten Früherkennung. Vor allem aber bedarf es einer differenzierten Analyse der unerwünschten medizinischen Nebeneffekte (Komplikationen), die mit der prophylaktischen Mastektomie verbunden sein können. Dies erfordert auch eine genauere Betrachtung der mit dem Eingriff ausgelösten Nachbehandlungs-Kaskaden und der zusätzlich notwendig werdenden therapeutischen Maßnahmen (wie z.B. der rekonstruktiven Chirurgie).

Unabhängig von den grundlegenden Unsicherheiten in der Beurteilung der Effektivität der prophylaktischen Mastektomie gibt es noch eine weitere Problematik, die den Nutzen dieser Anschlussoption eines BRCA-Screenings erheblich beeinflussen könnte: Erblisch assoziierter Brustkrebs entwickelt sich gehäuft in frühen Lebensphasen, weshalb die prophylaktische Mastektomie entsprechend früh durchgeführt

werden müsste, wenn die Maßnahme tatsächlich alle oder zumindest möglichst viele Krankheitsfälle verzögern oder gar verhindern will. Die Entscheidung zur prophylaktischen Mastektomie kann jedoch in Konflikt zur Familienplanung geraten. Insofern wird sie von einem Teil der Mutationsträgerinnen in eine spätere Lebensphase verschoben werden. Die Alternative eines früheren oder späteren Zeitpunkts der prophylaktischen Mastektomie hat daher – unabhängig von ihrer tatsächlichen Wirksamkeit – ebenfalls Einfluss auf die Effektivität, den Umfang und die Charakteristik der unerwünschten Effekte. Man kann dies in zwei Hypothesen verdeutlichen:

Hypothese 1: Je früher im Leben von BRCA-Mutationsträgerinnen eine prophylaktische Mastektomie vorgenommen wird, desto größer ist der Anteil von Frauen, die die Krankheit in ihrem Leben mutationsbedingt tatsächlich entwickeln würden, desto schwerwiegender sind allerdings auch die psychischen und sozialen Folgen des Eingriffs (Körperselbstbild, Partnersuche; Reproduktionsverhalten).

Hypothese 2: Je später im Leben von BRCA-Mutationsträgerinnen eine prophylaktische Mastektomie vorgenommen wird, desto größer ist der Anteil von Frauen, die die Krankheit in ihrem Leben mutationsbedingt nie entwickeln würden, für die der Eingriff also völlig überflüssig und nutzlos ist. Allerdings sind dann auch die psychischen und sozialen Folgen des Eingriffs etwas geringer einzustufen.

Für eine Klärung derartiger Detailfragen gibt es weder eine ausreichende empirische Basis, noch wissenschaftlich gut begründete Konzepte, die ein idealtypisch konstruiertes Optimum erkennen ließen. Denn gerade bei BRCA-Mutationen handelt es sich um sehr komplexe Entscheidungsprobleme der Familienplanung, da die Risiken ja nicht nur in der Entstehung des erblich assoziierten Brustkrebses liegen, sondern zugleich auch in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, Ovarialkrebs zu entwickeln. Insofern stellt sich hier die ebenfalls noch nicht hinreichend geklärte Frage nach dem Nutzen einer prophylaktischen Oophorectomie (vgl. dazu beispielsweise Rebbeck et al. 2002; Kauff et al. 2002) und nach den medizinischen, psychischen und sozialen Konsequenzen des jeweils gewählten Zeitpunktes.

Präventionspfad 2: Chemoprävention (Modul 2.2.2)

Eine andere Möglichkeit der prophylaktischen Intervention ist die Verabreichung von Tamoxifen. Dieser Östrogenantagonist soll das Auftreten von Tumoren verhindern oder zumindest verzögern. Obwohl die Chemoprävention zunächst mit großer

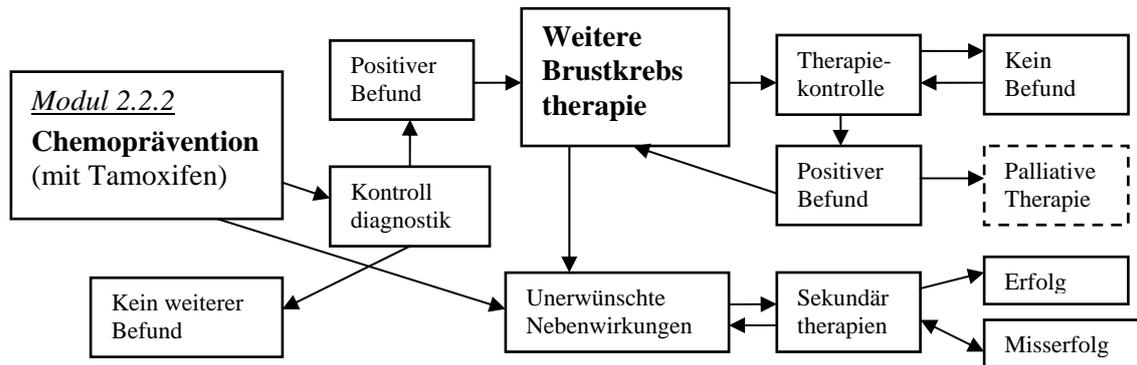
Euphorie aufgenommen wurde, zeigen die drei wichtigsten, im letzten Jahr veröffentlichten Studien widersprüchliche Ergebnisse. Zwar weisen die Ergebnisse einer umfangreichen US-amerikanischen Studie auf einen prophylaktischen Effekt dieses Mittels hin (Fisher et al. 1998), aber in zwei europäischen Studien (Powles et al. 1998, Veronesi et al. 1998) konnten diese Befunde nicht bestätigt werden.

Studie	Gruppen- größe	<i>follow up</i> (Lebensjahre)	Brustkrebs-Fälle pro 1000 Lebensjahre	
			Placebo	Tamoxifen
Breast Cancer Prevention Trial ¹	13 388	46 858	6.6	3.6
Royal Marsden ²	2 471	12 355	5.0	4.7
Italian ³	5 408	20 731	2.3	2.1

Zusammenfassung dreier Studien zur Brustkrebsprävention durch Tamoxifen

¹ Fisher et al. (1998), ² Powles et al. (1998), ³ Veronesi et al. (1998).

Da zudem der BRCA-Status der Studienteilnehmerinnen in keinem Fall untersucht wurde, ist völlig unklar, ob speziell diese Gruppe von einem möglichen verzögernden Effekt des Tamoxifens profitieren könnte oder nicht. Nach wie vor ist also die Wirksamkeit des Tamoxifens für die infrage kommende Gruppe der BRCA-Trägerinnen unzureichend evaluiert. Darüber hinaus wurde in den verschiedenen Studien festgestellt birgt, dass die Tamoxifenbehandlung teils schwerwiegende medizinische Risiken mit sich bringt, wie beispielsweise das Risiko einer erhöhten Inzidenz von Lebertumoren (vgl. Hill et al. 1997: 1337 und Holtzman 1996: 60f.), oder das Risiko von Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (van Leeuwen et al. 1994).



Der medizinische Nutzen einer Chemoprävention mit Tamoxifen ist nach wie vor gerade mit Blick auf die besonderen Bedingungen von erblich assoziiertem Brustkrebs heftig umstritten. Erst im Juli 2002 warnte die FDA (US Food and Drug Administration) vor dem neu sichtbar gewordenen Risiko, durch die Einnahme von Tamoxifen eine besonders aggressive Form von Uteruskrebs zu entwickeln. Diese Warnung richtete sich explizit und ausschließlich an Frauen, die zwar keinen Brustkrebs hatten, die aber zu einer Hochrisikogruppe zählen und an Frauen, die eine sehr frühe Form des Brustkrebses hatten (vgl. Gottlieb 2002: 7). Dies unterstützt die Hypothese, die man mit hoher Plausibilität generell für die Chemoprävention mit Tamoxifen aufstellen kann: Je früher im Leben von BRCA-Mutationsträgerinnen eine Chemoprävention mit Tamoxifen eingeleitet wird, desto ungünstiger entwickelt sich das Verhältnis zwischen den erwarteten positiven Effekten und den unerwünschten Nebenwirkungen.

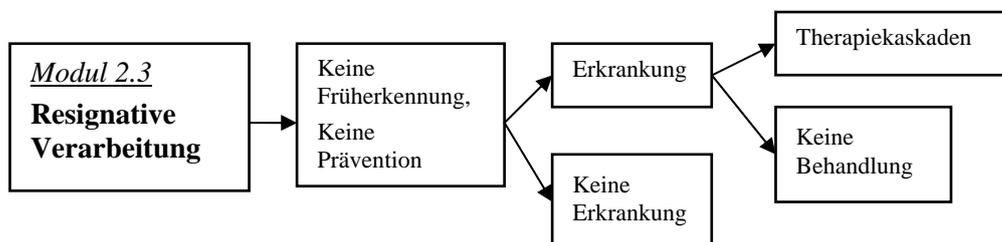
Vor diesem Hintergrund ist es nicht überraschend, dass der eigentliche Nutzen prädiagnostischer Brustkrebstests von den Anbietern lange Zeit nahezu übereinstimmend im wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und in der Hoffnung gesehen wurde, künftigen Frauengenerationen die Todesursache Brustkrebs ersparen zu können (King et al. 1993: 1980).

4.3.3 Resignative Verarbeitung (Modul 2.4)

Am Beispiel der erblichen Prädisposition für Herz-Kreislauf-Erkrankungen kamen Senior/Marteau/Peters (1999) in ihrer qualitativen Analyse zu der bemerkenswerten Erkenntnis, dass die Verarbeitung eines positiven Test-Ergebnisses von den jeweiligen Annahmen über dessen Ziel abhängt: Wenn der genetische Test als quasi-klini-

scher Test auf das Vorhandensein eines bestimmten biochemischen Risikofaktors (hier: erhöhter Cholesterolverwert) verstanden wird, erscheint das positive Test-Ergebnis eher vertraut, kontrollierbar und weniger bedrohlich zu sein. Wenn der Test jedoch als Test auf das Vorhandensein eines genetischen Problems gesehen wird, wird das Ergebnis eher als unkontrollierbar und bedrohlich eingestuft. Genetisch assoziierten Krankheitsrisiken scheint demnach etwas Schicksalhafteres und damit etwas Unverrückbares anzuhängen. Dies kann durchaus in eine fatalistische Haltung münden, die die Motivation zur Vorsorge und zu eigenen Aktivitäten, Risiken zu vermindern, nachhaltig untergräbt.

Positive BRCA-Befunde passen insofern in dieses resignative Schema, als die meist aus Risiko- oder gar Hochrisikofamilien stammenden Test-Teilnehmerinnen die letztlich unausweichlichen Konsequenzen der Erkrankung bei engen Familienmitgliedern beobachten konnten. Durch den Krankheitsverlauf und den oft frühen Tod ihrer Angehörigen haben sie leicht den Eindruck gewinnen können, dass es weder eine wirksame Verhaltensprävention gibt, noch eine wirklich rettende Therapie. Dem steht der in den meisten Fällen sehr massive und sehr belastende Einsatz medizinischer Interventionen gegenüber.



Vor dem Hintergrund einer im engen privaten Umfeld erlebten Vergeblichkeit therapeutischer Bemühungen fällt die Entscheidung zur massiven medizinischen Prävention mit all ihren medizinischen Risiken und ihren psychischen und sozialen Folgen sicher nicht leicht. Während zumindest einiges darauf hindeutet, dass Angst und Panikreaktionen die schwerwiegende Entscheidung zu Gunsten einer prophylaktischen Mastektomie beeinflussen können, ist über fatalistische Reaktionen auf positive BRCA-Tests bisher kaum etwas bekannt. Das wäre aber für eine angemessene Bewertung von BRCA-Screenings insofern wichtig, als es sich um ein Reaktionsmuster handelt, das zumindest aus Public Health Perspektive äußerst kontraproduktiv erscheinen muss. Denn Fatalismus und Resignation verschütten letztlich die Gesundheitspotentiale, die in einem aktiven und aktivierenden Sozialkontext ange-

legt sind. Und genau das ist, im Unterschied zu einer engen medizinischen Perspektive, ein konzeptuell wichtiger Bestandteil von Public Health. Aber auch aus der individuellen Perspektive der Bewertung ist eine Testreaktion, die in das Gefühl eines unausweichlichen Erkrankungsschicksals mündet, kein erstrebenswerter Zustand.

Ob die resignative Verarbeitung eines positiven BRCA-Tests jedoch als ein Verlust an Lebensqualität oder sogar auch in medizinischer Hinsicht als Schaden verstanden werden kann, stellt sich sehr differenziert dar und hängt von einer ganzen Reihe anderer bewertungsrelevanter Faktoren ab. Eindeutig als Schaden qualifizierbar ist die resignative Reaktion nur für die Gruppe der falsch-positiv Getesteten. Sie resignieren ganz ohne Grund und das auch noch in einem Umfang, der ihre Aufmerksamkeit gegenüber den bevölkerungsdurchschnittlichen Risiken der spontanen Entstehung von Brustkrebs verringert. Für die Gruppen der negativ und der falsch-negativ Getesteten ist die resignative Reaktionsbildung ohnehin irrelevant, weil sie diese wohl kaum entwickeln werden.

Die interessanteste Bewertungsproblematik wird daher von den positiv Getesteten aufgeworfen. Denn ihre fatalistische Haltung bedeutet letztlich einen Verzicht auf medizinische Prävention und eine Abwendung von Maßnahmen der Früherkennung. Ob dies allerdings als entgangener Nutzen oder gar als Schaden in die Bewertungsbilanz des Tests und seiner Implikationen eingeht, hängt von der Einschätzung ab, die hinsichtlich des medizinischen Nutzens und der Nebeneffekte der medizinischen Präventionspfade, Früherkennungsprogramme und Therapieangebote vorgenommen wird. Ähnlich wie im Reaktionspfad „Früherkennung“ (Modul 2.1) ist allerdings auch hinsichtlich der resignativen Abwendung von medizinischen Maßnahmen (Modul 2.3) festzustellen, dass ein beträchtlicher Teil der positiv Getesteten allein schon dadurch einen Nutzen hat, dass sie einer überflüssigen medizinischen Intervention entgehen, weil sie aufgrund der unvollständigen Penetranz die Erkrankung nicht entwickeln würden. Dieser durch die fatalistische Reaktionsbildung verhinderte Schaden entsteht unabhängig von dem Nutzen, den die medizinische Prävention tatsächlich hat. Ebenfalls bezogen auf die Reaktionspfade der medizinischen Prävention tritt ein wirklicher Schaden durch resignative Abwendung von medizinischen Leistungsangeboten nur dann ein, wenn erstens die Betroffenen zu jener Gruppe der positiv Getesteten gehören, die die Krankheit tatsächlich entwickeln würden, und zweitens, wenn die angebotenen Präventionspfade tatsächlich eine positive Nutzenbilanz aufweisen.

Die Kalkulation sämtlicher Alternativen ist also von zahlreichen Wissensdefiziten quantitativer und qualitativer Art geprägt. Weder gibt es genauere Erkenntnisse über

das vielschichtige Wirkungsspektrum der verschiedenen Reaktionsmuster, Präventionspfade und Leistungskaskaden, noch sind die zahlenmäßigen Proportionen bekannt, in denen das Gesamtszenario des Tests und seiner Implikationen strukturiert ist. Eine mathematisch exakte Abbildung der Verhältnisse ist daher ein eher illusorischer Unterfangen. Denn nahezu alles müsste mit Schätzwerten ausgefüllt werden. Insofern stellt sich auch hier die Frage, ob eine hoch aggregierte Bewertung der einzelnen Reaktionspfade (Module) am Ende nicht vielleicht sogar ehrlicher ist, als die Vortäuschung einer Exaktheit, die letztlich auf den tönernen Beinen des relativ willkürlich gewählten Inputs zahlreicher Detailannahmen basiert.

4.4 *Psychische und soziale Implikationen (Modul 3)*

4.4.1 Psychische Folgen des BRCA-Tests (Modul 3.1)

Psychische Risiken präventiver Brustkrebstests liegen vor allem im Bereich der Auslösung, bzw. Verstärkung von Angstsymptomen, Depressionen und Schlafstörungen. Anhaltende Belastungen dieser Art äußerten sich in ersten Untersuchungen selbst bei 50 Prozent jener Frauen, die ein negatives Testergebnis (noncarriers) aufwiesen (Lerman/Croyle 1994: 616; Lerman et al. 1994: 848). Spätere Untersuchungen fanden weniger ausgeprägte psychische Konsequenzen (Di Prospero et al. 2001). Die AutorInnen der betreffenden Studie weisen jedoch darauf hin, dass ihre Untersuchung sich im Vergleich zu der von Lerman und KollegInnen auf eine kleine Gruppe bezieht und es sich zudem um Patientinnen handelt, die sich im mittleren Alter befanden, mindestens ein Kind hatten und somit jenseits des Alters waren, wo sie sich mit Fragen der Fortpflanzung auseinandersetzen mußten. Die meisten von ihnen verfügten desweiteren über ein stabiles soziales Unterstützungssystem. Darüber hinaus wurde die Untersuchung in Kanada durchgeführt. Anders als in den USA existiert dort nicht die Gefahr, aufgrund des Testergebnisses den Arbeitsplatz oder die Versicherung zu verlieren.

Damit sind bereits eine Reihe von Faktoren benannt, die die psychischen Folgen eines Testergebnisses mit beeinflussen können. Hinzu kommen Beeinträchtigungen des Körperselbstbildes, die speziell in Verbindung mit prophylaktischer Mastektomie auftreten können (Schrag et al. 1997: 1465). Andere Studien weisen jedoch auch darauf hin, dass die psychische Morbidität nach der Entscheidung für den Test und für eine prophylaktische Mastektomie abnehmen kann (Hatcher et al. 2001). Die psychischen Folgen des Tests und der sich daran anschließenden Konsequenzen

hängen offensichtlich in hohem Maße von externen Faktoren wie der Unterstützung durch die Familie oder soziale Gruppe ab, und können vermutlich durch eine professionelle psychologische Betreuung auch positiv beeinflusst werden.

Im ungünstigen Fall erscheint jedoch das Testergebnis, das ein mehr oder weniger gesichertes statistisches Risiko benennt, wie eine Hypothek, die auf dem Leben der Gesunden lastet. Henn spricht in diesem Zusammenhang von einem iatrogen (also durch medizinisches Handeln) induzierten Verlust von Hoffnung und Lebensqualität (Henn 1998: 283). In welcher Weise und wie weitgehend die Lebensqualität nach einem (positiven oder negativen) Test und der dadurch ggf. initiierten prophylaktischen Interventionen verbessert oder verschlechtert wird, wurde seit ca. 1994 in mehreren kleineren Studien untersucht, ohne daß sich daraus schon ein schlüssiges Bild ergäbe. Auch können die Untersuchungsergebnisse kaum verallgemeinert werden, da die meisten Untersuchungen auf Patienten basieren, die seit längerer Zeit an klinischen Studien teilgenommen hatten und seit geraumer Zeit mit dem Wissen um ihr erhöhtes Risiko lebten. Bei weniger gut vorinformierten Individuen könnte ein genetischer Test andere psychische Konsequenzen haben. In den meisten Studien wurden darüber hinaus Unterschiede in den Reaktionen von Frauen und Männern nicht berücksichtigt (Übersicht bei Brédart et al. 1998).

4.4.2 Soziale Implikationen des BRCA-Tests (Modul 3.2)

Die sozialen Konsequenzen von BRCA-Tests können sich in unterschiedlichen Bereichen realisieren. Beispielsweise können durch das Bewußtsein der gesundheitlichen „Riskiertheit“, aber auch als Folge der Unterwerfung unter ein Regime engmaschiger Früherkennungsprogramme, verhaltenspräventiver Maßnahmen und prophylaktischer Interventionen *Restriktionen im Lebensstil und in der Lebensplanung* auftreten. Mit Fortschritten der präventiven Diagnostik wachsen möglicherweise auch die Erwartungen an das Individuum, präventive Maßnahmen zu ergreifen, was ebenfalls Einschränkungen in der Freiheit der eigenen Lebensgestaltung nach sich ziehen könnte.

In diesen Kontext gehören auch negative Einflüsse auf die Gestaltung von Sozialbeziehungen. Zum einen durch Selbstbeschneidung im reproduktiven Bereich (Verzicht auf Kinder), zum anderen im Hinblick auf die Entstehung von Spannungsverhältnissen zwischen Familienmitgliedern. Letztere könnte durch eine *Verletzung des Rechts auf Nicht-Wissen* entstehen. Denn in Zukunft muß vielleicht jede und jeder damit rechnen, daß nahe Verwandte ihnen mitteilen, daß sie sich einem genetischen Krebstest unterzogen haben und auch für andere Familienmitglieder ein deutlich erhöhtes Risiko bestehe.

Ein *Bruch der Vertrauensbeziehung zwischen Ärzten und Patienten* ist möglicherweise dann vorprogrammiert, wenn ein Arzt, der bei einem eng verwandten Familienmitglied eine genetische Veranlagung für eine Krebserkrankung festgestellt hat, der Auffassung ist, es nicht verantworten zu können, die anderen Familienmitglieder über ihr möglicherweise erhöhtes Erkrankungsrisiko im Unklaren zu lassen.

Ein weiteres soziales Risiko besteht in der *Stigmatisierung von Familien* (vgl. Juengst 1995: 31) von denen bekannt wird, daß sie eine erbliche Krankheitsdisposition tragen.

Hinzu kommen *Risiken der Diskriminierung* durch private Kranken- oder Lebensversicherungen und Arbeitgeber (Juengst 1995: 28; Nayfield 1996; Hill et al. 1997: 1336).

Weiterhin zeichnet sich das Entstehen einer „*seitenverkehrten Verantwortungsethik*“ ab: Haben bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken/Patienten einen hohen Stellenwert gehabt, so geht es jetzt um eine Verschiebung von Verantwortungslasten auf genetisch Belastete in Verwandtschafts-, Arbeits- oder Versicherungsverhältnissen. Eine solche Verantwortung kann sozialen Druck sowohl hinsichtlich der Vornahme von Genanalysen, als auch hinsichtlich der Offenbarung gewonnener genetischer Daten entfalten (Damm 1999, 448).

Prädiktive genetische Informationen könnten in Zukunft auch *zivilrechtliche Relevanz* gewinnen: Beispielsweise könnten Scheidungsbegehren eingereicht werden, weil Informationen über zukünftige Krankheitsrisiken bei der Eheschließung zwar bekannt waren aber verschwiegen wurden.

Nicht zuletzt kann sich eine Art von *Sozialpflicht zur Offenbarung genetischer Daten* oder auch zur Teilnahme an Bevölkerungsstudien etablieren, wenn dies nach Maßgabe wissenschaftlicher Expertise erforderlich ist, um neue genetische Prädispositionen ausfindig zu machen, die nur durch Massenuntersuchungen identifiziert werden können.

Daran wird erkennbar, dass ein BRCA-Test nicht automatisch Nutzen stiftet, sondern für das betroffene Individuum über sein erhöhtes Krankheitsrisiko hinaus auch erheblichen Schaden anrichten kann. Die sozialen Risiken sind in hohem Maße kontextabhängig, also zum einen durch die Verfügbarkeit wirksamer präventiver oder kurativer Maßnahmen, zum anderen aber durch die gesellschaftlichen und rechtlichen Rahmenbedingungen geprägt. Vor allem diese Rahmenbedingungen des Einsatzes von BRCA-Tests sind es, die über seine medizinische Indiziertheit hinaus seine ethische und soziale Vertretbarkeit beeinflussen und ausmachen.

4.5 *Gesundheitsökonomische Implikationen (Modul 4)*

Die Basis jedes gesundheitsökonomischen Kalküls zur Bewertung medizinischer Techniken ist die Bilanz des medizinischen Nutzens. Dies umfasst sowohl die erwarteten Wirkungen als auch die unerwarteten und vor allem die unerwünschten Nebenwirkungen. Über die unmittelbar medizinischen Effekte hinaus sind fortgeschrittene Kalküle auch an der Erfassung und Bewertung nicht-medizinischer Effekte, insbesondere der psychischen und sozialen Implikationen des medizinischen Technikeinsatzes interessiert. Diese letztlich externen Effekte medizinischen Handelns haben natürlich indirekt wiederum medizinische Relevanz, was vor allem in Kalkülen, die aus einer Public Health Perspektive heraus entwickelt werden, von herausragender Bedeutung sein dürfte. Allerdings sind die nur individuell und nicht im Gesundheitssystem selbst anfallenden Kosten- und Nutzendimensionen medizinischer Leistungskaskaden für Public Health Kalküle nicht von der herausragenden Bedeutung, die ihnen aus der Perspektive der Patienten zugeschrieben werden muss.

Die ökonomische Bewertung genetischer Screenings wirft im Vergleich zur Bewertung von medizinischen Techniken, deren Wirkung zeitnah und unmittelbar zum Tragen kommt, eine Reihe von zusätzlichen Problemen auf, die an verschiedenen Stellen dieses Kapitels bereits thematisiert wurden. Diese Probleme beginnen bereits bei der Bewertung der realisierten bzw. erwünschten Uptake-Rate, sie setzen sich fort bei der Ermittlung der Test- und Beratungskosten, der Beurteilung der Test-Charakteristiken, der differentiellen Feststellung der von den jeweiligen Reaktionspfaden und Leistungskaskaden abhängigen Nutzen-/Schadens-Bilanzen medizinischer, psychischer, sozialer Art, und schließlich der Ermittlung quantitativer Relationen zwischen den gegebenen Verhaltensalternativen und Wirkungsmustern. Dies ist in aller Regel eine Rechnung mit sehr vielen Unbekannten.

Die Komplexität und die Unsicherheiten der Kalkulation zeigen sich bereits bei der Erfassung der gesellschaftlichen Test- und Beratungskosten, also bei einem Kostenfaktor, der bei ökonomischen Untersuchungen von Screenings meist im Vordergrund steht. Lawrence et al. (2001) versuchten, die Kosten für die einzelnen Posten einer BRCA-Untersuchung in Rahmen eines Gruppenscreenings zu erfassen. Sie dokumentierten die Zeit, die für Telefongespräche, die Vorbereitung der Beratung, die Beratung selber, die Dokumentation der Beratung und die Übermittlung der Resultate benötigt wurde. Pro Fall, in dem eine Mutation gefunden wurde, wurden von den Beratern 4,2 Stunden aufgewendet. Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, ihre Fahrtzeiten und die im Zusammenhang mit dem Test und der Beratung benötigte Unterstützung durch Familienmitglieder oder andere Personen zu notieren.

Während die Beratung allein 213 USD kostete, beliefen sich die Kosten für Beratung, Test und Kommunikation des Ergebnisses auf insgesamt 2057 USD. Pro gefundene Mutation wurden in der untersuchten Risikopopulation 8034 USD aufgewandt, wobei die Beratungskosten lediglich 16% der Summe ausmachten. Der größte Unsicherheitsfaktor in der Gesamtkalkulation lag jedoch darin, daß die Kosten des Screenings in hohem Maße von der Prävalenz der Mutation in der untersuchten Population, und damit von der Einordnung der Frauen in diese Risikogruppe abhingen, für die der Test angeboten werden sollte.

Man sollte sich allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass solche mathematischen Kalküle die Grundprobleme der Kalkülierung der Gesamtkosten nicht lösen, sondern dass sie eher dazu beitragen, die Probleme nicht wahrnehmbar zu machen. Gerade in der prospektiven Technikbewertung müssen zahlreiche Lücken der Kostenerfassung und Nutzenbeurteilung durch mehr oder weniger gut begründbare Schätzungen überbrückt werden. Wie Ahrens (2002: 140) unter Verweis auf Drummond berichtet, gibt es in zahlreichen wichtigen methodischen Fragen der ökonomischen Evaluation noch immer Dissens. So bestehe nur eine geringe Übereinstimmung hinsichtlich:

- der Berücksichtigung indirekter Kosten und Konsequenzen,
- der Berücksichtigung der Kosten medizinischer Versorgung in den zusätzlich gewonnenen Lebensjahren,
- der Höhe der Diskontrate,
- der Methode zur Erfassung des Gesundheitszustandes,
- der Berücksichtigung von Fairnessfragen innerhalb der ökonomischen Evaluation, und
- der Berücksichtigung intersektoraler Konsequenzen.

Diese Auflistung offener bzw. strittiger Bewertungsfragen ließe sich mit Sicherheit noch erheblich erweitern. Da das Ergebnis der ökonomischen Evaluation in hohem Maße durch die methodischen Vorgaben und Schätzungen mitbestimmt wird, erscheint uns eine fein differenziert Analyse nicht unbedingt eine höhere Aussagequalität zu versprechen als eine reflektierte gesundheitsökonomische Bilanzierung der von uns vorgestellten Module. Im Klartext beinhaltet dies eine Kostenerfassung und Nutzen-Bilanzierung, die sehr eng an die dargestellten Module anknüpft. Dazu gehört die Bewertung:

- der quantitativen Auslegung des Screenings, der realisierten bzw. intendierten Nutzungsmerkmale (wie z.B. Uptake-Rate) des Programms und vor allem der wichtigsten Leistungscharakteristiken des Tests,
- der im engeren Sinne medizinisch relevanten Reaktionspfade auf positive Testergebnisse, was die Analyse der Kosten- und Nutzendimensionen unter-

schiedlicher Handlungsoptionen und medizinischer Leistungskaskaden einschließt,

- der psychischen und sozialen Implikationen des Screenings, wobei nicht nur die unmittelbar testbezogenen Folgen (Ängste, Körperselfbild, Partnerprobleme, Reproduktionsverhalten, Stigmatisierung, Diskriminierung etc.), zu berücksichtigen sind, sondern vor allem auch die in den Reaktionspfaden und medizinischen Leistungskaskaden (langfristige engmaschige Früherkennung, medizinische Präventionsstrategien) angelegten Effekte.

Während die Erfassung der direkten Kosten des Screenings einschließlich der daran anknüpfenden Leistungskaskaden der Früherkennung, Prävention und Therapie bei allen Schwierigkeiten, die in der Kenntnis über das medizinische Leistungsgeschehen, in der Methode und in der Datenlage angesiedelt sind, mit einigen Abstrichen an Genauigkeit noch zu leisten ist, liegen die eigentlichen Schwierigkeiten in der Bilanzierung der zahlreichen und teils widersprüchlichen Implikationen des BRCA-Screenings. Das gilt sowohl für die medizinischen wie für die nicht-medizinischen Effekte. Nutzen- und Schadensdimensionen liegen hier oft eng beieinander und sperren sich vor allem gegen eine sinnvolle quantifizierende Erfassung, die, beispielsweise nach dem Muster von QALY-Kalkülen, Unterschiedliches auf einem Nenner vereinen will. Wie bewertet man beispielsweise die psychische Entlastungswirkung eines negativen Testergebnisses? Wie den Verlust an Lebensqualität, der durch ein erschüttertes Körperselfbild und die Verunsicherung in der Partnerbeziehung nach einer prophylaktischen Mastektomie eintreten kann? Wie bilanziert man die Verstümmelung, die einem beträchtlichen Teil der prophylaktisch mastektomierten Frauen völlig umsonst zugemutet wurde, weil sie die Krankheit nicht entwickeln würden? Wie groß ist die Anzahl der Patientinnen, die operiert werden muß, um einen Krebsfall bzw. eines Todesfall durch Brustkrebs zu vermeiden? Angesichts der zahlreichen Nutzen- und Schadenseffekte, die hier in sehr unterschiedlichen Konstellationen auftreten können und die dann auch noch nach Schweregrad gewichtet und in Abhängigkeit von ihrer Zeitdauer gegeneinander aufgerechnet werden müssten, scheint hier ein ökonomisches Kalkül auf Basis von Lebensqualitätsfaktoren nur sehr bedingt realisierbar. Dazu fehlt nicht zuletzt auch die Datenbasis.

Für die prospektive gesundheitsökonomische Bewertung eines BRCA-Screenings kann es daher aus rein pragmatischen Gründen notwendig werden, sich zunächst auf ein klar formuliertes und methodisch einlösbares Zielsystem zu beziehen. Tatsächlich kann man in der Diskussion um BRCA-Tests und Screenings sehr unterschiedliche Begründungsmuster und Nutzenkategorien finden. So wird der eigentliche Nutzen des Tests mit Blick auf den unsicheren Gesundheitsertrag der Früherkennung und Prävention bisweilen allein in der Entlastungswirkung negativer Test-

Ergebnisse gesehen. Teils konzidiert man für die prophylaktische Mastektomie sogar einen psychologischen Nutzen (vgl. Hatcher/Fallowfield/A'Hern 2001). All dies klingt eher wie eine Verlegenheitslösung für ein noch weitgehend ungeklärtes Nutzenkonzept.

Wenn es eine Zielsetzung von BRCA-Screenings gibt, die in der öffentlichen Diskussion nicht umstritten ist, dann ist es die Zielsetzung, zusätzliche Lebensjahre zu retten. Genau dies ließe sich auf gesundheitsökonomischer Ebene in eine Public Health Perspektive integrieren, der es daran gelegen ist, unter den Bedingungen knapper Mittel Entscheidungskriterien für eine angemessene Ressourcenallokation zu gewinnen. In diesem Sinne würde sich die Analyse der gesundheitsökonomischen Effizienz in der Frage bündeln, wie der finanzielle Aufwand, der getrieben werden muss, um mittels BRCA-Screening und in Form der daran anschließenden Leistungskaskaden ein zusätzliches Lebensjahre zu gewinnen, im Vergleich zu alternativen Optionen des medizinischen Ressourceneinsatzes zu bewerten ist. Auf dieser Grundlage ließe sich zunächst einmal ein einfacher (bzw. vereinfachter) Vergleichsmaßstab bilden. Dies setzt allerdings voraus, dass wenigstens die „harten“ Effekte unter den potentiellen Nutzen- bzw. Schadensdimensionen des BRCA-Screenings bekannt oder durch Metaanalyse ermittelbar sind.

Leider ist aber auch der lebensverlängernde Effekt des BRCA-Screenings nach wie vor wissenschaftlich nicht eindeutig belegt. Der „Früherkennungspfad“ wirft ähnliche, wenn nicht noch größere Probleme eines Nachweises lebensverlängernder Effekte auf, wie dies bereits in der Kontroverse um das Mammographie-Screening zum Ausdruck kam. Die langfristige Strahlenexposition, der jüngere Mutationsträgerinnen durch eine engmaschige Früherkennung ausgesetzt wären, könnte im „long-run“ sogar kontraproduktive Effekte haben. Der Präventionspfad „Prophylaktische Mastektomie“ muss ungeachtet neuerer Studien, die einen lebensverlängernden Effekt dieser Maßnahme nachzuweisen glauben, bis zur endgültigen Bestätigung dieser Ergebnisse durch prospektive Langzeitstudien als offene Frage betrachtet werden. Und so lange dies der Fall ist, wiegt der Schaden, der durch den überflüssigen Eingriff bei jener Gruppe von Mutationsträgerinnen vorgenommen wird, die die Krankheit nicht entwickeln würden, besonders schwer. Gleiches gilt natürlich auch für die Nebenwirkungen, die der Präventionspfad „prophylaktische Chemoprävention mit Tamoxifen“ mit sich bringt. Durch die von der FDA ausgesprochene Warnung, Tamoxifen zur Prävention bei BRCA-Mutationsträgerinnen einzusetzen, kann dieser Pfad allerdings insgesamt als kontraindiziert eingestuft werden.

Mit anderen Worten: Auch eine gesundheitsökonomische Bewertung des BRCA-Screenings, die sich aus pragmatischen Gründen auf die Ermittlung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr beschränken würde, könnte zu keinem wissenschaftlich haltbaren Ergebnis kommen. Insofern würde man wieder auf „weiche“ Kriterien, insbesondere die Ermittlung der Lebensqualität verwiesen, was allerdings angesichts der gegenwärtigen Erkenntnislage nur auf Basis von Einschätzungen möglich wäre und zudem erhebliche Probleme und Willkürmöglichkeiten in der Quantifizierung aufwirft.

Die beschriebenen Schwierigkeiten sind allerdings nicht prinzipieller Natur. Denn die Anwendung eines pragmatisch verschlankten Konzepts könnte im Falle von genetischen Screenings, die einen eindeutiger erfassbaren und wissenschaftlich nachgewiesenen Nutzen haben, wie das bei der FAP (familiären adenomatösen Polyposis) der Fall ist, deutlich zur Vereinfachung prospektiver gesundheitsökonomischer Analysen beitragen.

4.6 *Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte (Modul 5)*

Zahlreiche Effekte genetischer Tests und Screenings treten nicht unmittelbar auf. Dies gilt zum einen in zeitlicher Hinsicht. Selbst auf der Ebene medizinischer Implikationen realisiert sich der Nutzen eines prädiktiven genetischen Tests, falls es ihn im jeweiligen Fall tatsächlich gibt, erst nach Jahren oder, speziell bei sogenannten „late onset“ Erkrankungen, teils sogar erst nach Jahrzehnten. Diese zeitlich verzögerten Effekte gibt es natürlich auch mit Blick auf externe Faktoren. Bezogen auf das medizinische System selbst kann ein Effekt der Etablierung genetischer Screenings eine sukzessive Veränderung des „medizinischen Blicks“ bewirken, das heißt, eine Veränderung in der professionellen Wahrnehmung von Krankheitsursachen, Krankheitsbildern und Behandlungsstrategien. Gemeint ist damit, dass die Einführung und Verbreitung der genetischen Diagnostik insgesamt dazu beiträgt, einer Genetisierung der Medizin den Weg zu bereiten.

Betroffen ist davon nicht nur das professionelle Wahrnehmungsmuster einer medizinischen Subdisziplin (wie z.B. der Medizinischen Genetik, der Humangenetik), sondern, durch die schrittweise Veränderung des wissenschaftlich medizinischen Deutungsmusters von Krankheit, durch eine Revision des Krankheitsverständnisses, die Ausdifferenzierung bzw. Neudefinition zahlreicher Krankheiten und, eng damit verbunden, die Veränderung der Krankheitsklassifikation (vgl. dazu: Opitz 1997; Bell 1998; Levitt 1999: 159), die Medizin als Ganzes. Ein schrittweiser Wandel der medizinischen Deutungsmuster wirkt auf die medizinische Praxis zurück - und auf die Erfolgskriterien, die beispielsweise an medizinische Diagnostik gestellt werden,

aber auch auf die Zielsetzungen des medizinischen Mitteleinsatzes, und auf das Selbstverständnis, das eine Medizin finden muss, die ihre Aktivität zunehmend von der Therapie manifester Erkrankungen auf die Beobachtung und Prävention von Risiken verlagert. Dies gilt insbesondere für riskante Leistungsangebote gegenüber Individuen, die einzig und allein dadurch zum Patienten werden, weil sie eine erhöhte statistische Wahrscheinlichkeit besitzen, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln.

Gesunde zu behandeln, sie durch massive medizinische Interventionen gegebenenfalls zu Langzeitpatienten zu machen, wirft nicht nur Fragen hinsichtlich des Selbstverständnisses einer genetisierten Medizin auf, sondern fordert auch eine Reihe ethischer und rechtlicher Normbildungsprozesse, die im Spannungsfeld zwischen professioneller Verantwortung und Patientenautonomie angesiedelt sind. Angesichts des potentiellen Schadens, der für Mutationsträger im Gefolge medizinischer Prävention eintreten kann, ist nicht nur die ärztliche Ethik berührt, sondern die Kompetenz der Medizin zur professionellen Selbststeuerung. Denn letztere ist konzeptuell eng daran geknüpft, dass der Arzt als Anwalt des individuellen Patienten agiert und insofern darum bemüht ist, Schaden von ihm abzuwenden. Den Patienten, oder gar den Gesunden, mit riskanten medizinischen Entscheidungssituationen zu konfrontieren ist damit sicherlich nicht abgedeckt. Prädiktive genetische Tests führen genau diese Situation aber eventuell herbei.

So zeigt sich nach Lerman et al. (1994: 848) eine beträchtliche Anzahl von Frauen mit positivem BRCA-Test zu weitreichenden Eingriffen wie der prophylaktischen Mastektomie bereit. Das heißt, sie tragen bereits als Gesunde das "normale" Risiko einer Operation. Die ethische Brisanz präventiver Interventionen wie der prophylaktischen Mastektomie oder der Chemoprävention mit Tamoxifen liegt nicht nur in ihrer völlig ungesicherten Nutzen-/Schadens-Bilanz, sondern vor allem auch darin, dass ein beträchtlicher Teil der positiv Getesteten die Krankheit erst in einem fortgeschrittenen Lebensalter und vielleicht sogar die Hälfte der Betroffenen während ihrer gesamten Lebenszeit überhaupt nicht entwickeln würden (unvollständige Penetranz). Im letzteren Fall steht den Nachteilen, die mit den diagnostischen, präventiven und prophylaktisch-interventiven Maßnahmen verbunden sind, keinerlei Nutzen gegenüber.

Hier deutet sich ein medizinethischer Paradigmenwechsel an. Die ärztliche Verantwortung scheint sich aus der direkten Arzt-Patient-Beziehung zu entfernen und sich tendenziell in interpersonalen oder gar intergenerativen statistischen Kalkülen zu verflüchtigen (vgl. Feuerstein 1999: 109ff.; Feuerstein/Kuhlmann 1999:9ff.; Dörner 2001: 300ff. und 325ff.; sowie Damm 2002: 382). Die Forderung nach Patien-

tenautonomie oder Kundensouveränität gerät dabei zunehmend in die Rolle, die Verantwortung für medizinisches Handeln auf die Seite der Nachfrage, ohne dass hierfür die Voraussetzungen im Sinne eines wirksamen Verbraucherschutzes erfüllt wären.

Sicher hat das Prinzip der informierten Zustimmung auf der einen Seite zu einer Stärkung der Selbstbestimmung des Patienten geführt, aber auf der anderen Seite auch dazu, Ärzte von der Verantwortung im moralischen und rechtlichen Sinne zu entlasten. Dörner hält dies – nicht nur im Kontext prädiktiver Gentests – für eine äußerst problematische Entwicklung. Denn wenn in der Arzt-Patient-Beziehung der Patient einen Zuwachs an Selbstverantwortung erfahren soll – und dies bleibt für ihn die erstrebenswerte Norm – dann muss dies auch auf der Seite des Arztes erfolgen. „Damit die Grundhaltung der Arzt-Patient-Beziehung wieder ins Lot kommt, bedarf es einer zusätzlichen kompensatorischen Selbstbelastung mit Verantwortung von Seiten des Arztes“ (Dörner 1999: 243).

Ohne diese individuelle ethische Bindung des Arztes und ohne die professionelle Verantwortung des medizinischen Systems im Sinne der Herausbildung patientenorientierter Behandlungsnormen wird im schlechtesten Fall einer Medikalisierung der Weg bereitet, durch die immer mehr Gesunde zu Dauerpatienten werden. Das medizinische System würde sich, was sich in manchen Subdisziplinen wie beispielsweise der Plastischen Chirurgie oder der Reproduktionsmedizin bereits abzeichnen beginnt, in einen flächendeckenden Supermarkt für gesundheitsbezogene Warenangebote und Dienstleistungen verwandeln, ohne dass die individuellen Risiken dieser Entwicklung hinreichend Beachtung finden. Hierdurch sind nicht nur Rückkopplungseffekte für die institutionelle Verfasstheit des medizinischen System, seine professionelle Selbststeuerungskompetenz und seine gesellschaftliche Einbettung zu erwarten, sondern auch Normbildungsprozesse, die medizinisches Handeln dann im Sinne eines wirksamen Verbraucherschutzes externer Regulierung unterwerfen.

Eine der zentralen Fragen im Rahmen eines Bewertungskonzeptes, das Fernwirkungen und Rückkopplungseffekte nicht gänzlich aus der Betrachtung ausschließt, richtet sich nach der Integrationsfähigkeit dieser Effekte in die Perspektiven, aus der heraus die Bewertung vorgenommen wird. Hier könnte beispielsweise aus Public Health Perspektive die Frage aufgeworfen werden, inwieweit die Genetisierung des Krankheitsverständnisses, verbunden mit einer wachsenden Vernaturwissenschaftlichung der präventiven und therapeutischen Interventionen, noch mit Konzepten der Gesundheitsförderung und einer nicht-medizinischen Verhältnis- bzw. Verhaltensprävention zu harmonisieren ist. In dem von uns betrachteten BRCA-Screening dürften hier allerdings die Hoffnungen nicht allzu groß sein.

Ähnliche Fragestellungen ergeben sich auch hinsichtlich gesundheitsökonomischer Fernwirkungen und Rückkoppelungseffekte. Die Medikalisierung genetischer Risiken ergibt in den meisten und vor allem in den quantitativ wichtigsten Anwendungsfeldern eher die Vision eines großen Marktes als die Aussicht auf gesundheitsökonomische Effizienz. Speziell gilt das mit Blick auf eine breite Anwendung prädiktiv probabilistischer Tests und auf eine medizinische Prävention, die der Kompensation genetischer Risiken im weiten Feld der multifaktoriell bedingten Erkrankungen gilt. Hier wäre aus einer Public Health Perspektive der relative Gesundheitsertrag und vor allem die Frage zu klären, inwieweit hier nicht lifestylebedingte Risikofaktoren medikamentös kompensiert werden. Und aus der Patientensperspektive wäre zu klären, inwieweit dies die individuell anfallenden Kosten der Gesundheitsversorgung erhöht, sei es als Erhöhung der Versicherungsbeiträge oder als direkte Kostenverlagerung präventiver Maßnahmen auf den „Patienten“. All dies sind jedoch Bewertungsfragen, die letztlich nur empirisch zu klären sind.

4.7 Zusammenfassende Bewertung

Die zusammenfassende Gesamtbewertung eines genetischen Tests oder Screenings setzt zunächst einmal die differenzierte Einzelbewertung der fünf verschiedenen Hauptmodule nach den jeweils relevanten Eigenschaften und Leistungsdimensionen voraus. Diese aggregierte Bewertung der Hauptmodule setzt ihrerseits eine Analyse und Bewertung der jeweiligen Sub-Module voraus, sowie ihre nach quantitativer und/oder qualitativer Bedeutung gewichteten Zusammenfügung. Die Bewertung der einzelnen Module bzw. Submodule erfolgt dabei:

- erstens in Abhängigkeit von der jeweils eingenommenen Perspektive (z.B. des Patienten bzw. von Public Health), und
- zweitens in Relation zu dem Leistungsspektrum vergleichbarer Techniken oder Verfahren.

Die Abhängigkeit von der gewählten Perspektive kommt dabei in doppelter Weise zum tragen: einmal unter dem Aspekt, was beispielsweise aus Patientensicht bzw. aus Public-Health Sicht überhaupt relevant genug ist, um in die Bewertung des Moduls einbezogen zu werden (Inklusion, Exklusion, Zeithorizont), und dann unter dem Aspekt, wie groß die relative Bedeutung der verschiedenen Faktoren bzw. Leistungscharakteristiken eines Moduls aus der jeweils eingenommenen Perspektive ist. Beide Dimensionen können natürlich modelltheoretisch konstruiert werden. Ihre nähere Bestimmung wird allerdings mittels empirischer Studien vorgenommen werden müssen. Dies gilt letztlich auch für den quantitativen Zuschnitt der Gewich-

tungsfaktoren, die bei der Zusammenführung der jeweiligen Submodule anzuwenden sind.

Die eigentliche Bewertung der bereits aufbereiteten Leistungsdimensionen der Module erfolgt dann einem Verfahren, das an Vergleichsmaßstäben orientiert ist, die aus dem Spektrum der Leistungsfähigkeit anderer medizinischer Techniken und Verfahren gewonnen werden. Die Einstufung der zu bewertenden Leistungsmerkmale, der Qualität, Effektivität, Effizienz einer Technik ergibt sich aus der Frage, welche Leistungsdimensionen innerhalb des Ensembles medizinischer Diagnostik, Prävention und Intervention als (mehr oder weniger) gut oder als (mehr oder weniger) schlecht klassifiziert werden können. Allein schon aus Gründen der Transparenz, aber auch in pragmatischer Perspektive, ist auch dieser Teil des Bewertungsverfahrens um Einfachheit bemüht. Grundlage dafür ist eine Skala, die über drei positive und drei negative Abstufungen, sowie eine neutrale Position verfügt (siehe obige Abbildung).

Punktwert	Bedeutung
1	sehr positiv
2	positiv
3	eher positiv
4	neutral
5	eher negativ
6	negativ
7	sehr negativ

Ähnlich einer League-Table (Rangliste), wie sie beispielsweise in QALY-Konzepten zum Vergleich sehr unterschiedlicher Gesundheitsleistungen herangezogen wird, können auch Listen über ganz spezifische Charakteristiken und Effekte vergleichbarer Techniken herangezogen werden. Diese Listen erlauben dann bezogen auf die jeweils zu bewertenden Faktoren des Moduls eine Einordnung der Qualität bzw. Leistungsfähigkeit. Konkret kann sich das beispielsweise auf die Sensitivität eines Tests, auf seinen prädiktiven Wert oder aber auf die Höhe der Kosten beziehen, die pro gewonnenem Lebensjahr aufgewendet werden müssen. Das Spektrum der mit anderen Verfahren in der Medizin erzielten Ergebnisse lässt ein Urteil darüber zu, ob die zu bewertende Leistung im positiven oder negativen Bereich, also bei den effektiven oder ineffektiven Techniken angesiedelt ist und in welchem Ausmaß dies zutrifft.

Abb.: Exemplarische Darstellung des zusammenfassenden Bewertungsschemas

	Bewertung	Gewichtung	Summe
Modul 1 Test- und Beratungssetting	4	15 %	0,60
Modul 2 Medizinische Implikationen	6	40 %	2,40
Modul 3 Psychische und soziale Implikationen	4	10 %	0,40
Modul 4 Ökonomische Implikationen	6	30 %	1,80
Modul 5 Fernwirkungen und Rückkoppelungen	4	5 %	0,20
Gesamtbewertung			5,40

Bewertung: 1 = sehr positiv, 2 = positiv, 3 = eher positiv,
4 = neutral, 5 = eher negativ, 6 = negativ, 7 = sehr negativ

Um die aus den jeweils spezifischen Perspektiven heraus bewerteten Module zu einer Gesamtbewertung zusammen zu führen, ist, wie schon bei der Zusammenschau der Submodule, die Anwendung eines Gewichtungsfaktors notwendig.

Auch die Gewichtungsfaktoren können modelltheoretisch aus den jeweiligen Perspektiven heraus entwickelt werden. Sinnvoll ist jedoch auch hier eine anschließende Korrektur, die auf empirischer Grundlage erfolgt, also auf der gezielten Befragung von „Experten“, das heißt von Betroffenen oder Akteuren der Gruppe oder Formation beruht, die die Perspektive die Bewertung vorgibt.

5 Schlussbetrachtung

Abschließend sei noch einmal betont, dass kein Konzept der Bewertung genetischer Screenings beanspruchen kann, mit einem insgesamt rationalen Kalkül ausgestattet zu sein. Denn nahezu sämtliche Schritte, die ein solch vielschichtiges und komplexes Unterfangen durchlaufen muss, enthalten rational nicht begründete und teils auch nicht begründbare Entscheidungen, die oft sehr ergebnisbestimmend sind und willkürlich getroffen werden müssen. Was ein Bewertungskonzept in dieser Hinsicht jedoch leisten sollte, ist die Erzeugung von Transparenz auf drei Ebenen: erstens über die Akteurs- oder System-Perspektive, die dem gewählten Kalkül zugrunde liegt, zweitens über die ergebnisrelevanten Entscheidungen, die auf der Ebene von Wertungen und Grenzziehungen, Inklusionen und Exklusionen in das Kalkül Eingang finden, und drittens über die Bedeutung der zur Schließung von Datenlücken vorgenommenen Abschätzung von Sachverhalten und Größenordnungen, die im Rahmen des methodischen Vorgehens notwendig geworden ist.

Der aktuelle Stand des Health Technology Assessment, dessen Elemente sich auch in Studien und Konzepten zur Bewertung genetischer Screenings wiederfinden, vermittelt in vieler Hinsicht ein relativ uneinheitliches Bild. Das gilt sowohl für die Strategien und Methoden der Ermittlung des medizinischen Nutzens (Efficacy vs. Effectiveness bzw. Outcome), aber auch für die Konzepte zur monetären Erfassung von Kostendimensionen (direkte, indirekte, intangible Kosten) und zur Abbildung kostenbezogener Nutzenkomponenten (Einsparungseffekte, gewonnene Lebensjahre, gewonnene Lebensqualität, eingesparte Krankheitstage, etc.) und ganz besonders für das Verfahren der Einbeziehung psychischer, sozialer, kultureller, ethischer und rechtlicher Implikationen.

Nach wie vor scheint speziell in der gesundheitsökonomischen Analyse die Tendenz zu integrierten Catch-all-Konzepten vorzuherrschen. Hierunter wäre unter anderem auch ein QALY-Ansatz zu subsumieren, der die umfassende Kalkülierung des Gesundheitsnutzens verspricht, dabei aber die Selektivität und letztlich auch die Perspektivenabhängigkeit eher verbirgt als offenbart. Und es würden Ansätze dazu gezählt werden müssen, die aus einer gesellschaftlichen Perspektive heraus kalkulieren, und dies mit dem Anspruch auf die umfassendste Berücksichtigung aller Kosten- und Nutzenkomponenten begründen. Unsere Analyse versuchte deutlich zu machen, dass dieser Anspruch nicht einlösbar ist. Denn die Kosten- und Nutzendimensionen eines Screenings sind auf unterschiedlichen Akteursgruppen oder Subsysteme einer Gesellschaft sehr unterschiedlich verteilt. Ein und derselbe Faktor,

der in einer bestimmten Perspektive als Kosten gesehen werden kann, wird aus einer anderen Perspektive als Nutzen bilanziert. Dieses Problem der widersprüchlichen Codierung von Kosten- und Nutzendimensionen kann durch die Aggregation zu einem gesamtgesellschaftlichen Kalkül nicht gelöst werden. Vielmehr sind hier mehr oder weniger willkürlich getroffene Entscheidungen notwendig, um überhaupt eine Zuordnung zu realisieren.

Unsere konzeptionellen Überlegungen zielen deshalb darauf ab, Transparenz über die in Screening-Kalkülen eingenommene Perspektive und, eng damit verknüpft, die Selektionsentscheidungen bei der Behandlung einzelner Leistungsmerkmale, Kostenfaktoren und Nutzendimensionen herzustellen. Sie zielen ferner darauf ab, dass das Relevanzsystem der Akteurgruppe oder des Systemkontextes, aus deren Perspektive heraus die Bewertung vorgenommen wird, in Form von Gewichtungsfaktoren in das Bewertungsverfahren Eingang findet. In einem modularen Bewertungsverfahren, wie wir es ansatzweise skizziert haben lässt sich dies auf zwei Ebenen realisieren: einmal auf der Ebene der Module bzw. Submodule selbst und abschließend dann in Form der gewichteten Zusammenfassung der Module.

Diese Gewichtungen lassen sich zwar theoretisch konstruieren, bedürfen aber der Überprüfung in Form einer empirischen Analyse des Wert- und Relevanzsystems der Akteurgruppe oder Systemformation, die die jeweilige Perspektive vorgibt. Im Detail wird dabei erkennbar, dass auch innerhalb der unterschiedlichen Perspektiven, die im Bewertungsverfahren eingenommen werden können, keine Homogenität und oft auch keine völlige Widerspruchsfreiheit herrscht. Dies gilt für die Betroffenenperspektive ebenso wie für eine Public-Health-Perspektive oder die Perspektive der Leistungsanbieter, der Krankenkassen, der Gesundheitspolitik. Diese Differenzen sind aber weitaus geringer als die zwischen unterschiedlichen Perspektiven. Vor allem zeigt sich dabei die Interessengebundenheit von Bewertungen. Diese offen zu handhaben und nicht hinter einem Kalkül zu verbergen, das zuvorderst als rationales Konstrukt erscheint und gerade dadurch neutralistische Assoziationen weckt, erscheint uns auch mit Blick auf gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse geboten. Denn bei allem Anschein, den der zunehmende Drang nach rationalen Entscheidungsverfahren erweckt, sind es in der Mehrzahl noch immer soziale Aushandlungsprozesse, die das medizinische Leistungsangebot und die Diffusion medizinischer Techniken prägen. Da unterschiedliche Akteure von unterschiedlichen Leistungsangeboten auf unterschiedliche Weise betroffen sind, kann eine perspektivenorientierte Evaluation genetischer Screenings zur Vergewisserung der bestehenden Differenzen beitragen und dadurch dem politischen und sozialen Aushandlungsprozess eine wichtige und realistische Informationsgrundlage bieten.

Literatur

- Ahrens, D. (2002): Technologiebewertung und Public Health. Gesundheitsökonomische Evaluation und HTA am Beispiel der Krebsfrüherkennung. Verlag Hans Huber: Bern et al.
- Bell, J. (1998): The new genetics in clinical practice. *BMJ* 316, 21. February 1998: 618-620.
- Bonn, D. (1997): Bringing numbers to bear in breast-cancer therapy. *Lancet* 350: 1304.
- Burke, W. (2002): Genetic testing. Review. *New England Journal of Medicine* 347(23): 1867-1875.
- Brédart, A., Autier, P., Audisio, R.A., Geraghty, J. (1998): Psycho-social aspects of breast cancer susceptibility testing: a literature review. *European Journal of Cancer Care* (3):174-80.
- Chadwick, R., Shickle, D., ten Have, H., Wiesing, U. (1999) (Eds.): *The ethics of genetic screening*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Boston, London.
- Charatan, F. (2002): US mammography programme beset by flaws. *British Medical Journal* 325, 2. November 2002: 987.
- Damm, R. (1999): Prädiktive Medizin und Patientenautonomie. Informationelle Persönlichkeitsrechte in der Gendiagnostik. *Medizinrecht* 10, 437-448.
- Damm, R. (2002): Imperfekte Autonomie und Neopaternalismus. Medizinrechtliche Probleme der Selbstbestimmung in der modernen Medizin. *Medizinrecht* 8: 375-387.
- Di Prospero, L.S., Seminsky, M., Honeyford, J., Doan, B., Franssen, E., Meschino, W., Chart, P., Warner, E. (2001): Psychosocial issues following a positive result of genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from a focus group and a needs assessment survey. *Canadian Medical Association Journal* 164(7): 1005-1009.
- Dörner, K. (1999): Ethik der prädiktiven Medizin in der Onkologie. *Forum. Zeitschrift der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.*, 14, 242-246.
- Dörner, K. (2001): *Der gute Arzt*. Schattauer: Stuttgart, New York.
- Drummond, M.F., O'Brian, B., Stoddart, G.L., et al. (1997): *Methods for the economic evaluation of health care programs*. Oxford.
- Eddy, D.M. (1982): Pitfalls and bias in evaluating screening technologies. In: McNeill, J.B., Cravalho, E.G. (Eds.): *Critical issues in medical technology*. Boston, Massachusetts: 53-65.
- Editor's Choice (2001): The agonies of evidence. *BMJ* 323, 10. November 2001.
- Eisen, A., Weber, B.L. (2001): Prophylactic mastectomy for women with BRCA1 and BRCA2 mutations – facts and controversy. *NEJM* 345 (3): 207-208.
- Elkins, Th.E., Brown, D. (1993): The cost of choice: a price too high in the triple screen for down syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 3 (36): 532-540.
- ESHG European Society of Human Genetics (2000a): *Population genetic screening programmes. Principles, techniques, practices, and policies*. EUROGAPP PROJECT 1999-2000. Public and Professional Policy Committee (PPPC).
- ESHG European Society of Human Genetics (2000b): *Population genetic screening programmes. Recommendations of the European Society of Human Genetics*. EUROGAPP PROJECT 1999-2000. Public and Professional Policy Committee (PPPC).
- Evans, D.G.R., Anderson, E., Lalloo, F. et al. (1999): Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 european centers. *Disease Markers* 15, 148-151.
- Feuerstein, G. (1998): Quality of Life – Ein Kriterium für Entscheidungen über Ressourcen. In: Kaupen-Haas, H., Rothmaler, Ch. (Hrsg.): *Strategien der Gesundheitsökonomie*. Mabuse-Verlag: Frankfurt am Main. 43-64.
- Feuerstein, G. (1999): Inseln des Überflusses im Meer der Knappheit. Angebotsexpansion und Nachfragesteuerung im Kontext gentechnischer Leistungen. In: Feuerstein, G., Kuhlmann, E. (Hrsg.): *Neopaternalistische Medizin. Der Mythos der Selbstbestimmung im Arzt-Patient-Verhältnis*. Verlag Hans Huber, Bern: 95-113.
- Feuerstein, G. (2002): Genetik und Public Health. Über konstruierte Affinitäten, ignorierte Spannungsverhältnisse und die innovationsstrategische Bedeutung ungelöster Wertkonflikte. In: Trojan, A., Döhner, H. (Hrsg.): *Gesellschaft, Gesundheit, Medizin*. Mabuse-Verlag: Frankfurt am Main. 205-216.
- Feuerstein, G., Kollek, R. (1999): Flexibilisierung der Moral. Zum Verhältnis von biotechnischen Innovationen und ethischen Normen. Zum Verhältnis von biotechnischen Innovationen und ethischen Normen.

- In: Honegger, C., Hradil, S., Traxler, F. (Hrsg.): *Grenzenlose Gesellschaft? Kongreßband (Teil 2) des Freiburger Kongresses der DGS, ÖGS und SGS*. Opladen: 559-574.
- Feuerstein, G., Kollek, R. (2000): Risikofaktor Prädiktion. Unsicherheitsdimensionen diagnostischer Humanexperimente. In: Honnefelder, L., Streffer, C. (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 5. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 91-115.
- Feuerstein, G., Kollek, R. (2001): Vom genetischen Wissen zum sozialen Risiko: Gendiagnostik als Instrument der Biopolitik. *Das Parlament, Beilage* 27 vom 29. Juni 2001: 26-33.
- Feuerstein, G., Kollek, R., Uhlemann, Th. (2002): Gentechnik und Krankenversicherung. Neue Leistungsdimensionen im Gesundheitssystem. Nomos: Baden-Baden.
- Feuerstein, G., Kuhlmann, E. (1999): Neopaternalismus und Patientenautonomie. In: Feuerstein, G., Kuhlmann, E. (Hrsg.): *Neopaternalistische Medizin. Der Mythos der Selbstbestimmung im Arzt-Patient-Verhältnis*. Verlag Hans Huber, Bern: 9-15.
- Fisher, B., Costantino, J.P., Wickerham, D.L. et al. (1998): Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 90(18): 1371-1388.
- Fletcher, S.W. (1997): Wither scientific deliberation in health policy recommendations? Alice in the wonderland of breast cancer screening. *NEJM* 336 (16): 1180-1183.
- Fuchs, V.R., Garber, A.M. (1990): The new technology assessment. *NEJM* 323 (10): 673-677.
- Gottlieb, S. (2002): Tamoxifen may increase risk of uterine sarcoma. *BMJ* 325, 6. Juli 2002: 7.
- Gøtzsche, P.C., Olsen, O. (2000): Is screening for breast cancer justifiable? *The Lancet* 355: 129-134.
- Greiner, W., Schöffski, O. (2000): Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. Graf von der (Hrsg.): *Gesundheitsökonomische Evaluation*. Zweite, vollständig neu überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 205-229.
- Güntert, B. (1998): Zwischen Rationalisierung und Rationierung. Ökonomische und politische Strategien zur rationalen Allokation von Gesundheitsgütern. In: Feuerstein, G., Kuhlmann, E. (Hrsg.): *Rationierung im Gesundheitswesen*. Wiesbaden: Ullstein Medical, 157-191.
- Hansen, E.H., Launso (1989): Is the controlled clinical trial sufficient as a drug technology assessment? *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 6 (3): 117-126.
- Hartmann, L.C., Schaid, D.J., Woods, J.E. et al. (1999): Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 340:2, 77-84.
- Hartmann, L.C., Sellers, T.A., Schaid, D.J., Frank, T.S., Soderberg, C.L. et al. (2001): Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 93(21): 1633-1587.
- Hatcher, M., Bebbington, Fallowfield, L., A'Hern, R. (2001). The psychological impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *British Medical Journal* 322: 1-7.
- Henn, W. (1998). Predictive Diagnosis and genetic screening: Manipulation of fate? *Perspectives in Biology and Medicine* 41:2, 282-289.
- Hill, A.D.K., Doyle, J.M., McDermott, E.W., O'Higgins, N.J. (1997): Hereditary breast cancer. *British Journal of Surgery* 84, 1334-1339.
- Hoedemaekers, R. (1999): Genetic screening and testing. A moral map. In: Chadwick, R. et al. (Eds): A.a.O.: 207-230.
- Holtzman, N.A. (1996): Are we ready to screen for inherited susceptibility to cancer? *Oncology* 10 (1): 57-64.
- Holtzman, N.A., Watson, M.S. (eds.) (1997): Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/TFGT_final/
- Juengst, E.T. (1995): The ethics of prediction: genetic risk and the physician-patient relationship. *Genome Science & Technology* 1 (1): 21-36.
- Kauff, N.D., Satagopan, J.M., Robson, M-E. Et al. (2002): Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine* 346 (21): 1609-1615.
- King, M.-C., Rowell, S., Love, S.M. (1993): Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What are the choices? *Journal of the American Medical Association* 269 (15): 1975-1980.

- Kollek, R., Feuerstein, G. (1999): „Wenn aus Gesunden Noch-Nicht-Kranke werden.“ *Frankfurter Rundschau*, Dokumentation, 17. Juli 1999: 10.
- Lawrence, W.F., Peshkin, B.N., Liang, W., Isaacs, C., Lerman, C., Mandelblatt, J.S. (2001): Cost of genetic counseling and testing for BRCA1 and BRCA2 Breast cancer susceptibility mutations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 10: 475-481.
- van Leeuwen, F.E., Benraadt, J., Coebergh, J.W. et al. (1994): Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 343(8895):448-52.
- Lemke, Th. (2000): Die Regierung der Risiken. Von der Eugenik zur genetischen Gouvernamentalität. In: Bröckling, U., Krasmann, S., Lemke, Th. (Hrsg.): *Gouvernamentalität der Gegenwart. Studien zur Ökonomisierung des Sozialen*. Frankfurt am Main.
- Lerman, C., Croyle, R. (1994): Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Archive of Internal Medicine* 154: 609-616.
- Lerman, C., Daly, M., Masny, A., Balslem, A. (1994): Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 12 (4): 843-850.
- Levitt, M. (1999): A sociological perspective on genetic testing. In: Chadwick, R. et al. (Eds): A.a.O.: 157-166.
- Meijers-Heijboer, H., van Geel, B., van Putten, W.L.J., Henzen-Logmans, S.C., Seynaeve, C. et al. (2001): Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New England Journal of Medicine* 345(3): 159-164.
- Mayor, S. (2001): Row over breast cancer screening shows that scientists bring “some subjectivity into their work”. *British Medical Journal* 323, 27. October 2001: 956.
- Moscrop, A. (2001): NHS breast cancer report contradicts Cochrane centre. *BMJ* 323, 10. November 2001: 1088.
- Nayfield, S.G. (1996): Ethical and scientific considerations for chemoprevention research in cohorts at genetic risk for breast cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 255: 123-130.
- Nippert, I. (2000): Vorhandenes Bedürfnis oder induzierter Bedarf an genetischen Testangeboten? In: Schmidtke, J. (Hrsg.): *Guter Rat ist teuer. Was kostet die Humangenetik, was nutzt sie?* München/Jena: Urban & Fischer: 126-149.
- Olsen, O., Gøtzsche, P.C. (2001): Cochrane Review on Screening for Breast Cancer with Mammography. *The Lancet* 358: 1340-1342.
- Opitz, J.M. (1997): Die Genetisierung der westlichen Zivilisation: Segen oder Fluch? *Med.Genetik* 4: 548-552.
- Powles, T., Eeles R., Ashley S. et al. (1998): Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352, 98-101.
- Rebbeck, T.R., Lynch, H.T., Neuhausen, S.L., Narod, S.A., Van't Veer, L. et al. (2002): Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine* 346(21): 1616-1622.
- Sandor, J. (1999): *Genetic testing, genetic screening and privacy*. In: Chadwick, R. Et al. (Eds): A.a.O.:181-190.
- Schöffski, O. (2000): *Gendiagnostik: Versicherung und Gesundheitswesen. Eine Analyse aus ökonomischer Sicht*. Karlsruhe: Verlag Versicherungswirtschaft.
- Schöffski, O., Uber, A. (2000): Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. Graf von der (Hrsg.): *Gesundheitsökonomische Evaluation*. Zweite, vollständig neu überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer: 175-203.
- Schrag, D., Kuntz, K.M., Garber, J.E., Weeks, J.C. (1997): Decision analysis - effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine* 336 (20): 1465-1471.
- Schulenburg, J.M. Graf von der, Greiner, W. (1996): Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Hannover Konsens. In: Kori-Lindner, C. (Hrsg.): *Pharmaökonomie in Deutschland*. Aulendorf.
- Schwartz, F.W., Döring, H. (1992): Evaluation von Gesundheitsleistungen. In: Andersen, H.H., Henke, K.-D., Schulenburg, J.-M. Graf von der (Hrsg.): *Basiswissen Gesundheitsökonomie*, Band 1. Berlin: Edition Sigma: 173-200.

- Senior, V., Marteau, T.M., Peters, T.J. (1999): Will genetic testing for disease result in fatalism? A qualitative study of parents responses to neonatal screening for familial hypercholesterolaemia. *Social Science and Medicine* 48 (12): 1857-1860.
- Sharatan, F. (2002): US mammography programme beset by flaws. *British Medical Journal* 325, 2. November 2002: 987.
- Shickle, D. (1999): *The Wilson and Jungner principles of screening and genetic testing*. In: Chadwick, R. Et al. (Eds): A.a.O.: 1-33.
- Siebert, U., Mühlberger, N., Schöffski, O. (2000): Desk research. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. Graf von der (Hrsg.): *Gesundheitsökonomische Evaluation*. Zweite, vollständig neu überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 79-122.
- Smith, R. (2002): Editorial: New BMJ policy on economic evaluations. *British Medical Journal* 325, 16. November 2002: 1124.
- Stone, P.W., Chapman, R.H., Sandberg, E.A. (2000): Measuring costs in cost-utility analyses. *Variations in the literature. International Journal of Technology Assessment in Health Care* 16 (1): 111-124.
- SVR - Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (1997): *Gesundheitswesen in Deutschland*. Band II. Sondergutachten 1997, Baden-Baden.
- Szucs, T.D. (1997): *Medizinische Ökonomie*. München.
- Veronesi, U. Maisonneuve, P., Costa, A. (1998): Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352, 93-97.
- Weber, B.L. (1994): Susceptibility genes for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 331: 1523-1524.
- WHO (Wilson, J.M.G., Jungner, G.) (1968): *Principles and practice of screening for disease*. WHO: Genf.
- WHO World Health Organization (1996): *European health care reforms: Analysis of current strategies*. Summary. Copenhagen.