

Abschlussbericht

- Sachbericht -

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Vorhabens	Erstellung eines Positionspapiers zur risikoadaptierten Krebsfrüherkennung im Rahmen der CanCon-Initiative der EU
Förderkennzeichen	2515FSB401
Leitung	1. Prof. Dr. Rita Schmutzler 2. Prof. Dr. Christiane Woopen
Projektmitarbeitende	Dr. Björn Schmitz-Luhn
Einrichtung	Universitätsklinik Köln
	1. Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2. Cologne Center for Ethics, Rights, Economics, and Social Sciences of Health (CERES)
Straße, Hausnummer	Kerpener Str. 34
PLZ und Ort	50931 Köln
Rechtsform	A.ö.R.
Telefon	1. 0221 478 98409 2. 0221 470 89110
E-Mail-Adresse	1. Rita.Schmutzler@uk-koeln.de 2. Christiane.Woopen@uk-koeln.de
Förderzeitraum (von - bis)	1.1.2015-31.12.2019
Beantragte Fördermittel	73.000 Euro

2. Inhaltsverzeichnis

3.	Zusammenfassung.....	2
4.	Einleitung.....	3
5.	Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	5
6.	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	6
	a) Expertengruppe	6
	b) Treffen der Gruppe.....	7
	c) Öffentliche Veranstaltung.....	8
	d) Zielerreichung.....	8
7.	Ergebnisse	9
	a) Förderung der prospektiven Ergebnisauswertung: Tumorregister ergänzt durch genetische und präventive Informationen.....	11
	b) Forschung	12
	c) Stärkung der wissensgenerierender Netzwerke.....	12
	d) Weiterentwicklung von Checklisten zur Identifizierung von Zielgruppen.....	13
	e) Verbesserung der Risiko- und genetischen Gesundheitskompetenz von Beratern und Betreuern	13
	f) Validierte Risikovorhersagemodelle	14
	g) Datensicherheit und Dateneigentum.....	14
8.	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	14
9.	Gender Mainstreaming Aspekte.....	14
10.	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	15
11.	Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit/Transferpotenzial).....	15
12.	Publikationsverzeichnis.....	15
13.	Anlagen: Zahlenmäßiger Verwendungsnachweis, tabellarische Belegübersicht	16

3. Zusammenfassung

Der rasante Erkenntnisgewinn über genetische Risikofaktoren für die Entstehung häufiger solider Tumorerkrankungen wird kontrastiert durch unzureichende Kenntnisse über adäquate Risikokommunikationsstrategien und effektive präventive Maßnahmen. Hier besteht ein dringlicher Handlungs- und normengeberischer Regelungsbedarf, um Verunsicherung, Über- und Fehlversorgung zu vermeiden und genetische Kenntnisse in evidenzbasierte risikoadaptierte Krebsfrüherkennungsprogramme unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes und ethischer Prinzipien zu transferieren.

Vor diesem Hintergrund und im Einklang mit nationalen wie internationalen Zielsetzungen, insb. den Bemühungen im Nationalen Krebsplan sowie der EU-Joint Actions "CanCon" und „i-PAAC“ wurden im vorliegenden Projekt konkrete Handlungsempfehlungen sowie strukturelle Voraussetzungen für die Tumorentität Brustkrebs im Bereich der Krebsfrüherkennung erarbeitet, deren Umsetzung in Abhängigkeit der jeweiligen nationalen Gegebenheiten erfolgen sollte. Brustkrebs diente dabei als typisches Beispiel für die beschriebenen Herausforderungen, deren Diskussion in der Folge dem Grundsatz nach auch für weitere Tumorentitäten wie Darmkrebs

Gültigkeit beanspruchen, soweit und sobald die dortigen Erkenntnisse einen vergleichbaren Stand eingenommen haben. So können und sollen die in diesem Projekt erarbeiteten Ergebnisse auch der weiteren medizinischen, gesellschaftlichen und politischen Auseinandersetzung zum Umgang mit anderen Tumorentitäten dienen und sind im Ausgangspunkt auf diese übertragbar.

Eine Besonderheit der Ergebnisse des vorliegenden Projektes liegt zudem insb. darin, dass neben den genetisch-medizinischen Aspekten auch ethische und sozialrechtliche Herausforderungen thematisiert und mit den medizinischen Entwicklungen in Bezug gesetzt werden, um zu umfassenden, integrierten und nachhaltigen Erkenntnissen und Handlungsempfehlungen für Medizin, Politik und Gesellschaft zu gelangen.

4. Einleitung

In vielen Ländern gibt es bereits Krebsvorsorgeprogramme. Bisher konzentrieren sich die bestehenden Früherkennungsprogramme auf die Früherkennung spezifischer Krankheiten, z.B. durch Mammographie, oder die hochspezifische Suche nach krankheitsauslösenden Faktoren, wie z.B. einer HPV-Infektion nach gut etablierten Screening-Kriterien. Trotz eines immer umfangreicheren Katalogs bekannter Risikofaktoren für die Entstehung von Krebserkrankungen erfolgt die Auswahl der Zielpopulation für bestehende Screeningprogramme weitgehend nach Alter und Geschlecht. Eine einfache Strategie zur Definition einer Zielpopulation ist zwar administrativ pragmatisch, aber nicht unbedingt die optimale Lösung, auch aus gesundheitsökonomischer oder gesundheitsfördernder Sicht. Es gibt Nachteile des bevölkerungsbezogenen Screenings, bei dem viele Personen zu einem Screening-Programm eingeladen werden, obwohl sie ein geringes persönliches Risiko haben. Dazu gehören Stress und Ängste durch die Screening-Massnahme selbst, das Warten auf Ergebnisse und durch die bestätigende Untersuchung falsch positiver oder nicht eindeutiger Ergebnisse, die unnötige zusätzliche medizinische Interventionen erfordern. Ein weiteres Problem des altersbasierten Bevölkerungs-Screening besteht darin, dass jüngere Personen, die bereits ein höheres Risiko haben, als für die Teilnahme am Screening-Programm definiert wurde, nicht einbezogen werden, z.B. Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation, die viel früher als das definierte Alter des Screening-Programms an Brustkrebs erkranken können. Schließlich können das Screeningintervall und die Methodik, die für eine altersbasierte Bevölkerung wirksam sind, für eine Bevölkerung mit besonders hohem Risiko ungeeignet sein. So würden selbst Mammographien ab einem Alter von 40 Jahren etwa die Hälfte der Brustkrebsfälle bei BRCA1-Genträgerinnen nicht erkennen: Diese haben ein mittleres Alter bei Beginn von 42 Jahren - somit würde fast die Hälfte der Fälle, die unter diesem Alter auftreten, nicht erkannt werden.

In jüngerer Zeit sind eine Reihe genetischer Risikofaktoren für häufig auftretende Tumorerkrankungen wie Brust-, Darm- und Prostatakrebs identifiziert und in die klinische Diagnostik implementiert worden, z.B. die Diagnostik der BRCA1/2-Gene bei Verdacht auf erblichen Brust-

krebs. Allerdings ist es vor der Einführung genetischer Analysen in die Regelversorgung notwendig, den Nutzen präventiver Maßnahmen basierend auf der genetischen Risikosituation etwa an Hand des „harten Endpunktes“ Mortalität zu belegen.

Hinzu kommt, dass neben den bereits bekannten Hochrisikogenen für Brust- und Darmkrebs rund 60% der erblichen Faktoren noch nicht identifiziert sind („missing heredibility“). Für die nahe Zukunft wird die Entdeckung einer Vielzahl weiterer Risikogene erwartet. Die ersten Ergebnisse belegen ferner, dass es sich überwiegend um moderate Risikogene handelt, die somit für die Zukunft eine Risikoprädiktion auf einer kontinuierlichen Risikoskala ermöglichen werden, die wiederum einen normengeberischen Regelungsbedarf bezüglich der Festsetzung geeigneter Schwellenwerte für das Angebot präventiver Maßnahmen implizieren.

Mit zunehmendem Bewusstsein und dem Marketing-Ansatz einer Vielzahl von Biotech-Unternehmen wächst die Umsetzungslücke zwischen dem, was technologisch möglich ist, und dem, was in der Praxis zur Verfügung steht - oder von Versicherungen oder Gesundheitssystemen erstattet wird. Daher greifen die Menschen zunehmend auf private Optionen für Gentests zurück, die als "direct to consumer tests" (DTC) bezeichnet werden und deren Verfügbarkeit dadurch beschleunigt wird, dass Labore einen Anreiz haben, neue Gentests mit erstaunlicher Geschwindigkeit einzuführen und anzubieten. Hierdurch wird die Gefahr eines neuen „grauen Screenings“ bei Personen mit Nachweis solcher Risikofaktoren und eine antizipatorische Medicalisierung (e.g. Tamoxifen, Raloxifen, Aromataseinhibitoren) vorangetrieben. Dies wurde bereits 2008 von der WHO als neues Problem- und Themenfeld bei der Weiterentwicklung von Screeningprogrammen identifiziert. Diese privaten Optionen sind nicht immer umfassend reguliert; zudem besteht bei kommerziellen Anbietern und Anwendern der derzeit verfügbaren Testverfahren kaum ein Problembewusstsein für die Notwendigkeit eines Evidenznachweises. Dies führt zu einem "Datenabfluss" aus dem klinisch-wissenschaftlichen in den kommerziellen Sektor zu einer Zeit, in der Data Sharing und Data Mining zuverlässige, evaluierte und qualitativ hochwertige klinische Daten ermöglichen sollten, die für eine verantwortungsvolle Verbesserung der Gesundheitsversorgung immer wichtiger werden.

Aufgrund ihres Potenzials, die konventionelle Medizin zu revolutionieren, haben genom-basierte Gesundheitsinformationen und -technologien (GBHIT) die Aufmerksamkeit von Gesundheitspolitikern in ganz Europa auf sich gezogen. In der kürzlich gestarteten innovativen Partnerschaft für Maßnahmen gegen den Krebs (iPAAC) Joint Action (JA), deren Hauptziel die Umsetzung innovativer Ansätze zur Krebsbekämpfung ist, ist die Integration der Genomik in das Gesundheitssystem eine der obersten Prioritäten (www.ipaac.eu). Die aktuelle Initiative knüpft an die Vorarbeiten des Public Health Genomics European Network (PHGEN) im Rahmen des EU-Gesundheitsprogramms an, das in seiner "Erklärung von Rom" von 2012 einen Best-Practice-Leitfaden für die Qualitätssicherung, Bereitstellung und Nutzung von GBHIT im Anschluss an die Public-Health-Trias, d.h. Bewertung, Politikentwicklung und -sicherung, vorgelegt hat

(<http://www.phgen.eu/>). Die Prioritätensetzung des PHGEN umfasst u.a. die Verbesserung der genetischen Kompetenz und des Wissenstransfers durch die Bereitstellung von Bildungsprogrammen und die Einbeziehung von elektronischen und Massenmedien, die Investition in spezielle Infrastrukturen und Datenbanken und die Stimulierung der Forschung, um Beweise für den klinischen Nutzen sowie die Kostenwirksamkeit zu erbringen. Darüber hinaus erscheint es wünschenswert, dass bei der Bewertung der öffentlichen Gesundheit auch der persönliche Nutzen in Anbetracht der Einzigartigkeit jedes einzelnen Genoms und über den interindividuellen klinischen Nutzen hinaus berücksichtigt wird. Während der Nachweis des klinischen Nutzens als Voraussetzung für die klinische Übersetzung angesehen wird, besteht die Herausforderung darin, wie mit dem Trade-off zwischen der verfügbaren Evidenz und dem Zeitpunkt der Einführung von GBHIT umgegangen werden soll, da die Bewertung des klinischen Nutzens oft hinter der Markteinführung von Gentests zurückbleibt.

Angesichts dieser mehrschichtigen Problematik war es dringend geboten, den verantwortlichen und evidenzbasierten Umgang mit neuen diagnostischen (und auch therapeutischen) Möglichkeiten im Bereich der Krebsfrüherkennung zu thematisieren und Handlungsrichtungen für einen verantwortungsvollen und nachhaltigen Umgang mit den neuen diagnostischen (und auch therapeutischen) Möglichkeiten im Bereich der Krebsfrüherkennung zu entwickeln. Die Antizipation risiko-adaptierter Präventionsoptionen basierend auf der Untersuchung einer Vielzahl genetischer Risikofaktoren geht dabei weit über die medizinischen Herausforderungen hinaus und betrifft insbesondere auch ethische und rechtliche Aspekte, die bereits im Grundsatzpapier zur risiko-adaptierten Krebsfrüherkennung des Nationalen Krebsplans thematisiert wurden. Daher wurde im vorliegenden Projekt eine internationale und gezielt interdisziplinär ausgerichtete Expertengruppe eingerichtet, die sich mit den vielfältigen Aspekten der Problematik auseinandergesetzt und Richtungsempfehlungen erarbeitet hat.

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Ziele waren die Erstellung eines Konsensuspapiers zum Umgang mit den eingangs beschriebenen Entwicklungen, die Erleichterung und die Schaffung eines Rahmens für die dezentrale Entwicklung von Arbeitshilfen zur Risikokommunikation und Entscheidungshilfen in Risikosituationen sowie die Erarbeitung von Ansätzen zur internationalen Implementation. Diese Ziele wurden im vorgelegten Konsensuspapier umgesetzt, das methodisch durch Erarbeitung von Handlungsoptionen und Empfehlungen mittels Konsultation und Diskussion mit ausgewiesenen Experten in den von den Entwicklungen wesentlich beeinflussten Bereichen auf drei Treffen, mittels bilateraler Abstimmungen über den Projektzeitraum, durch fortlaufende zentrale Redaktion des Textes und durch eine öffentliche Diskussion auf einer Fachtagung erarbeitet wurde.

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Konkret sind folgende Arbeitsschritte erfolgt:

a) Expertengruppe

Formierung einer repräsentativen **interdisziplinären Expertengruppe auf EU-Ebene** aus den Gebieten Humangenetik, Klinik, Ethik, Patientenvertretung, Wirtschafts- und Sozialwissenschaft, Recht und Verwaltung:

1. Prof. Dr. Rita Schmutzler
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Universitätsklinikum Köln
2. Prof. Dr. Christiane Woopen
Direktorin **ceres**, Universität zu Köln/ Forschungsstelle Ethik, Uniklinik Köln
3. RA Dr. Björn Schmitz-Luhn
Geschäftsführer **ceres**, Universität zu Köln
4. Ahti Anttila, PhD
Research Director of the Mass Screening Registry, Helsinki, Finland
5. Dr. Judith Balmaña
Vall d'Hebron Instituto de Oncologia (VHIO), Barcelona, Spain
6. Prof. Dr. Stefania Boccia
Sezione di Igiene, Istituto di Sanità Pubblica
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italia
7. Prof. Dr. Bettina Borisch
Institute of Global Health
University of Geneva, Switzerland
8. Dr. Hilary Burton; Dr. Samwijya Moorthie
PHG Funcation, Cambridge, United Kingdom
9. Cristina Cruz, MD, PhD
Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain
10. Prof. Dr. Peter Dabrock
Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Germany
11. Prof. Dr. Peter Devilee
Leids Universitär Medisch Centrum, Universiteit Leiden, The Netherlands
12. Prof. Diana Eccles, Mb CHB, MD, FRCP
Clinical Trials Unit, University of Southampton, United Kingdom
13. Prof. Dr. Günter Emons
Uniklinik Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Germany
14. Prof. Dr. Wolfgang Gaissmaier
Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Universität Konstanz, Germany
15. Prof. Dr. Jacek Gronwald
International Hereditary Cancer Center
Pomorski Uniwersytet Medyczny Szczecin, Poland

16. Prof. Dr. Per Hall
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
17. Dr. rer. nat. Stefanie Houwaart
BRCA-Netzwerk, Bonn, Germany
18. Prof. Dr. Stefan Huster
Lehrstuhl für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie,
Ruhr-Universität Bochum, Germany
19. Prof. Dr. Alexander Katalinic
Institut für Krebsepidemiologie, Universität Lübeck, Germany
20. Prof. dr. S.C. Sabine Linn
Antoni van Leeuwenhoek - Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, The Netherlands
21. Prof. Dr. Gert Matthijs
Department of Human Genetics, University of Leuven, Belgium
22. Dr. Marc Nocon
Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin, Germany
23. PD Dr. med. Matthias Perleth
Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin, Germany
24. Prof. Dr. Paul Pharoah
Department of Oncology, University of Cambridge, United Kingdom
25. PD Dr. Kerstin Rhiem
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Universitätsklinikum Köln
26. Prof. Dr. Dr. Tade Spranger
Center für Life Science & Law, Universität Bonn, Germany
27. Prof. Dr. Dominique Stoppa-Lyonnet
Institut Curie, Paris, France
28. Prof. Dr. Johannes Jozef Marten van Delden
Um Utrecht - Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Universiteit Utrecht,
The Netherlands
29. Dr. Marc van den Bulcke
Belgium Cancer Center (BCC), Brussels, Belgium.

b) Treffen der Gruppe

Es wurden wie geplant insgesamt drei Treffen der Expertengruppe in Berlin durchgeführt. Auf einem ersten Treffen, das am 3. und 4. 9. 2015 stattfand, hat sich die Gruppe konstituiert, die Ist-Situation in den beteiligten EU-Ländern erfasst und den konkreten Handlungsbedarf herausgearbeitet. Zudem war der grundlegende Austausch über die in den jeweiligen Disziplinen vorherrschenden Perspektiven, die wesentlichen sich aus den Entwicklungen ergebenden Fragen sowie ihre Methoden Gegenstand des Treffens. Es wurde eine gemeinsame Struktur zur Auseinander-

setzung mit der Thematik entwickelt, die letztlich Grundlage für das Expertenpapier werden sollte.

Auf einem zweiten Treffen am 12.-13.7.2016 wurde in einem noch einmal erweiterten Expertenkreis, der nunmehr zusätzliche Vertreter aller Fachdisziplinen, Unterdisziplinen und aus der Praxis umfasste, auf Grundlage erster disziplinspezifischer Ergebnisse und Berichte die interdisziplinäre Grundlage der Diskussion und Erarbeitung von Handlungsempfehlungen geschaffen, indem Methoden aufeinander abgestimmt, Definitionen auf Meta-Ebene festgezurr und konkrete Handlungsfelder identifiziert wurden, in denen die Gruppe Empfehlungen unterbreiten will. Zudem wurden erste Richtungsansätze für Empfehlungen ausgearbeitet und nach dem Treffen im Weiteren durch das Redaktionsteam in ständiger Abstimmung mit den Mitgliedern der Gruppe ausgeformt.

Das dritte Treffen vom 28.2.-1.3.2018 diente der schlussendlichen Feinabstimmung der entwickelten Empfehlungen und der Einbringung von Aspekten, die der Erleichterung bei der Entwicklung von standardisierten Arbeitshilfen zur Risikokommunikation und Entscheidungshilfen in Risikosituationen dienen, indem sie mit dem Papier die wesentlichen zu berücksichtigenden Aspekte konkret herausstellen und Lösungsansätze vorschlagen. Ebenso wurden länderübergreifende Implementierungsmöglichkeiten der Empfehlungen diskutiert.

Im Anschluss an dieses Treffen erfolgte der weitere Austausch per email-Konversation. Hierbei wurden zugewiesene Inhalte als Textbausteine von einzelnen Experten bzw. Expertengruppen erstellt, im Umlauf diskutiert und konsentiert und unter Moderation der Kölner Arbeitsgruppe zusammengestellt und in Bezug zueinander gesetzt. Dabei wurden auch Aspekte und Ergebnisse der E-Horizon2020 Projektgruppe BRDIGES (Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing) berücksichtigt, welcher mehrere Mitglieder der Konsensusgruppe angehören und welche die Identifikation neuer genetischer Risikofaktoren und deren Implementierung in die klinische Diagnostik zum Ziel hat. Dieser Prozess konnte Mitte 2019 erfolgreich abgeschlossen werden.

c) Öffentliche Veranstaltung

Das fertiggestellte Konsensuspapier wurde in einer präfinalen Version auf einer öffentlichen Tagung am 6.11.2019 in Berlin zur Diskussion mit der Fachöffentlichkeit vorgestellt. Die Tagung war gut von den betroffenen Stakeholdern besucht (Wissenschaft, EU, politische Entscheidungsträger, Verwaltung, Selbstverwaltung, Patientenvertreter etc.) und der Austausch perspektivisch wie inhaltlich gewinnbringend. Die Ergebnisse der Diskussionen wurden wiederum in das Konsensuspapier eingearbeitet.

d) Zielerreichung

Das Projektziel konnte unvermindert erreicht werden; allerdings ergaben sich im Projektablauf Verzögerungen durch die erforderliche Abstimmung mit der großen Anzahl an beteiligten Mitgliedern der Expertengruppe. Insbesondere durch die erweiterte transdisziplinäre Expertenrun-

de, die nochmals viele wertvolle Hinweise aus verschiedensten Perspektiven lieferte und damit für den Projekterfolg einen wesentlichen Beitrag geleistet hat, auf letztlich 29 statt ursprünglich geplanter 15 Mitglieder hat die Koordination, die bilaterale Abstimmung und Diskussion sowie die redaktionelle Federführung bei der Zusammenstellung der beigetragenen Expertise im Konsensuspapier einen erheblichen Mehraufwand bedeutet, der zu der zeitlichen Verzögerung beigetragen hat. Dennoch konnte das Projekt dank einer entsprechenden kostenneutralen Laufzeitverlängerung nunmehr erfolgreich beendet werden.

Konkret waren im Konsultations- und Diskussionsprozess zunächst die wesentlichen Herausforderungen und Fernwirkungen der Entwicklungen herauszuarbeiten und darauf aufbauend Lösungswege zu erarbeiten, die einen zukunftsweisenden, verantwortungsvollen, wohlfahrtsfördernden und nachhaltigen Umgang mit den neuen Technologien ermöglichen. Diese Lösungswege wurden sodann in ein Konsensuspapier mit Handlungsempfehlungen überführt, das aufgrund einer Publikationsstrategie international sowie national bei den Mitgliedern der Expertengruppe disseminiert werden kann. So werden zudem die konkrete Weiterentwicklung von Umsetzungshilfen für die Praxis der Krebsfrüherkennung einschließlich der Erarbeitung von Arbeitshilfen zur Risikoerfassung, -kommunikation und -perzeption durch die relevanten Stakeholder erleichtert und Rahmenaspekte hierfür zur Verfügung gestellt. Die Dissemination der Gesamtergebnisse erfolgte zudem über eine Abschlusstagung des Projektes, auf dem die Standpunkte der Gruppe umfassend mit der Fachöffentlichkeit diskutiert wurden und dessen Ergebnisse wiederum in die Endversion des Konsensuspapiers Eingang gefunden haben.

Mit diesem Konsensusprozess wurden nicht nur medizinische, sondern auch normative und ethische Aspekte beleuchtet und damit interdisziplinäre Grundlagen geschaffen, die einen bislang fehlenden übergreifenden Rahmen für eine risiko-adaptierte Krebsfrüherkennung setzen.

7. Ergebnisse

Die neuen Erkenntnisse über genetische und nicht-genetische Risikofaktoren, Gentests und die "Omics"-Revolution führen ungebremst zu einer sich ständig weiterentwickelnden Kenntnis von Möglichkeiten zur Erstellung von Risikoprofilen. Es erscheint daher sinnvoll, den bereits vorhandenen Wissensschatz über die Vielzahl anderer Risikofaktoren neben Alter und Geschlecht zu nutzen und risikoadjustierte Screenings mit Multifaktor-Risikoprädiktionsmodellen anzubieten. Es wurden konzeptionelle Rahmen entwickelt, um die Schlüsselfragen und Herausforderungen des risikoadjustierten Screenings anzugehen. Ein gestrafftes Interventionsprogramm könnte individuelle Risiken berücksichtigen, darunter sowohl genetische als auch nicht-genetische, z.B. die Familiengeschichte, den Lebensstil und viele andere, und sollte durch einen gut durchdach-

ten Ansatz zur Überwachung der Ergebnisse ergänzt werden. Diese würden nicht nur die Überlebenschancen, sondern auch die vom Patienten berichteten Ergebnisse und die Kosten für die Gesundheitsfürsorge umfassen, was künftige Analysen und eine iterative Neugestaltung des Programms zur Verbesserung der Vorteile und Minimierung der Risiken ermöglichen würde.

Erster Schritt zur Evaluation möglicher risiko-adaptierter Präventionsstrategien stellt die prospektive Validierung altersabhängiger Erkrankungsrisiken für spezifische Risikofaktoren in geeigneten Kohorten dar. Dabei ist eine eindeutige Definition der Eintrittspforten für diese Erhebungen von großer Bedeutung, um Verzerrungen in spezifischen Subpopulationen zu vermeiden, i.e. durch die präferentielle Rekrutierung von Kollektiven mit zusätzlichen Risiken im Sine von Confounder-Effekten. Eine Andockung solcher Untersuchungen an bereits existent populationsbasierte Screening-Programme scheint ein geeigneter Zugangsweg zu sein. Nach prospektiver Sicherung der Risiken können in einem zweiten Schritt risiko-adaptierte präventive Maßnahmen validiert werden. Für die Einführung neuer Optionen der Gesundheitsfürsorge, einschließlich jedes neuen Screening-Programms, gelten dabei grundsätzlich prospektive randomisierte Studien als Goldstandard in der Evidenzhierarchie. In dieser Hinsicht könnte eine risikoadjustierte Überwachungsstrategie mit dem derzeitigen Standard-Populationsscreening in einer cluster-randomisierten Studie verglichen werden. Eine solche Studie müsste jedoch eine sehr große Populationsbasis einbeziehen, wäre möglicherweise multinational angelegt und könnte unüberwindbare ethische und praktische Hindernisse für einen erfolgreichen Abschluss aufwerfen.

Um diese Lücke zu schließen, sollte es möglich sein, Daten zu sammeln, die den klinischen Nutzen belegen, und gleichzeitig bereits genombasierte Selektionstests für den Zugang zum klinischen Screening und zur Versorgung zu integrieren. Dies könnte in Form einer mehrstufigen Bewertung des klinischen Nutzens erfolgen, wodurch gleichzeitig Evidenz und Nutzen geschaffen werden könnten, indem die traditionelle evidenzbasierte Bewertung durch eine evidenzgenerierende klinische Versorgung ergänzt wird. Eine Option in diesem Zusammenhang ist der "Coverage with Evidence Development"-Ansatz (CED), der einen vorläufigen Zugang zu neuartigen medizinischen Interventionen ermöglicht, während gleichzeitig die Evidenz generiert wird, die erforderlich ist, um den Wert einer Intervention zu bewerten und damit die Intervention leistungsrechtlich zu erstatten. Der Ansatz wurde bereits in vielen Ländern der Welt umgesetzt, in der Regel als Teil des jeweiligen staatlichen Gesundheitssystems. Hiermit würde der steigenden Nachfrage von Patienten und Ärzten nach der Nutzung der Vielzahl verfügbarer GBHT-Anwendungen generell Rechnung getragen und zugleich sichergestellt, dass die Tests qualitätsgesichert sind und die Ergebnisse sorgfältig gesammelt und zusammengestellt werden. Gleichzeitig können klinische Ergebnisse bewertet werden, die bestätigen, ob a) spezifische genetische Veränderungen mit einem erhöhten Krankheitsrisiko verbunden sind, b) genetische Varianten auf das Vorhandensein spezifischer klinischer Kriterien und eines vorhersehbaren Krankheitsverlaufs hindeuten und c) die Anwendung dieses Ansatzes bei der Krebsvorsorge zu klinischen

Interventionen mit verbessertem Ergebnis, d.h. Verringerung der Morbidität und Mortalität und/oder Erhöhung der Lebensqualität, führt.

Der vorgeschlagene Ansatz würde ein potenziell wirksameres Screening als das derzeit angebotene ermöglichen. Die Anpassung des Screenings an das individuelle Risikoprofil sollte schädliche Auswirkungen minimieren und den Nutzen des Screenings maximieren. Gleichzeitig könnte die Generierung neuen medizinischen Wissens über Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Krankheitsentstehung und -prognose für die laufende Forschung zur klinischen Anwendung der neuen genomischen Daten erfasst werden.

Wenn das wissensbasierte konventionelle Screening durch ein wissensgenerierendes, risikoadjustiertes Screening ergänzt werden kann, kann es sicherstellen, dass die Verbraucher einen strukturierten und gleichberechtigten Zugang zu solchen genetisch bedingten Risikovorhersagen sowie zu darauf basierenden klinischen Programmen haben.

Doch erfordert dieses Konzept die Bildung sektorübergreifender Netzwerke zwischen hochspezialisierten Einheiten und Leistungserbringern im Gesundheitswesen, um qualitativ hochwertige Gentests und klinische Interpretationen zu gewährleisten. Es muss auch von Kommunikations- und Lehrprogrammen begleitet werden, um den Wissenstransfer von spezialisierten Zentren zu den Primärversorgern zu erleichtern und die genetische und Risikokompetenz der Verbraucher zu. Schließlich muss die Generierung qualitativ hochwertiger klinischer Evidenz zu Gentests noch nach den besten verfügbaren Standards verfolgt werden. Indem das neue Wissen in der Zwischenzeit genutzt wird, kann jedoch auch innerhalb der klinischen Anwendung Evidenz generiert und in die Kette der Wissensgenerierung zurückgeführt werden. Prospektive kontrollierte Kohortenstudien unter Einbeziehung von Kontrollgruppen in Kombination mit Registern als Voraussetzung für die Ergebnisforschung gelten als optimales Setting für diese hochgradig translationalen Versorgungskonzepte und ermöglichen so ein dynamisches und iteratives Kontinuum von Bench-to-Bedside- und Bedside-to-Bench-Translationalität.

Im Einzelnen kommt die Gruppe zu folgenden Empfehlungen zur Umsetzung der o.g. Vorschläge:

a) Förderung der prospektiven Ergebnisauswertung: Tumorregister ergänzt durch genetische und präventive Informationen

Prospektive Kohortenstudien über die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen, die auf validierten Risikofaktoren basieren und in Registern dokumentiert sind, werden medizinische Outcome-Messungen als Voraussetzung für den Übergang vom alters- zum risikoadjustierten Screening ermöglichen. In Europa gibt es bereits mehrere landesweite Register, die harmonisiert und zusammengeführt werden können. Von der EU unterstützte Aktivitäten wie das ERN Genturis Projekt (GENTURIS) laufen bereits, um ein Referenznetzwerk zu etablieren und ein Meta-Register für eine gesamteuropäische Entwicklung zu definieren, um Patientenregister und Versorgungs-

pfade zu harmonisieren. Ein wichtiger Outcome-Parameter, der bei der Durchführung eines risikobereinigten Screenings überwacht werden muss, ist beispielsweise, ob der Anteil der erkannten invasiven Krankheiten gleich bleibt, während der Anteil der Überdiagnosen abnimmt. Outcome-Messungen sollten auch dahingehend beurteilt werden, ob sie nicht nur medizinisch determiniert, sondern auch patientenrelevant sind. Ein begleitendes, bereits erstelltes Datenschutzkonzept zu relevanten ELSI-Themen kann als Paradigma für verschiedene familiäre Tumorsyndrome dienen.

b) Forschung

Um risikoadaptierte Screening-Entscheidungen aufgrund spezifischer Risikofaktoren zu rechtfertigen, müssen diese Faktoren durch einen Mindeststandard an Evidenz bezüglich ihrer klinischen Validität ausreichend belegt sein. So sind z.B. Mutationsprävalenzen und Krankheitspenetranzen für bestimmte Risikogruppen gut etabliert und ihr Zusammenhang mit dem Risiko der Krankheitsentwicklung ist belegt. In den meisten Fällen fehlt jedoch ein solcher Nachweis für die Allgemeinbevölkerung noch immer, was zu weiterer Forschung zu Risikofaktoren für andere Gruppen als die identifizierten Hochrisikogruppen veranlasst.

Auch die Empfindlichkeit spezifischer Screening-Modalitäten hängt von der Histologie und der genetischen Ausstattung ab. So ist zum Beispiel für eine Gruppe von Hochrisikopersonen mit dichtem Brustgewebe die Genauigkeit einer Mammographie nicht ausreichend. Daher müssen in diesen Untergruppen zusätzliche bildgebende Verfahren wie Tomosynthese und MRT weiter erforscht werden.

Über den medizinischen Nutzen und die medizinische Evidenz hinaus sind weitere Untersuchungen hinsichtlich der gesundheitlichen Folgen der Einführung eines risikoadjustierten Screenings in den Gesundheitssystemen erforderlich: Es ist davon auszugehen, dass die Verhütung von Krankheiten statt ihrer Behandlung Kosten einspart, und zudem die präventive Vermeidung der Krankheitsentstehung einen eigenen Wert besitzt. Dennoch sollten auch die wirtschaftlichen Auswirkungen des risikoadjustierten gegenüber dem altersbasierten Screening modelliert und bewertet werden, um gesundheitsökonomische Erkenntnisse für politische Entscheidungen zu gewinnen, die zu einem späteren Zeitpunkt schwer zu sammeln sein werden. Im Allgemeinen sollten diese und andere dringende Forschungsbedürfnisse durch eine spezielle Forschungsstrategie zur Finanzierung angegangen und auf hoher Ebene koordiniert werden, z. B. durch nationale, europäische und internationale Forschungsprogramme und -institutionen.

c) Stärkung wissensgenerierender Netzwerke

Inter- und transdisziplinäre Netzwerke müssen gestärkt und ausgeweitet werden, um den besonderen Bedarf an der Umsetzung neuer Erkenntnisse in die klinische Routinearbeit zu decken, den Zugang zu Früherkennungsdiensten und Risikobewertung zu ermöglichen und einem breiten Publikum ein niedrigschwelliges Angebot zu machen. Diese Dienste müssen durch Aufklärungsprogramme gefördert werden, die die generierte Evidenz verfügbar machen und das Wis-

sen über die Genommedizin bei den Angehörigen der Gesundheitsberufe und der breiten Öffentlichkeit erweitern, indem sie den Wissensstand in der klinischen Versorgung durchgängig berücksichtigen und auf dem neuesten Stand halten. Krankenhäuser und Leistungserbringer im Gesundheitswesen sollten ein Konzept ausarbeiten, wie dieser Ansatz gefördert und umgesetzt werden kann, z.B. durch spezielle Verträge mit den gesetzlichen Krankenkassen. Das deutsche Konsortium bietet derzeit einen solchen Ansatz an und könnte bereits ein sektorübergreifendes Netzwerk aufbauen, das bundesweite Unterstützung leisten kann.

d) Weiterentwicklung von Checklisten zur Identifizierung von Zielgruppen

Für die Identifikation von Zielgruppen, d.h. von Personengruppen mit potentiell höherem Risiko haben sich einfach zu handhabende Checklisten und Leitlinien bewährt. Sie können je nach Verwender an unterschiedliche Situationen angepasst werden, z.B. für Angehörige der Gesundheitsberufe in der Praxis, für Patienten und Angehörige zur Selbsteinschätzung usw. Die Verwendung einer evidenzbasierten, aktuellen und umfassenden Version einer Checkliste sollte in zertifizierten Krebszentren obligatorisch sein. Beispielsweise schreibt die Deutsche Krebsgesellschaft die Verwendung einer validierten Checkliste zur Identifizierung von Brustkrebsrisikopersonen in zertifizierten Brustkrebszentren vor.

e) Verbesserung der Risiko- und genetischen Gesundheitskompetenz von Beratern und Betreuern

Eine Voraussetzung für eine angemessene Risikoabschätzung und Kommunikation ist die Kompetenz der Angehörigen der Gesundheitsberufe in diesem Bereich, die in der Praxis als Risikoberater für die Betroffenen fungieren. Die steile Beschleunigung des Wissenszuwachses in der Genommedizin und der Risikokalkulation sowie deren übereilte Einführung in die klinische Diagnostik macht es den Leistungserbringern im Gesundheitswesen jedoch nahezu unmöglich, auf die Entwicklung ideal zu reagieren. Daher müssen zusätzliche Kompetenzen bevorzugt im Rahmen strukturierter und evidenzbasierter Ausbildungsprogramme erworben werden, um auch Kliniker anzuleiten. Die Verbesserung der risiko- und genetischen Gesundheitskompetenz sowohl der Ärzte als auch anderer Berater ist eine Voraussetzung für die autonome Entscheidungsfindung der Betroffenen sowie für die Einführung risikoadjustierter Präventionsmaßnahmen. Es sollten spezifische Schulungen sowie spezifizierte und aktuelle Patientenentscheidungshilfen auf der Grundlage der derzeit besten verfügbaren Evidenz angeboten werden.

Mit der Einführung von Genpaneltests ist die Klassifizierung genetischer Varianten zu einer großen Herausforderung geworden. Gemeinsame internationale Aktivitäten wie das ENIGMA-Konsortium und die BRCA-Challenge zielen auf den Aufbau von Wissensbasen ab, um die klinische Interpretation und Entscheidungsfindung kontinuierlich zu verbessern. Die Eingliederung von Genspezialisten in interdisziplinäre klinische Tumorboards würde die genetische Kompetenz der klinischen Praktiker weiter fördern.

Auch ein Entscheidungscoaching durch spezialisierte medizinische Hilfsberufe könnte die genetische Beratung weiter unterstützen. Darüber hinaus könnten innovative webbasierte Ressourcen wie die Public Health Genomics Knowledge Base (PHGKB) der CDC einen kontinuierlichen Lernprozess unterstützen und bevölkerungsbezogene Forschung mit Anwendungen der klinischen Genomik im Bereich der öffentlichen Gesundheit verbinden.

f) Validierte Risikovorhersagemodelle

Eine verlässliche Risikovorhersage ist von entscheidender Bedeutung, und Programme zur Risikobestimmung wie BOADICEA müssen weiterentwickelt werden, wie dies etwa im Rahmen des von der EU mit Mitteln von Horizon 2020 finanzierten BRIDGES-Projekt der Fall ist. Nach dem neuen Medizinproduktegesetz müssen dabei Risikomodelle zertifiziert und validiert werden, was am besten innerhalb wissensgenerierender Versorgungsnetzwerke erreicht werden kann. Netzwerke von Expertenforschungszentren, Krebszentren und Primärversorgern sollten zudem gemeinsam digitalisierte Risikoabschätzungen und risikoadjustierte Präventionsmaßnahmen auf der Grundlage von risikofaktorgetriebenen, qualitätsgesicherten und anpassungsfähigen Risikoprognosemodellen liefern und gemeinsame Einstiegspunkte für die Durchführung einer solchen Risikoabschätzung definieren, z.B. anlässlich bestehender Gesundheitsfrüherkennungsprogramme für die Allgemeinbevölkerung auf der Grundlage der Krankheitsprävalenz. Das vorhandene Wissen und die neuen Erkenntnisse über Risikofaktoren bei verschiedenen Risikogruppen sollten in Prognose- und Screening-Leitlinien für politische Entscheidungsträger und Gesundheitsfachkräfte zugänglich gemacht werden.

g) Datensicherheit und Dateneigentum

Zusätzlich zu den obigen Überlegungen sollte sichergestellt werden, dass gesammelte Daten und Testergebnisse, insbesondere wenn sie mit anderen vorhandenen Daten interpoliert werden, auf lange Sicht öffentlich zugänglich bleiben. Sie sollten nicht mit kommerziellen Interessen aus wirtschaftlichen Gründen geteilt oder an diese weitergegeben werden.

8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Die Projektziele konnten trotz Verzögerungen vollständig erreicht werden.

9. Gender Mainstreaming Aspekte

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung erfolgte am Beispiel des Brustkrebses als einer der häufigsten soliden Tumorentitäten der Frau, bei der die genetische Ursachenforschung am weitesten fortgeschritten ist. Da Brustkrebs vorwiegend bei Frauen auftritt, stehen diese im Fokus des Projektes. Die Ergebnisse stellen jedoch auch Grundsätze und Rahmenbedingungen heraus,

die für die Übertragung auf weitere häufige Tumorerkrankungen, insb. etwa Darm- und Prostatakrebs geeignet und bestimmt sind. Diese beziehen beide Geschlechter ein, insofern validierte genetische Risikofaktoren vorliegen.

10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Das Konsensuspapier wird im Journal „Public Health Genomics“ publiziert, das in der Zielgruppe der mit der praktischen Anwendung der neuen Technologien befassten Personen besondere Wahrnehmung genießt und auf das weltweit Interessierte Zugriff haben. Die Publikation soll als „open-access“ verfügbar sein. Eine öffentliche Tagung, über die in Pressemitteilungen berichtet wurde, zu der ein breiter Verteiler betroffener Stakeholder eingeladen wurde und auf der die präfinalen Ergebnisse der Gruppe mit der Fachöffentlichkeit intensiv diskutiert wurden, hat im November 2019 in Berlin stattgefunden, deren Erkenntnisse wiederum Eingang in die finale Version des Konsensuspapiers gefunden haben. Neben der Publikation des Papiers werden die Mitglieder der Gruppe auch in ihren Fachgesellschaften und Ländern die Ergebnisse weitertragen, zur weiteren Diskussion einbringen und dort disseminieren. Dies betrifft auch die Entwicklung von Handlungsleitfäden für die Praxis auf der Grundlage der gemachten Empfehlungen.

11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit/Transferpotenzial)

Über die in o. 10. genannten Vorhaben zur Dissemination hinaus wird angestrebt, die Ergebnisse auch auf EU-Ebene zu verankern und nutzbar zu machen, z.B. durch Einbringung in die Erarbeitung von EU-Leitlinien zum Mammographie-Screening und zur risiko-adaptierten Krebsfrüherkennung bei Brust- und Eierstockkrebs, aber auch als grundlegende Rahmenbedingungen für eine verantwortungsvolle Gestaltung von weiteren Screening-Programmen wie Darmkrebs. Auf diesem Wege steht zu erwarten, dass die Empfehlungen auf multi-nationaler Ebene verankert und wiederum auch bei der Erstellung nationaler Leitlinien Berücksichtigung finden werden.

12. Publikationsverzeichnis

Rita Schmutzler/Björn Schmitz-Luhn; Bettina Borisch; Peter Devilee; Diana Eccles; Per Hall; Ahti Anttila; Judith Balmaña; Stefania Boccia; Peter Dabrock; Günter Emons; Wolfgang Gaissmaier; Jacek Gronwald; Stefanie Houwaart; Stefan Huster; Karin Kast; Alexander Katalinic; Sabine Linn; Gert Matthijs; Sowmiya Moorthie; Paul Pharoah; Kerstin Rhiem; Tade Spranger; Dominique Stoppa-Lyonnet; Johannes Jozef Marten van Delden; Marc van den Bulcke; Christiane Woopen: Risk-Adjusted Cancer Screening and Prevention (RiskAP): *Complementing Screening for Early Disease Detection by a Learning Screening based on Risk factors*, in: Public Health Genomics, 2020, submitted.

13. Anlagen: Zahlenmäßiger Verwendungsnachweis, tabellarische Belegübersicht

Wird durch DFS-Verwaltung erstellt

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages