

## **"Risikoadaptierte Früherkennung"**

Ein Papier der Unterarbeitsgruppe "Risikoadaptierte Früherkennung" der AG 1

"Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung" des Nationalen Krebsplans

Sprecherin: Frau Prof. Rita Schmutzler

Mitglieder UAG: Dr. Dominik Dietz, Prof. Karl-Heinz Jöckel, Dr. Rüdiger Greinert, Prof. Wolfgang Hoffmann, Prof. J. Riemann, Prof. Bernt-Peter Robra, Prof. Peter Albers, Dr. Stefanie Thomas

## **Inhaltsverzeichnis**

### **I. Risikoadaptierte Früherkennung**

1. Allgemeine Problemdarstellung und Ziele
2. Allgemeine versus risikoadaptierte KFU
3. Mehrstufiges Konzept der risikoadaptierten KFU
4. Vorgehen und Methoden zur Auswahl geeigneter Risikoindikatoren
  - 4.1 Vorgehen und Methodik
  - 4.2 Risikoindikatoren und Risikofaktoren
  - 4.3 Geeignete Risikoindikatoren für eine risikoadaptierte KFU
  - 4.4 Prävalenzabhängigkeit der Screeningstrategie
  - 4.5 Bildung von Risikogruppen
5. Gesellschaftliche und sozialrechtliche Aspekte einer risikoadaptierten KFU
6. Validierte Diagnoseverfahren für eine risikoadaptierte KFU
  - 6.1 Testgüteschätzung
  - 6.2 Therapierbarkeit
  - 6.3 Einsatz besonderer Tests im kleinen Kollektiv mit erhöhter Prävalenz
7. Vorteile und Nachteile einer risikoadaptierten KFU gegenüber der allgemeinen KFU
8. Zusammenfassung
9. Ausblick und Umsetzungsempfehlungen

### **II. Synopsis zur Beurteilung risikoadaptierter (Krebs-) Früherkennungsmaßnahmen**

## I. Risikoadaptierte Früherkennung

### 1. Allgemeine Problemdarstellung und Ziele

Mit Krebs-Früherkennungsuntersuchungen (KFU) sollen bestimmte Krebserkrankungen oder deren Vorstadien bei Menschen identifiziert werden, die sich subjektiv gesund fühlen, d.h. für sie selbst nicht erkennbare Krankheitssymptome haben. Hierbei kann es sich definitionsgemäß um einen präsymptomatischen Erkrankungsstatus oder um einen bereits symptomatischen aber nicht als solchen erkannten Erkrankungsstatus handeln (Wilson und Jungner 1968). Durch die zeitlich vorverlagerte Diagnose sollen eine erfolgreichere Therapie ermöglicht und eventuelle Komplikationen bzw. Verschlimmerungen der Krankheit vermieden werden. Damit soll die Mortalität und Morbidität der entsprechenden Krebserkrankung reduziert und die Lebensqualität verbessert werden. Die bisherigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen nach § 25 SGB V wurden der Großzahl der Menschen mit durchschnittlichem Risiko angepasst und sind für diese daher adäquat.

Mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Entdeckung von Risikogenen für häufige Tumorerkrankungen ist in jüngerer Zeit die Identifikation von Risikogruppen möglich geworden. Auch ist es zu erwarten, dass in näherer Zukunft weitere Risikoindikatoren identifiziert werden und die Möglichkeit des genetischen Screenings eine zunehmende Bedeutung erhalten wird. Mit Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 24.4.2009 will der Gesetzgeber den mit genetischen Untersuchungen zusammenhängenden Risiken wirksam begegnen. Angesichts der Entwicklungen der Humangenomforschung sollen die Bürgerinnen und Bürger in die Lage zu versetzt werden, ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung auszuüben. Ziel des Gesetzes ist es, die mit der Untersuchung menschlicher genetischer Eigenschaften verbundenen möglichen Gefahren von genetischer Diskriminierung zu verhindern und gleichzeitig die Chancen des Einsatzes genetischer Untersuchungen für den einzelnen Menschen zu wahren. Das GenDG sieht u. a. spezifische Regelungen zur Aufklärung, Einwilligung, genetischen Beratung vor und macht darüber hinaus Anforderungen an eine gute genetische Untersuchungspraxis verbindlich.

Die hier dargelegten Ausführungen beziehen sich – sofern im Rahmen einer risikoadaptierten Früherkennung eine genetische Untersuchung routinemäßig vorgesehen ist – insbesondere auf die im GenDG als „genetische Reihenuntersuchungen“ bezeichneten Verfahren. Dabei handelt es sich um „eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die systematisch der gesamten oder bestimmten Personengruppen in der gesamten Bevölkerung angeboten wird, ohne

dass bei der jeweiligen betroffenen Person notwendigerweise Grund zu der Annahme besteht, sie habe die genetischen Eigenschaften, deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll“ (§3 „Begriffsbestimmungen“, Abs. 9). Das GenDG konkretisiert diesbezüglich – in Übereinstimmung mit den in §25 SGB festgelegten Anforderungen an gesetzliche Früherkennungsuntersuchungen – „eine genetische Reihenuntersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob die betroffenen Personen genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“ (§ 16 Genetische Reihenuntersuchungen Abs. 1 GenDG). Das GenDG stellt ferner fest, „mit einer genetischen Reihenuntersuchung darf nur begonnen werden, wenn die Gendiagnostikkommission die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat“ (§ 16, Abs. 2 GenDG). „Deren Votum ist rechtlich nicht bindend, sondern hat empfehlenden Charakter“ (B. Besonderer Teil, S. 45 GenDG).

Ein Sonderfall liegt dann vor, wenn bei bereits erkrankten Personen eine diagnostische genetische Untersuchung mit dem „Ziel .....der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung“ (§ 3 Nr. 7 GenDG) durchgeführt wird. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn die Eigen- oder Familienanamnese einer an Brustkrebs erkrankten Person starke Hinweise auf eine erbliche Belastung gibt, sodass eine genetische Untersuchung indiziert ist. Dabei handelt es sich nach den Begrifflichkeiten des GenDG jedoch um eine „diagnostische genetische Untersuchung“ und nicht um eine „Reihenuntersuchung“ auch wenn eine solche Untersuchung unter bestimmten Bedingungen durchaus Bestandteil eines risikoadaptierten Früherkennungsprogramms sein könnte.

Für Personen mit einem gesicherten erhöhten Erkrankungsrisiko für bestimmte Tumorerkrankungen sind die allgemeinen KFU Maßnahmen teilweise nicht ausreichend bzw. setzen, bezogen auf das Lebensalter, zu spät ein. Für diese Personen kann eine risiko-adaptierte bzw. gezielte KFU indiziert sein, um das mit der Erkrankung einhergehende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu vermindern. Voraussetzung dafür ist die Identifikation von Personen mit hohem Risiko. Dies kann durch die Erhebung von bestimmten Risikoindikatoren<sup>1</sup> ermöglicht werden.

Das Konzept der risikoadaptierten KFU erfordert, über die allgemein akzeptierten Prinzipien zur Durchführung von KFU-Programmen hinaus (z.B. Wilson und Jungner 1968), das Vorliegen weiterer Voraussetzungen (Andermann et al. 2008). Insbesondere müssen risikoadaptierte KFU, sofern sie eine genetische Untersuchung beinhalten, unter Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes in ein angemessenes und auf die Risikogruppe angepasstes Beratungskonzept eingebettet sein. Dabei ist im Rahmen einer nicht-direktiven Beratung das

---

<sup>1</sup> Zur Unterscheidung Risikoindikator vs. Risikofaktor s. 4.2

Recht auf Nichtwissen zu berücksichtigen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften im Sinne des Gendiagnostikgesetzes zu vermeiden. Über das Vorliegen valider diagnostischer Risikoindikatoren hinaus müssen aber auch die charakteristischen klinischen Erscheinungsbilder (z. B. histopathologischer Subtyp, Erkrankungsalter, Krankheitsverlauf) bekannt sein, bevor gezielte KFU indiziert sind. Deren Effektivität muss zuvor in der Risikogruppe mit ausreichender Evidenz nachgewiesen sein.

Im vorliegenden Papier wird in Teil I die risikoadaptierte KFU in das Gesamtkonzept der bevölkerungsbezogenen Früherkennung eingeordnet. Dabei wurden sowohl bestimmte konstitutionelle Merkmale (z.B. Zahl der Schwangerschaften) als auch verhaltens- und umweltbedingte Risiken nicht berücksichtigt, da in Bezug auf letzteres primärpräventive Maßnahmen vorrangig ausgeschöpft werden sollten. Der methodische Rahmen und die klinisch-epidemiologischen Ausführungen gelten allerdings nicht nur für genetische Risikoindikatoren, sondern lassen sich analog auf konstitutionelle, verhaltensbezogene und umweltbezogene Risikoindikatoren übertragen.

Des Weiteren werden die spezifischen Aspekte und Erfordernisse an eine risikoadaptierte Früherkennung sowie die potentiellen Chancen und Nachteile eines solchen Vorgehens systematisch beschrieben. Auf Grundlage dieser Darstellung werden allgemeine Kriterien erstellt, die zur Prüfung und Beurteilung des potentiellen Nutzens, aber auch des potentiellen Schadens risikoadaptierter Früherkennungsuntersuchungen geeignet scheinen (Teil II).

## **2. Risikoadaptierte versus allgemeine KFU**

Die gesetzliche Früherkennung in Deutschland auf Grundlage von § 25 SGB V sowie der "Krebsfrüherkennungs-Richtlinie" und den "Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinien" des Gemeinsamen Bundesausschuss beruht derzeit auf einer allein durch Alter und Geschlecht definierten "Risikopopulation". Alle gesetzlich versicherten Personen, die das entsprechende Alter erreicht haben und bei denen die Zielerkrankung nicht diagnostiziert wurde, sind berechtigt bzw. angehalten, die für ihr Geschlecht vorgesehenen KFU in Anspruch zu nehmen. Eine weitere Risikostratifizierung, z.B. durch Erhebung anamnestischer Angaben oder von Laborbefunden findet nicht regelhaft statt. Diese Art der Früherkennung wird im Folgenden als "allgemeine KFU" bezeichnet.

Im Unterschied zur "allgemeinen KFU" werden bei einer "risikoadaptierten KFU" neben Alter und Geschlecht weitere Faktoren herangezogen, um gesunde Personen mit einem deutlich über dem normalen, allein durch Alter und Geschlecht bedingten, Risiko für das Vorliegen oder Entstehen einer spezifischen Tumorerkrankung zu identifizieren. Hierbei handelt es sich vor allem um Menschen mit einer erbten Belastung für bestimmte Krebserkrankungen. Bisher sind zwar nur wenige Hochrisikogene für einige Tumorarten bekannt. Neuere wissenschaftliche Entwicklungen eröffnen allerdings die Möglichkeit, durch genom-weite Hochdurchsatzanalysen eine Vielzahl weiterer Risikogene aufzudecken, wobei deren Beitrag zur Risikoerhöhung unterschiedlich hoch sein kann und ihr Nutzen für eine risikoadaptierte KFU im Einzelnen noch nachgewiesen werden muss. Des Weiteren wird vermutet, dass mehrere solcher Gene sowie Umweltfaktoren interagieren und zu einem kumulativen Gesamtrisiko führen können. Eine Aufdeckung dieser Zusammenhänge lässt erwarten, dass für den einzelnen Menschen eine individuelle Risikokalkulation möglich werden wird. Hieraus ergibt sich eine Vielzahl neuer Aspekte für die KFU, die von der Chance der gezielten Prävention in Hochrisikogruppen bis hin zur Gefahr einer gesellschaftlichen Benachteiligung von Personen mit einem erhöhten Risiko reicht.

Ziele der risikoadaptierten KFU sind wie bei der allgemeinen KFU die Reduktion der Mortalität an der Zielerkrankung und der Gesamtmortalität in der Risikogruppe, die Senkung der Morbidität, die Erhöhung der Lebensqualität und die Optimierung der Effizienz des Ressourceneinsatzes im Gesundheitssystem. Vor Einführung einer risikoadaptierten KFU ist der Nachweis zu erbringen, dass diese Ziele erreichbar sind. Dies geschieht optimalerweise im Rahmen von prospektiven, randomisierten Studien. Bei nachgewiesenem Nutzen können, je nach Ausgestaltung spezifischer KFU-Programme, jeweils begleitende prospektive prozess- und/oder ergebnis-orientierte Evaluationen der risikoadaptierten KFU erforderlich sein.

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass von einem Nutznachweis einer Früherkennungsmaßnahme in der Allgemeinbevölkerung nicht automatisch auf einen entsprechend höheren Nutzen der intensivierten Maßnahme in einer Risikogruppe geschlossen werden kann. Auf die besonderen Problemstellungen bei der Bewertung risikoadaptierter KFU wird in den folgenden Ausführungen des Papiers eingegangen.

### **3. Mehrstufiges Konzept der risiko-adaptierten KFU**

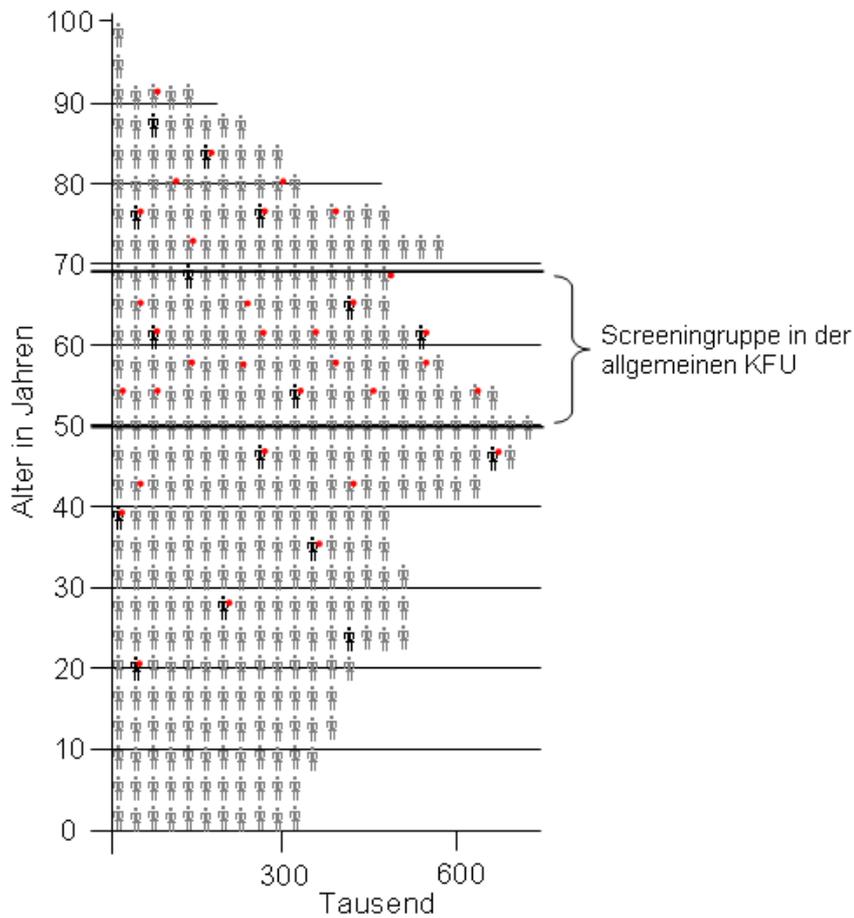
Bei der risikoadaptierten Früherkennung wird zunächst durch die Analyse von Risikoindikatoren eine verhältnismäßig kleine Zahl von Risikopersonen identifiziert, die – ohne Intervention – eine

relativ große Zahl aller in der Population auftretenden Krankheitsfälle repräsentieren (Abbildung 1). Dieser der eigentlichen Früherkennung vorgeschaltete "Filterungsprozess" kann, bezogen auf das individuelle Lebensalter, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen und unterschiedliche Intensität und Dauer haben. Zum Beispiel erfolgt die Risikostratifizierung im einfachsten Falle alleine durch (eigen- und familien-) anamnestische Merkmale, z.B. in Form eines validierten Fragebogens zur Erhebung des familiären Darmkrebsrisikos. In komplexeren Fällen folgen weitere Maßnahmen, um das Risiko zu quantifizieren, ggf. bis hin zu spezifischen genetischen Untersuchungen. Diese systematische risikoadaptierte Früherkennung ist bisher – mit Ausnahme von Verbundprojekten (z.B. familiärer Brust- und Eierstockkrebs oder familiärer Darmkrebs) und entsprechenden vertraglichen Vereinbarungen zwischen Projektträgern und verschiedenen Krankenkassen – nicht Bestandteil des Leistungskatalogs der GKV.

Aufgrund der Tatsache, dass eine risikoadaptierte KFU zweischrittig verläuft bzw. ein zusätzlicher Filterungsprozess vorgesehen ist, ergeben sich neue Chancen, aber auch Risiken im Vergleich zur bisherigen Form der Früherkennung. Zusätzlich zu den früherkennungsimmanenten Nutzen und Risiken der – bei Zuordnung zur "Hochrisikogruppe" häufig intensiveren – Früherkennung kann der vorgeschaltete Filterungsprozess weitere Risiken, aber auch Chancen beinhalten. Dies liegt insbesondere daran, dass die Zuordnung zur "Risikogruppe" nicht mehr "automatisch" allein durch Erreichen einer geschlechtsspezifischen Altersgrenze für die gesamte Gruppe innerhalb der Bevölkerung erfolgt, sondern spezifisch an Hand bestimmter Indikatoren geschieht. Dadurch wird die "Ausnahme" bzw. das "Abweichen von der Norm" für die davon betroffenen – bezogen auf den Durchschnitt – Hochrisikopersonen betont.

Von dem Konzept der risikoadaptierten Früherkennung abzugrenzen, ist die ärztliche Betreuung von Erkrankten, deren Krankheit z.B. mit einem deutlich erhöhten Risiko für bestimmte (Folge-) Erkrankungen einhergeht (z.B. verstärktes Auftreten von malignen Hauttumoren bei immun supprimierten Patienten). Hier ist die Berücksichtigung dieser Risikoerhöhung Bestandteil der normalen ärztlichen Sorgfaltspflicht bei Therapie, Rehabilitation und Nachsorge.

Abbildung 1: Verteilung der Frauen mit hohem und normalem Risiko für Mammakarzinome und der Erkrankungsfälle in Deutschland 2011



Legende: Die Erkrankung tritt im Risikokollektiv insgesamt häufiger und auch häufiger außerhalb des Screeningfensters (Mammographie-Screening) auf

(Annahmen: Prävalenz für hohes Risiko von 5% über alle Altersgruppen; Anteil inzidenter Mammakarzinome in der Allgemeinbevölkerung: 25% unter 50 Jahren, 50% zwischen 50 und 70 Jahren, 25% über 70 Jahren)

Symbole: ♀ Personen mit normalem Risiko, ⚫ Personen im Risikokollektiv (hohem Risiko) als Zielgruppe der risikoadaptierten KFU, ● Erkrankung

## **4. Vorgehen und Methoden zur Auswahl geeigneter Risikoindikatoren**

### *4.1 Vorgehen und Methodik*

Die Identifikation von Risikopersonen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko setzt voraus, dass definierte Risikoindikatoren bekannt sind, diese ausreichend valide bestimmbar sind und in Bezug auf die Penetranz der Erkrankung, den klinischen Verlauf und die besonderen Anforderungen an Diagnostik und Therapie quantifizierbar sind.

Zur Charakterisierung von Risikoindikatoren wird in der Regel ein mehrstufiger Prozess durchlaufen:

- 1) Identifikation eines oder mehrerer Risikoindikatoren.
- 2) Charakterisierung und Validierung jedes einzelnen Risikoindikators in Bezug auf das Auftreten der Zielkrankheit und/oder den Krankheitsverlauf.
- 3) Analyse der Bedeutung jedes der Risikoindikatoren im Kontext aller bekannten Risikoindikatoren und weiterer Einflüsse.
- 4) Prospektive Validierung der Prädiktion des ersten Filtertests (z.B. Stammbaum) für das Vorliegen eines oder mehrerer Risikoindikatoren, ggf. prospektive Validierung der Prädiktion eines zweiten Filtertests (eines oder mehrerer Risikoindikatoren, z.B. eines Risikogens) für das Auftreten der Zielerkrankung.
- 5) (Modellhafte) Implementation und prospektive Validierung der risikoadaptierten KFU in der Zielgruppe.
- 6) Nachweis, dass die Risikoadaptierung der KFU auf der Basis eines oder mehrerer Risikoindikatoren in der betroffenen Untergruppe der Bevölkerung einen deutlich höheren Effekt in Bezug auf die Zielerreichung hat als eine allgemeine KFU.

### *4.2 Risikoindikatoren und Risikofaktoren*

Ein Risikoindikator ist von einem Risikofaktor zu unterscheiden. Während ein Risikoindikator lediglich eine Aussage über die Assoziation mit einer Erkrankung macht, besteht beim Risikofaktor darüber hinaus ein kausaler Zusammenhang. Risikoindikatoren können, müssen aber nicht, gleichzeitig Risikofaktoren für das Auftreten der betreffenden Erkrankung sein. Generell erlaubt die Bestimmung eines Risikoindikators immer nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage bezüglich des zukünftigen Eintretens einer Erkrankung, die auf der Grundlage von populationsbezogenen Beobachtungen gemacht wird. Aufgabe eines

Risikoindikator ist die Identifikation der Risikogruppe innerhalb der Bevölkerung. Ein Risikofaktor ist ursächlich an der Entstehung einer Erkrankung beteiligt. Risikofaktoren können in *umweltbedingte, verhaltensbedingte und genetisch* (konstitutionell) bedingte Faktoren unterteilt werden. Dabei sind verhaltensbedingte und umweltbedingte Risikofaktoren in erster Linie durch die Primärprävention beeinflussbar. Genetische Risikofaktoren sind bisher nicht oder kaum beeinflussbar und können mit einer deutlich erhöhten Penetranz der betreffenden Erkrankung einhergehen. Ist die Penetranz der Erkrankung hoch, liegt auch eine hohe Prävalenz der Erkrankung in der durch den genetischen Faktor charakterisierten Risikogruppe vor. Diese Eigenschaften qualifizieren genetische Risikofaktoren in besonderer Weise als Risikoindikatoren im Kontext der risikoadaptierten Früherkennung.

In diesem Zusammenhang unterscheidet das Gen DG bei prädiktiven genetischen Untersuchungen zwischen prädiktiv-deterministischen und prädiktiv-probalistischen Untersuchungen. Prädiktiv-deterministische Genveränderungen sind die, „die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im späteren Leben zur Entwicklung eines Krankheitsbildes führen. Als beispielhafter Fall kann hier die Chorea Huntington genannt werden.“ Dagegen identifizieren prädiktiv-probalistische Untersuchungen „genetische Veränderungen, die eine weitaus geringere Durchschlagskraft (Penetranz) haben. Auf der Grundlage solcher Untersuchungen sind bestenfalls Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des späteren Auftretens einer Krankheit möglich, aber keinesfalls sichere individuelle Prognosen“ (GenDG b) Besonderer Teil S. 17).

#### *4.3 Geeignete Risikoindikatoren für eine risikoadaptierte KFU*

Für die risikoadaptierte Früherkennung sind Risikoindikatoren mit folgenden Eigenschaften geeignet

- 1) Zuverlässige Identifikation von Personen, bei denen der Risikoindikator mit einer festzulegenden erhöhten Wahrscheinlichkeit positiv ist, z.B. durch Familien- und Stammbaumanalyse (Filterungsprozess).
- 2) Starke Assoziation des Risikoindikators mit dem Auftreten der Krankheit. D.h. es liegt ein hoher positiver und negativer Vorhersagewert (PPV und NPV) für die Erkrankung vor<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Der positive Vorhersagewert, auch positiver Prädiktionwert genannt (englisch: positive predictive value, abgekürzt PPV), ist der Anteil der richtig positiv Getesteten (=Erkrankung in einem definierten Zeitraum) an allen positiv getesteten (= Risikoindikator positiv) Früherkennungsteilnehmern. Der negative Vorhersagewert (NPV) ist der Anteil der richtig negativ Getesteten an allen negativ getesteten Früherkennungsteilnehmern. Der PPV ist im Falle eines genetischen Risikofaktors der Penetranz des Genotyps gleichzusetzen (siehe auch Richtlinien der Gendiagnostikkommission).

- 3) Der Risikoindikator ist reliabel und valide bestimmbar.
- 4) Die Belastung des Probanden durch die Bestimmung ist gering.
- 5) Die Bestimmung ist im Vergleich zu den Kosten der KFU kostengünstig.

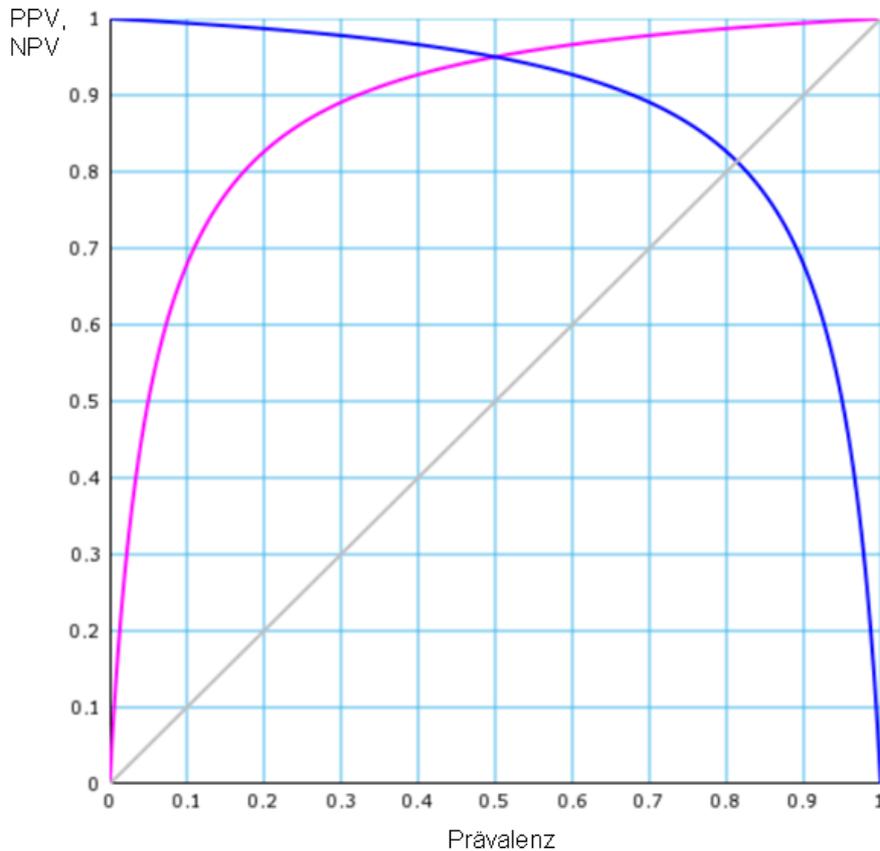
#### *4.4 Prävalenzabhängigkeit der Screeningstrategie*

Ein wichtiger Parameter für die Überführung einer KFU in die Routine ist die Häufigkeit der gesuchten Veränderungen in dem für die Früherkennung relevanten noch symptomlosen, aber mit dem Früherkennungstest nachweisbaren präklinischen Stadium in der Zielgruppe (Prävalenz).

Diese Prävalenz bedingt ganz wesentlich das Verhältnis von falsch positiven und richtig positiven Screeningbefunden und damit auch das Risiko-Nutzen-Verhältnis und das Kosten-Nutzen-Verhältnis jeder Früherkennungsstrategie. Der Grund dafür ist, dass der PPV bei einem Test mit fester Testgüte (Sensitivität, Spezifität) mit zunehmender Prävalenz rasch ansteigt. Die Abbildung 2 gibt die Kennlinie des Zusammenhangs zwischen Prävalenz und PPV und invers auch zwischen Prävalenz und NPV bei gegebener Sensitivität und Spezifität eines Screeningtests wieder.

Man erkennt, dass gerade im Bereich geringer und sehr geringer Prävalenzen, wie sie bei Frühstadien eines Krebses in der nachweisbaren präklinischen Phase in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind, der PPV stark von geringen Änderungen der Prävalenz beeinflusst wird, damit aber auch Aufwand, Risiko und Ertrag des Screenings. Dementsprechend soll mit der Konzentration einer Früherkennungsmaßnahme auf ein Risikokollektiv mit hoher Prävalenz das Verhältnis von Aufwand, Risiken und Ertrag verbessert werden.

Abbildung 2: Positiver und negativer Prädiktionswert in Abhängigkeit von der Prävalenz der Krankheit bei gegebener Testgüte (hier Sensitivität des Tests 95 % und Spezifität 95%)



Für den Einsatz jeder risiko-adaptierten Früherkennungsmaßnahme muss zusätzlich zu der Schwelle für das Angebot einer risiko-adaptierten KFU auch eine Schwelle für das Angebot zur Durchführung des Filtertests festgelegt werden. Beide Schwellen müssen jeweils den Einsatz des Filtertests bzw. der risiko-adaptierten KFU im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung rechtfertigen. Wie oben erläutert, verbessert sich bei einem Test mit fester Testgüte (Sensitivität, Spezifität) mit steigender Prävalenz im Risikokollektiv grundsätzlich das Verhältnis zwischen dem „Gewinn“ (richtig erkannte Kranke) und dem „Verlust“ (falsch als krank bezeichnete Gesunde) sowie dem Verhältnis zwischen Gewinn und hierfür geleistetem Aufwand. Die Prävalenzgrenzen stellen also wesentliche Eckpunkte einer festzulegenden Versorgungsstrategie dar. Zu deren Quantifizierung muss ein angemessenes Verhältnis zwischen Aufwand und Risiko zum Ertrag der risikoadaptierten KFU definiert werden können. Daran wird deutlich, dass die Festlegung der Prävalenzschwellen für eine risiko-adaptierte KFU wissenschaftlich begründet, evidenzbasiert, transparent und normengeberisch konsentiert sein muss.

#### 4.5 Bildung von Risikogruppen

Das wichtigste Verfahren zur Bildung von Risikogruppen ist die Stratifizierung der Bevölkerung in (mindestens zwei) Gruppen mit (gegenüber dem allgemeinen Durchschnitt) erniedrigtem Risiko bzw. mit erhöhtem Risiko (Risikogruppe). Bei altersabhängigen Zielkrankheiten geschieht dies entlang des altersabhängigen Prävalenzgradienten (untere, obere Altersgrenze). Die Identifikation von Personen mit einer hohen Prävalenz ist auch durch die Erhebung weiterer Risikoindikatoren möglich. Ist für diese Risikoindikatoren das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) bekannt, können gezieltere, umfassendere oder auch engmaschigere KFU indiziert sein, um das mit der Erkrankung einhergehende Sterblichkeitsrisiko zu vermindern. Eine solche risikoadaptierte Früherkennung erfordert daher die Definition der Risikoindikatoren und die Quantifizierung der Prädiktion jedes Risikoindikators hinsichtlich des Erkrankungsrisikos.

Die Bildung von Risikogruppen kann man durch Hinzunahme eines vorlaufenden Tests erreichen: durch die Frage nach einer positiven Familienanamnese und/oder durch Bestimmung eines genetischen Markers, der in Populationen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko erhöht ist (Prävalenzmarker). Technisch läuft eine Prävalenzstratifizierung auf eine Diversifizierung der möglichen Versorgungspfade hinaus. Die unterschiedlichen Gruppen unterscheiden sich durch die jeweilige Ausgangsprävalenz und damit (bei gegebener Effektivität der Intervention) durch das jeweils mögliche Risiko-Nutzen-Verhältnis. Unterschiedliche Risiko-Nutzen-Quotienten können dazu führen, dass die klinische Versorgung gruppenspezifisch ausdifferenziert wird, indem etwa bei Gruppen mit hoher Prävalenz eine höhere Sensitivität der Diagnostik vorgegeben (d.h. eine geringere Spezifität in Kauf genommen), bei Gruppen mit geringer Prävalenz die Aggressivität der Abklärungsdiagnostik aber zurückgenommen wird. Im Extrem wird überhaupt nur eine der (beiden) Gruppen als anspruchsberechtigt definiert.

Ändert man die Prävalenz und die Testeigenschaften, können sich dadurch die nachweisbare präklinische Phase und damit ggf. auch andere Eigenschaften der Zielkrankheit ändern, wie z.B. die therapeutische Beeinflussbarkeit in Abhängigkeit von der Aggressivität der Veränderungen und dem Krankheitsverlauf in den jeweils spezifisch definierten Zielgruppen der KFU.

Eine weitere Möglichkeit wäre es, nicht alleine nach *Prävalenzmarkern*, sondern zusätzlich nach *Progressionsmarkern* zu stratifizieren. Damit sind Anhaltspunkte für schnell (oder langsam) wachsende Veränderungen gemeint, etwa zytologisch oder molekular feststellbare Anhaltspunkte für den Grad der zellulären Differenzierung, bestimmte Stoffwechselprofile verdächtiger Zelltypen, das Vorhandensein einer chronischen Entzündung o.ä.. Eine Stratifizierung nach Progressionsmarkern hat andere Konsequenzen als eine Stratifizierung nach

Prävalenzmarkern, insbesondere müssen die Effektschätzer der Intervention (schnell wachsende Tumore sind gewöhnlich schlechter beeinflussbar als langsam wachsende) und auch die Kontrollintervalle angepasst werden.

Das vorliegende Papier bezieht sich vor allem auf veranlagungsbedingte bzw. genetisch bedingte Risikogruppen. Es kann aber auch auf weitere Gruppen mit erhöhten Risiken, wie z.B. Personen mit einer geringeren Testsensitivität, (z.B. röntgendichte Brüste bei der Mammographie), einer geringeren Spezifität (z.B. Patienten mit bekannter Komorbidität wie Hämorrhoiden beim FOBT) oder einer geringeren therapeutischen Ansprechbarkeit angewandt werden.

Soweit belastbare Evidenz aus randomisierten klinischen Studien nicht genügend differenziert ist, um alle plausiblen Varianten eines bevölkerungsbezogenen Screeningprogramms mit gültigen Wirkungsschätzern zu unterlegen, sollte ergänzend auf Simulationsmodelle zurückgegriffen werden. Hierfür sind zunächst fundierte Daten bezüglich der verschiedenen epidemiologischen Kennzahlen, über Testeigenschaften und schließlich über die Wirksamkeit präventiver und therapeutischer Maßnahmen in den jeweiligen Zielgruppen erforderlich. Auf dieser Grundlage können einerseits der Krankheitsverlauf auf Individualebene und andererseits die Funktion eines zielgruppenspezifischen Früherkennungsprogramms auf Bevölkerungsebene unter Nutzung aller vorhandenen Informationen so explizit wie möglich hochgerechnet werden. Abschließend kann man die Performance eines Screeningprogramms in unserem Gesundheitswesen beurteilen, wenn man sich auf seine Durchführung eingelassen hat und sie mit geeigneten Evaluationsinstrumenten (ggf. unter Nutzung von Daten aus Krebsregistern) begleitet.

## **5. Gesellschaftliche, ethische und rechtliche Aspekte einer risikoadaptierten KFU**

Bisher ist eine regelhafte risikoadaptierte Krebsfrüherkennung in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht vorgesehen. Zu den zu klärenden Fragen im Zusammenhang mit einem solchen Vorgehen gehören daher auch damit verbundene gesellschaftliche und sozialrechtliche Aspekte. Diese können die Risikopersonen direkt betreffen, können aber auch Auswirkungen auf deren Verwandte sowie die Gesellschaft bzw. die Versicherten generell haben.

Während bei der herkömmlichen KFU nur Alter und Geschlecht zur Einstufung als Risikoperson herangezogen werden und damit jeder gesetzlich Versicherte ab einem bestimmten Alter als Risikoperson zu betrachten ist, werden bei einem risikoadaptierten Vorgehen weitere Faktoren

herangezogen. Eine daraus resultierende Einstufung als Risikoperson betont daher die Abweichung von der Norm der Gleichaltrigen bzw. Gleichgeschlechtlichen.

Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist, inwieweit verhindert werden kann, dass mit der Einstufung einer gesunden Person als Angehöriger einer Risikogruppe sozialrechtliche und gesellschaftliche Nachteile verbunden sein können. Die Erfassung von Risikoindikatoren, z.B. krankheitsauslösende Veränderungen (Mutationen) in Risikogenen erlauben schon lange vor dem tatsächlichen Eintreten der Erkrankung eine Voraussage über die Eintrittswahrscheinlichkeit. Des Weiteren lassen Genanalysen ggf. Rückschlüsse auf den Genstatus von Verwandten zu, ohne dass diese ihre Einwilligung zu einer genetischen Untersuchung gegeben haben. Im Gendiagnostikgesetz, welches am 24.4. 2009 vom Deutschen Bundestag verabschiedet wurde und das freiwillige Moratorium der Versicherer ablöst, ist klar geregelt, dass Versicherer keine Auskünfte aus einer genetischen Untersuchung verwenden dürfen. Eine Ausnahme gilt lediglich für Versicherungen mit einer Leistung von über 300.000 Euro bzw. einer Jahresrente von über 30.000 Euro. Auch arbeitsrechtlich wird im Gendiagnostikgesetz klar geregelt, dass das Selbstbestimmungsrecht und der Schutz des Persönlichkeitsrechts über das Interesse des Arbeitgebers an leistungsfähigen und auch zukünftig gesunden Mitarbeitern gehen (Benachteiligungsverbot).

Bisher gibt es lediglich spezifische und intensiviertere Früherkennungsuntersuchungen für gut definierte Hochrisikogruppen, bei denen einzelne Risikoindikatoren (z.B. Mutation in einem Hochrisikogen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs oder erblichen Darmkrebs) die Grundlage darstellen. Es ist zu erwarten, dass zukünftig eine Reihe weiterer, insbesondere genetischer Risikoindikatoren entdeckt wird, die nur mit einem moderat erhöhten Risiko einhergehen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wer auf welcher Grundlage den Grenzwert für das wahrscheinliche persönliche Erkrankungsrisiko festlegen soll, ab dem eine Zuordnung zur Risikogruppe erfolgen soll und wie mit Personen umgegangen werden soll, die zwar ein über dem Durchschnitt liegendes Risiko aufweisen, dieses jedoch nicht so hoch ist, als dass es über dem jeweils definierten Grenzwert liegt.

Konkrete Auswirkungen für die Gesamtheit der Versicherten können z.B. dadurch entstehen, dass sich durch die "Prävalenzanreicherung" der Zielkrankheit in der Hochrisikogruppe die prädiktiven Werte in der "normalen Risikogruppe" so verändern, dass dies zu einer Modifizierung der allgemeinen Krebsfrüherkennung führt, z.B. indem die Untersuchungsintervalle verändert werden.

Am Beispiel des Prostatakarzinoms könnte die Definition einer Hochrisikogruppe zu einer Verringerung des derzeit weit verbreiteten unkontrollierten (grauen) Screenings durch Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) führen. Große retrospektive Studien weisen hier auf die Bedeutung eines einmalig erhöhten Basis-PSA Wertes im Alter von 44-50 Jahren zur Definition einer Hochrisikogruppe hin. Bei Männern mit einem erhöhten Basis-PSA-Wert treten in der Folge die Mehrzahl der Todesfälle durch Prostatakarzinom auf. Zurzeit wird jedoch gesunden Männern ab dem 40. Lebensjahr ein PSA Screening außerhalb der GKV Versorgung empfohlen, ohne dass eine prospektive getestete Risikobewertung stattfindet. Hierdurch kommt es zu einer hohen Rate falsch positiver Befunde, die zu einer unnötigen Belastung der Betroffenen führen und mit Folgekosten für die GKV verbunden sind. Die prospektive Evaluation und ggf. Einführung dieser Screeningstrategie könnte zur Vermeidung unnötiger Screening-untersuchungen und damit letztlich zu einer Entlastung der GKV führen.

Unklar ist des Weiteren, wie perspektivisch mit dem Problem der Verhaltens- bzw. Lebensstilbedingten Risikoindikatoren bzw. -faktoren umgegangen werden soll. Risikofaktoren wie Bewegungsmangel, Adipositas und Rauchen erhöhen oft das bestehende individuelle (Grund-) Risiko für bestimmte Erkrankungen. Das kann theoretisch dazu führen, dass bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren ein ähnlich hohes Risiko für eine bestimmte Erkrankung besteht wie in manchen familienanamnestisch/genetisch definierten Risikogruppen. Gleichfalls denkbar ist, dass aufgrund der erhobenen Befunde zwar ein erhöhtes Risiko besteht, der Grenzwert jedoch nicht erreicht wird, aber individuelle verhaltensbedingte Risikofaktoren eine weitere Risikoerhöhung mit sich bringen. Auch wenn verhaltensbedingte Risiken bei der risikoadaptierten Früherkennung (zunächst) nicht berücksichtigt werden, wird man sich dieses Problems zukünftig annehmen müssen. Die risikoadaptierte KFU berührt eine Reihe weiterer ethischer und rechtlicher Fragen, die an dieser Stelle nicht vertieft werden, aber gleichwohl relevant sind (z.B. Nichteinbeziehung in die Risikogruppe aufgrund nicht-informativer Familienanamnese, Recht auf Früherkennung bei Ablehnung einer genetischen Untersuchung, bzw. das Recht auf Früherkennung unter Wahrnehmung des Rechts auf Nichtwissen).

## **6. Validierte Diagnoseverfahren für eine risikoadaptierten KFU**

Üblicherweise werden diagnostische Tests durch die gemeinsame Angabe von Sensitivität und Spezifität beschrieben. Allgemein gesprochen gibt die Sensitivität den Anteil der (richtig) Test-Positiven unter allen „in Wahrheit Erkrankten“ an, die Spezifität den Anteil der (richtig) Test-Unauffälligen unter allen „in Wahrheit Gesunden“. Bei der Bewertung diagnostischer Maßnahmen zur Früherkennung sollte der Testausgang bei den „in Wahrheit Erkrankten“

spezifiziert werden. Es sollten die Möglichkeiten differenziert werden, dass das entdeckte Frühstadium im Verlauf entweder zu einer manifesten Erkrankung führen oder weiterhin unauffällig bleiben kann (vgl. Tabelle 1: Sechsfeldertafel für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, nach Raffle & Gray 2007). Nur im ersten Fall wäre eine relevante Erkrankung durch die Früherkennung verhinderbar, im zweiten würde kein Nutzen entstehen.

		„Wahrheit“		
		<i>Pathologischer Befund eines Frühstadiums, das zur klinischen Manifestation führen würde</i>	<i>Pathologischer Befund eines Frühstadiums, das im latenten Zustand verbleiben würde</i>	<i>Kein pathologischer Befund</i>
Ausgang des KFU-Test	Positiv	Richtig Positive (RP)	„Richtig“ Positive („RP“)*	Falsch Positive (FP)
	Negativ	Falsch Negative (FN)	„Falsch“ Negative („FN“)	Richtig Negative (RN)

Tabelle 1: Sechsfeldertafel für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU)

\* „Überdiagnosen“ (Positiv getestete Personen, deren Frühstadium im latenten Zustand verbleiben würde)

### 6.1. Fälschliche Übertragung von Testgüte-Schätzern – Validierung der KFU-Untersuchung in Risikogruppen notwendig

Im Zusammenhang mit einer risikoadaptierten Früherkennung ist es plausibel, dass es sich bei den früh zu erkennenden Tumorerkrankungen im Risikokollektiv um besondere Tumorsubtypen handeln kann. Dadurch könnte, je nach diagnostischem Verfahren, das zur KFU eingesetzt wird, dessen Testgüte beeinflusst werden, d. h. Sensitivität und Spezifität in der besonderen Risikogruppe anders ausfallen, als sie „üblicherweise“ für den Test angenommen werden. Beispielsweise könnte allein aufgrund morphologischer Umstände ein Tumor bei einer Risikoperson prinzipiell schwerer (oder leichter) zu diagnostizieren sein als „im Durchschnitt“ diagnostizierte Tumoren. So stellen sich erblich bedingte Mammakarzinome in der Bildgebung häufig mit gutartigen Kriterien dar und werden daher häufiger als sporadische Tumoren nicht frühzeitig erkannt. Auch können erblich bedingte Subtypen ein anderes Wachstumsmuster und /oder ein anderes Therapieansprechen aufweisen. So weisen BRCA1-assoziierte Mammakarzinome eine deutlich höhere Wachstumsrate als sporadische Mammakarzinome auf, die Einfluss auf die Intervallkarzinomrate nehmen kann. Des Weiteren scheinen sie anders auf die Standardtherapie anzusprechen als die sporadischen Mammakarzinome. Das Phänomen, dass sich Sensitivität und Spezifität in verschiedenen Personengruppen unterscheiden können, kann also bei unkritischer Übertragung von Studienergebnissen aus anderen Kollektiven zu Fehlern

bei der Abschätzung der Testgüte im Risikokollektiv führen<sup>3</sup>. Daher muss der Test zur KFU in der (Hochrisiko-)Population validiert werden, in der er auch zur Anwendung kommen soll. Die Größe und Richtung von Übertragungsfehlern kann nicht allgemein vorhergesagt werden, sondern ist u.a. abhängig von der Art der Zielerkrankung und der Funktionsweise des Tests. Im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen stellt sich das Problem besonders kompliziert dar, da nicht nur „Kranke“ und „Gesunde“, sondern theoretisch auch die Personen berücksichtigt werden müssen, deren diagnostizierbares Frühstadium zu keiner manifesten Erkrankung führen würde („Überdiagnosen“; Tabelle 2). In diesem Zusammenhang sind spezifische Kenntnisse über die besondere Prognose der Tumorerkrankung im Risikokollektiv notwendig. Aus spezifischen Untersuchungen zur Testgüte von KFU-Tests könnte sich beispielsweise ergeben, dass in Risikopopulationen andere Tests als bei der allgemeinen KFU angewendet werden sollten.

		Risikoindikator liegt vor („Risikopersonen“)			Risikoindikator liegt nicht vor („Personen ohne erhöhtes Risiko“)		
		„Wahrheit“ in Risikogruppe über das Vorliegen eines pathologischen Befundes			„Wahrheit“ bei Personen ohne erhöhtes Risiko über das Vorliegen eines pathologischen Befundes		
<b>Ausgang des KFU-Test</b>	<i>Positiv</i>	Richtig Positive (RP)	„Richtig“ Positive („RP“)*	Falsch Positive (FP)	Richtig Positive (RP)	„Richtig“ Positive („RP“)*	Falsch Positive (FP)
	<i>Negativ</i>	Falsch Negative (FN)	„Falsch“ Negative („FN“)	Richtig Negative (RN)	Falsch Negative (FN)	„Falsch“ Negative („FN“)	Richtig Negative (RN)

Tabelle 2: Zwei Sechsfeldertafeln für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU) bei Risikopersonen und Personen ohne erhöhtes Risiko. In Abhängigkeit von dem Verhältnis von Personen mit oder ohne Risikoindikator in einer Diagnosestudie variieren die Häufigkeiten der 6 Zellen (RP, „RP“, FP, FN, „FN“, RN).

\* „Überdiagnosen (Positiv getestete Personen, deren Frühstadium im latenten Zustand verbleiben würde)

Abgesehen von Überlegungen zur Testgüte bei der einmaligen Anwendung muss erwogen werden, dass Tumorsubtypen in Risikokollektiven andere Wachstumsgeschwindigkeiten und ein anderes Metastasierungsrisiko als üblich aufweisen können. Entsprechende Kenntnisse müssen bei der Anpassung adäquater Untersuchungsintervalle für eine regelmäßige Durchführung von KF-Untersuchungen berücksichtigt werden, um das Risiko sogenannter Intervalltumoren zu beschränken. Überlegungen zu angemessenen Untersuchungsintervallen sind um so notwendiger, als im Rahmen einer risikoadaptierten KFU möglicherweise jüngere Personen als üblich einbezogen werden, die im Verlauf kommender Jahrzehnte wiederholt untersucht werden

<sup>3</sup> „Spectrum-related sources of variation“, vgl. Whiting et al., Annals of Internal Medicine 2004

müssen. Zu berücksichtigen ist, dass sich das Erkrankungsrisiko einer Risikoperson im Verlauf des Lebens anders als üblich verändern könnte.

Für die Auswahl angemessener Tests für die risikoadaptierte KFU sind somit spezifische, qualitativ hochwertige Diagnosestudien im interessierenden Klientel von Risikopersonen dringend notwendig.

### *6.2. Therapierbarkeit*

Die geschilderten Überlegungen bezüglich spezifischer Eigenschaften der Zielerkrankung im Risikokollektiv auf die Testgüte von KFU müssen dahingehend erweitert werden, dass auch die Therapierbarkeit der Tumorerkrankung in der Risikogruppe gegenüber üblichen Behandlungserfolgen in der Nicht-Risikogruppe verändert sein kann. Der Nutzen einer risikoadaptierten KFU kann daher nicht allein durch Kenntnis guter Entdeckungsraten (gute Sensitivität und Spezifität) geschlussfolgert werden. Stattdessen ist es vor Einführung einer solchen Strategie notwendig, den Therapieerfolg in der Risikopopulation bzw. die umfassende Strategie der risikoadaptierten KFU im Sinne der Wirksamkeit (i.d.R. Reduzierung der durch die Zielkrankheit bedingten Mortalität), in randomisierten kontrollierten Studien zu überprüfen.

### *6.3. Einsatz besonderer Tests im kleinen Kollektiv mit erhöhter Prävalenz*

Während sich für die risikoadaptierte KFU Schwierigkeiten aufgrund ungünstiger prognostischer Eigenschaften der Tumorerkrankung und ggf. schlechterer diagnostischer Eigenschaften von KFU-Tests ergeben können, liegt der wesentliche Vorteil der Strategie in der Konzentration auf vergleichsweise kleine Kollektive mit erhöhter Prävalenz.

Aufgrund der erhöhten Prävalenz in einer Risikogruppe fällt der positive Prädiktionswert gegenüber der allgemeinen KFU grundsätzlich höher aus. In der Praxis heißt das, dass bei Anwendung eines Tests mit fester Sensitivität und Spezifität Personen seltener mit einem falsch-positiven Untersuchungsergebnis konfrontiert werden, als dies bei der allgemeinen KFU der Fall wäre. Dieser Umstand kann es erlauben, im Risikokollektiv andere diagnostische Tests als bei der allgemeinen KFU anzuwenden. Im Rahmen einer umfassend bevölkerungsbezogenen KFU muss besonders stark darauf geachtet werden, dass der Test eine ausreichend hohe Spezifität hat, um den Anteil der falsch-positiven Tests unter allen Testpositiven (1-PPV) möglichst klein zu halten: Eine zu niedrige Spezifität würde bei breitem Einsatz und geringer Krankheitshäufigkeit zu nicht tolerierbaren Quoten falsch-positiver Befunde führen. Diese Optimierung der Spezifität geht in der Regel mit einem Verlust der Sensitivität einher. Der erhöhte PPV, zusammen mit dem beschränkten Aufwand der KFU in einem vergleichsweise kleinen Kollektiv, eröffnet Möglichkeiten zur Anwendung zwar weniger spezifischer, aber sensitiverer Tests. Hierfür könnten auch mehrere diagnostische Verfahren parallel angewandt werden (**additives Verfahren**). Zur Abklärung positiver Befunde einer besonders sensitiven Teststrategie wäre ggf. die Durchführung spezifischer Bestätigungstests zu rechtfertigen, die für die allgemeine KFU aufgrund der hohen Fallzahlen zu aufwändig und für die Betroffenen zu belastend wäre.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Fokussierung auf ein besonderes Spektrum von Risikopersonen zu Effekten bezüglich der Testgüte und der Therapierbarkeit der Zielerkrankung führen kann, die gemeinsam den potenziellen Nutzen der risikoadaptierten Früherkennung bestimmen.

Mögliche Aspekte bei Betrachtung von Risikokollektiven betreffen:

- 1.) die spezifische Testgüte der KFU (gegenüber Testgüte im Normalkollektiv) ,
- 2.) die veränderten prognostischen Eigenschaften der Zielerkrankung, einschließlich der Wachstumsgeschwindigkeit (Anpassung besonderer Untersuchungsintervalle),
- 3.) die potenzielle Optimierbarkeit der Teststrategie durch verbesserte Randbedingungen (Prävalenz, kleiner Umfang des Zielkollektivs) mittels Kombination sensitiver Verfahren mit spezifischen Bestätigungstests,
- 4.) die differenzielle Wirksamkeit verfügbarer Therapien in verschiedenen Patientengruppen.

Die beschriebenen Einflüsse machen die Durchführung spezifischer Studien zur umfassenden Evaluation des Nutzens risikoadaptierter KFU unabdingbar, da die Ergebnisse aus Studien in unselektierten Kollektiven auf die interessierende Risikogruppe nicht übertragbar sind.

## **7. Vorteile und Nachteile einer risikoadaptierten KFU gegenüber einer allgemeinen KFU**

Wie jede KFU hat auch die risikoadaptierte KFU potentielle Vor- und Nachteile. Dabei unterscheiden sich die Risiken durch die Früherkennungsuntersuchungen, die durch die Zuordnung zu einer Hochrisikogruppe erfolgen, nicht grundsätzlich von denen der allgemeinen KFU. Zu diesen Risiken gehören neben den Risiken des Testverfahrens selbst eine potentiell längere Morbiditätsphase mit unveränderlicher Prognose, Überdiagnostik und -behandlung fraglicher Befunde, Kostenzunahme und die fälschliche Vermittlung von Sicherheit für Teilnehmer mit falsch-negativen Befunden. Allerdings ist zu beachten, dass sich aufgrund der höheren Prävalenz der Zielkrankheit in der Hochrisikogruppe die prädiktiven Werte erhöhen. Auch durch engmaschigere Untersuchungsintervalle und eventuell zusätzlich herangezogene Früherkennungsuntersuchungen können sich Differenzen zur allgemeinen KFU ergeben. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Tumoren im Hochrisikokollektiv ggf. eine andere Tumorbiologie aufweisen können, z.B. in dem die in diesem Kollektiv entstandenen Karzinome eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit und ein anderes Metastasierungspotential aufweisen können.

Zusätzliche Chancen, aber auch Risiken ergeben sich durch den **Filterungsprozess**, mit dem die Personen mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten einer bestimmten Krebsart, dem Hochrisikokollektiv zugeordnet werden sollen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass – auch bei auf den ersten Blick einfach zu erhebenden Angaben zu eigenen bzw. in der Familie aufgetretenen Erkrankungsfällen – falsch-positive bzw. negative Antworten möglich sind, die zu einer fehlerhaften Einstufung führen können. So kommt z.B. ein systematischer Review zu Erhebung und Nutzung der Krebsfamilienanamnese zu dem Ergebnis, dass die Spezifität (d.h. korrekte Angaben zum Nichtauftreten von Krebsfällen in der Familie) über alle untersuchten Krebsarten recht hoch ist (91-99%, je nach Krebsart), die Sensitivität dagegen deutlich größere Variabilität zeigt (z.B. Brustkrebs 58-90%, Kolonkarzinom 57-90%)<sup>3</sup>.

#### Chancen:

- 1) Die Konzentration der Früherkennungsuntersuchungen auf Risikopopulationen kann den Bedarf für die allgemeinen KFU reduzieren
- 2) Durch die Anreicherung der Risikopopulation mit Personen, die die Krankheit – ohne Intervention – auch tatsächlich entwickeln (Prävalenzanreicherung) wird eine Erhöhung des Anteils richtig positiver Testergebnisse erreicht.
- 3) Durch eine Risikostratifizierung der Früherkennung kann möglicherweise die informierte Teilnahmebereitschaft der Betroffenen verbessert werden.
- 4) Die Zuordnung zu einer Hochrisikogruppe kann zu einem gesteigerten Bewusstsein für die Bedeutung der Primärprävention und einer "gesunden" Lebensführung führen

#### Risiken:

- 1) Falsche Zuordnung zu Hochrisikogruppe ("falsch-positiv")
- 2) Falsche Zuordnung zur "normaler Gruppe" ("falsch-negativ")
- 3) psychische Belastung durch Zuordnung zu einer Hochrisikogruppe
- 4) "Stigmatisierung" durch Zuordnung zu einer Hochrisikogruppe

Die Einstufung einer gesunden Person als Angehöriger einer Hochrisikogruppe kann nicht unerhebliche Belastungen nach sich ziehen. Neben einer ggf. damit einhergehenden psychischen

---

<sup>3</sup> Evidence report7Technology Assessment No. 159, Collection and Use of Cancer family History in primary care,

(und ggf. physischen Belastung) können insbesondere auch soziale und gesellschaftliche Nachteile damit verbunden sein, z.B. in Bezug auf den Abschluss von hohen Lebensversicherungen.

## **8. Zusammenfassung**

Seit der Einführung verschiedener Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bzw. -programme in den westlichen Industriestaaten in den 60iger und 70iger Jahren haben Weiterentwicklungen sowohl auf methodischer Ebene, z.B. Verbesserung der Diagnosesicherheit durch neue Untersuchungsmethoden aber auch durch methodische Berücksichtigung von lead-time-bias, Überdiagnostik und Übertherapie etc. sowie auf konzeptioneller Ebene, z.B. Identifikation neuer Risikoindikatoren stattgefunden. Insbesondere die Identifikation genetischer Risikoindikatoren und die Etablierung geeigneter molekulargenetischer Testverfahren zur Identifizierung von Risikopersonen eröffnen die Möglichkeit risiko-adaptierter KFU. Die Fokussierung auf Risikogruppen bietet das Potential, effizientere und nebenwirkungsärmere KFU-Programme zu etablieren. Voraussetzung ist, dass der gesamte Prozess von der Erfassung des Risikoindikators bis hin zum Nachweis der Mortalitätsreduktion evaluiert ist.

Im Einzelnen ist für eine risiko-adaptierte KFU zu fordern:

1. dass die Morbidität und Mortalität der Erkrankung in der Zielpopulation mit einer *bekannt* und *hohen Wahrscheinlichkeit* auftritt,
2. dass ein *Risikoprofil* eindeutig *definiert*, zuverlässig und unter *akzeptablem* Aufwand zu *erheben* ist (Filtertest i.d.R. Zweisrittverfahren: 1. anamnestiche Informationen=Eintrittspforte, 2. genetischer Test),
3. dass die Zielpopulation durch das *Risikoprofil* eindeutig *identifiziert* und klassifiziert werden kann und ein „normengeberisch konsentierter Schwellenwert“ für die Durchführung spezifischer Früherkennungsmaßnahmen existiert
4. dass die Risiko-Klassifizierung nicht zu gesellschaftlichen oder sozialrechtlichen Nachteilen führt,
5. dass zuverlässige *Diagnoseverfahren* vorliegen, die im Risikokollektiv validiert sind (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, spezifischer Phänotyp der Zielerkrankung im Risikokollektiv)

6. dass durch die Vorverlagerung der Diagnose eine *verbesserte Prognose*, insb. eine geringere Sterblichkeitsrate an der Zielerkrankung im Risikokollektiv (e.g. Tumorbiologie) erzielt werden kann,
7. dass die potentiellen *Nachteile*, insb. falsch positive Befunde und Überdiagnosen im Risikokollektiv bekannt sind und in einem akzeptablen Verhältnis zur Mortalitätsreduktion stehen,
8. eine angemessene *nicht direktive Beratung*, die den betreffenden Personen eine *informierte Entscheidung* für oder gegen eine Teilnahme an der KFU erlaubt (Zweistufige Aufklärung).

## **9. Ausblick und Umsetzungsempfehlungen**

Die risikoadaptierte KFU beinhaltet Vorteile und Chancen, aber auch mögliche Nachteile und Risiken. Das vorliegende Papier bietet daher einen konzeptionellen und methodischen Rahmen für die Entwicklung und Validierung bevölkerungsbezogener Maßnahmen der risikoadaptierten KFU. Dabei soll ein Problembewusstsein für die bestehenden Limitationen sowie die fachlichen Anforderungen an die risikoadaptierte Krebsfrüherkennung geschaffen und eine vorschnelle und unkritische Ausweitung von wissenschaftlich nicht hinreichend validierten Maßnahmen der risikoadaptierte Krebsfrüherkennung vermieden werden.

Das Papier richtet sich an die medizinisch-wissenschaftliche Fachwelt, insbesondere an Autoren und Herausgeber von Leitlinien (AWMF), wissenschaftliche Meinungsbildner, Institutionen und Gremien der Selbstverwaltung, die für den Leistungskatalog sowie für die fachliche Bewertung und inhaltliche Ausgestaltung der Krebsfrüherkennung zuständig sind (z. B. G-BA) sowie Entwickler von genetischen Tests oder anderen Instrumenten, die für eine risikoadaptierte KFU genutzt werden können (z.B. aus Industrie und Wissenschaft). Um die o.g. Zielgruppen zu erreichen, wird empfohlen, das Papier in einer angemessenen Weise zu publizieren, z. B. im Deutschen Ärzteblatt, aber auch international (z. B. BMJ oder Lancet).

Die hier dargelegten Aspekte, die bei einer risikoadaptierten Früherkennung zu berücksichtigen sind, sind bisher vorwiegend theoretischer Natur. Die Arbeitsgruppe empfiehlt daher eine Intensivierung der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der risikoadaptierten KFU. Angesichts des enormen Aufwands zur Entwicklung und evidenzbasierten Validierung risikoadaptierter KFU-Maßnahmen sollten die verfügbaren Forschungs- und Entwicklungsressourcen gebündelt werden, z. B. im Rahmen gemeinsamer europäischer Projekte. Dies schließt auch die gemeinsame Entwicklung europäischer bzw. internationaler Standards für die Entwicklung und

Validierung von risikoadaptierten KFU-Maßnahmen ein. Das vorliegende Papier könnte einen wichtigen deutschen Beitrag für eine solche europäische Zusammenarbeit bieten. Es sollte daher geprüft werden, ob das Thema als deutscher Beitrag in die "European Partnership for Action Against Cancer" (z. B. Work Package 6 "screening and early detection") eingebracht werden kann. Vorstellbar wäre z. B. ein Workshop mit europäischen Krebsfrüherkennungsexperten.

Neben der konkreten Anwendung und Validierung der hier aufgeführten Kriterien an spezifischen Tumorentitäten sollte auch die Diskussion über die damit verbundenen gesellschaftspolitischen und ethischen Aspekte vorangebracht werden. Dazu gehören beispielsweise die Fragen, wer auf welcher Grundlage einen Grenzwert definiert, wie mit moderatem Risiko und Risikoerhöhung durch Lebensstil umgegangen wird, welche gesundheitlichen Folgen mit einer Zuordnung zu einer Risikogruppe verbunden sind und welche ökonomischen Auswirkungen damit einhergehen. Dies bedarf einer gesamtgesellschaftlichen Diskussion und multidisziplinären Herangehensweise.

## **Anlage, Bestandteil der Umsetzungsempfehlungen**

### **II. Synopsis zur Beurteilung risikoadaptierter (Krebs-) Früherkennungsmaßnahmen**

#### **Präambel**

Das Konzept der risikoadaptierten Früherkennung konzentriert sich auf Risikofaktoren, die nicht durch das persönliche Verhalten bzw. den Lebensstil bedingt oder beeinflussbar sind, da in diesem Fall vorrangig primärpräventive Maßnahmen ausgeschöpft werden sollten.

Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Lebensstil- und umweltbedingte Risikofaktoren mit anlagebedingten Risikofaktoren interagieren können und somit zum Gesamtrisiko beitragen. Umgekehrt kann der Lebensstil auch protektiv wirken und anlagebedingte Risikofaktoren zumindest teilweise kompensieren.

Die risikoadaptierte Früherkennung basiert auf der Identifikation von Risikogruppen. Hierbei ist die Festlegung von Schwellenwerten sowohl für den Nachweis des Risikofaktors sowie sich daraus ergebender Früherkennungsstrategien problematisch. Diese müssen normengeberisch (z.B. durch den G-BA) konsentiert und transparent erfolgen.

#### **Struktur**

Nachfolgend wird das Konzept der risikoadaptierten Früherkennung an Hand der seit Wilson & Jungner üblichen **vier Bereiche Krankheit, Test, Therapie und Screeningprogramm** strukturiert. Neu ist dabei die Einführung eines "Filtertestes" zur Einstufung in eine Risikogruppe, die den eigentlichen Früherkennungsuntersuchungen vorgeschaltet ist. Bezüglich der Risikoadaptierung der Früherkennungsuntersuchungen gibt es vier Möglichkeiten.

1. Die "Allgemeine Früherkennung" für Zielkrankheit ist schon regelhaft im Leistungskatalog etabliert. Geprüft wird lediglich die "Ausweitung" auf Hochrisikogruppen, die von der allgemeinen Früherkennung nicht erfasst werden (z.B. Vorverlagerung der Altersgrenze beim familiären Darmkrebs- und Brustkrebs-Screening).

2. Eine weitere Differenzierung kann darin bestehen, dass in der Hochrisikogruppe neben der "allgemeinen Früherkennungsuntersuchung" ggf. weitere bzw. andere Untersuchungstechniken zum Einsatz kommen und/oder das Screeningintervall modifiziert wird (z.B. multimodale Früherkennung beim familiären Brustkrebs, Verkürzung des Screeningintervalls beim familiären Darmkrebs)

3. Sofern keine "allgemeine Früherkennung" im Leistungskatalog etabliert ist, ist zu prüfen, ob eine spezifische risikoadaptierte Früherkennung bei bestimmten Risikogruppen sinnvoll ist.

4. Je nachdem wie stark das heutige "Durchschnittsrisiko" in der Gesamtbevölkerung von der Erkrankungswahrscheinlichkeit der Hochrisikopersonen bestimmt ist, kann es bei Einführung einer risikoadaptierten Früherkennung sinnvoll sein, die Früherkennungsmaßnahmen für die übrige Bevölkerung nicht mehr anzubieten. Dies begründet sich darin, dass die wesentliche Krankheitslast im Rahmen der risikoadaptierten Früherkennung adressiert wird und eine allgemeine Früherkennungsmaßnahme aufgrund der extrem niedrigen Inzidenz mit einem veränderten Nutzen-Schadenspotential dagegen nicht mehr sinnvoll wäre.

Im Folgenden wird auf die *spezifischen Kriterien* für die Beurteilung einer risikoadaptierten Früherkennung eingegangen, die zum Teil identisch sind bzw. Überschneidungen mit der allgemeinen Früherkennung aufweisen.

#### **Krankheit im Risikokollektiv:**

- **Risikoindikatoren:** Es gibt ein eindeutig definiertes Risikoprofil (Risikoindikatoren und das durch sie prädizierte Erkrankungsrisiko). Sofern mehrere Risikoindikatoren berücksichtigt werden, sind deren Interaktionen bekannt und quantifizierbar.
- **Häufigkeit:** Die Häufigkeit (d.h. die Penetranz und die altersspezifischen Inzidenzen/Prävalenzen) der Zielerkrankung in Abhängigkeit von den Risikoindikatoren ist im definierten Risikokollektiv bekannt. Für die oben dargestellten Möglichkeiten 1. und 2. müssen darüber hinaus auch die Prävalenzen des Risikoindikatoren und Erkrankungsrisiken in der Allgemeinbevölkerung bekannt sein.
- **Klinischer Krankheitsverlauf:** Der natürliche Verlauf der Erkrankung innerhalb des Risikokollektivs und der Gesamtbevölkerung sind bekannt. Insbesondere ist ein eventueller Unterschied in Bezug auf die Diagnostizierbarkeit, die Prognose und den Verlauf der Erkrankung zwischen diesen Kollektiven untersucht und quantifizierbar (z.B. Richtung und Größe eines *Spektrumbias* in Bezug auf die diagnostische Validität der Früherkennungsuntersuchung/des Tests zum Nachweis von Vorstufen oder frühen Stadien der Erkrankung und/oder in Bezug auf die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen).

### **Test auf ein erhöhtes Risiko:**

Hier kommt in der Regel ein *zweistufiger* Filtertest zum Einsatz, bei dem zunächst auf Grund klinisch-anamnestischer Daten der Hinweis auf eine familiäre/genetische Belastung erfolgt. Zusätzlich kann in einem zweiten Schritt eine genetische Untersuchung indiziert sein. Für beide Stufen sollten Einschlusskriterien, d.h. Schwellenwerte im Rahmen eines transparenten und normengeberisch konsentierten Prozesses definiert sein.

**Klinische Einschlusskriterien:** Die Diskriminierungsstärke klinischer und anamnestischer Kriterien hinsichtlich des Auftretens der Zielerkrankung ist bekannt.

Sofern bisher keine Risikogene bekannt und/oder in der Routine nachweisbar sind, ist zumindest das statistische Erkrankungsrisiko in Bezug auf das Vorliegen der klinischen Einschlusskriterien in Kohortenuntersuchungen in vergleichbaren Populationen evaluiert worden.

Sofern ein genetischer Test zur Verfügung steht, ist bekannt, wie wahrscheinlich der Nachweis einer genetischen Veränderung bei Vorliegen der klinischen und anamnestischen Einschlusskriterien ist (=PPV und NPV des Vorliegens der klinischen Einschlusskriterien in Bezug auf die Mutationserwartungswahrscheinlichkeit).

- **Genetische Testung auf das Vorliegen eines erhöhten Risikos:** Die Testung auf genetische Risikofaktoren, die zur Einstufung in das Risikokollektiv führen, ist objektiv, valide und reliabel (Gütekriterien). Insbesondere müssen Sensitivität und Spezifität des genetischen Testes bekannt sein. Des Weiteren sollte das Mutationsspektrum bekannt sein und die gefundenen Mutationen müssen pathogenetisch, insbesondere in Bezug auf das durch die einzelnen Mutationen verursachte Risiko für die Erkrankung einzuordnen sein. Darüber hinaus muss die Penetranz der Erkrankung bei positivem Testergebnis bekannt und hoch sein (=klinische Validität).
- **Belastungen durch den Test:** Der oder die Tests sind für die Zielpopulation akzeptabel, da wenig eingreifend und belastend.
- Der **Kostenaufwand** für den Test ist akzeptabel
- **Schwellenwert:** Der Schwellenwert für die Einstufung in eine Risikogruppe mit der Konsequenz des Angebots präventiver Maßnahmen ist eindeutig bestimmbar, transparent, normengeberisch konsentiert und ethisch akzeptabel.
- **Zeitpunkt der Testdurchführung:** Es gibt einen wissenschaftlich begründeten Alterskorridor, in dem der Filterungstest durchgeführt werden sollte.

- **Mitwirkung:** Falls dies für den Filterungstest erforderlich ist (z.B. Gentest), ist die aktive Mitwirkung der Versicherten erforderlich.

#### **Diagnostische Verfahren für eine risikoadaptierte Früherkennung:**

- **Diagnostische Testverfahren:** Diese müssen objektiv, valide und reliabel sein. Insbesondere müssen Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV sämtlicher Testverfahren auch im Risikokollektiv validiert und bekannt sein und zu einer Vorverlagerung des Diagnosezeitpunkts führen. Dabei muss ein möglicher Spektrumbias ausgeschlossen werden (klinischer Nutzen).
- **Potentielle Nachteile:** Die potentiellen Nachteile der diagnostischen Verfahren (z.B. Belastung der Probanden durch den Test, falsch-positive Befunde, Überdiagnostik) sind bekannt und quantifizierbar.
- **Prognose:** Die Vorverlagerung der Diagnosestellung führt auch im Risikokollektiv zur Mortalitätsreduktion an der Zielerkrankung Sofern diese Daten noch nicht vorliegen, sind zumindest Maßnahmen zur Erfassung der Mortalitätsreduktion getroffen, i.e. Ergebnisorientierte begleitende Dokumentation und Qualitätskontrolle.

#### **Therapie:**

- Es existieren bewährte und etablierte Therapieverfahren für die Zielerkrankung.
- Deren Wirksamkeit ist auch im Risikokollektiv nachgewiesen (Ausschluss Spektrumbias bezüglich der Therapierbarkeit). Alternativ stehen andere wirksame Therapieverfahren zur Verfügung.

Neben den o.g. Kriterien gibt es *allgemeine* Voraussetzungen, die im Zusammenhang mit der Ein- bzw. Durchführung von (risikoadaptierten) Früherkennungsprogrammen erfüllt sein sollten und die im Folgenden skizziert werden.

**Voraussetzungen für ein bevölkerungsbezogenes risikoadaptiertes Screeningprogramm:**

- **Vermeidung sozialer und gesellschaftlicher Nachteile:** Die Einstufung in ein Risikokollektiv führt nicht zu inakzeptablen gesellschaftlichen oder sozialen Nachteilen (entsprechend Gendiagnostikgesetz).
- **Auswirkungen auf das Normalkollektiv:** Die Auswirkungen eines risikoadaptierten Früherkennungsprogramms auf bestehende oder potentielle Screeningaktivitäten in der "Normalrisikogruppe" werden geprüft.
- **Nutzen/Schadenanalyse:** Es ist auf Grundlage einer fundierten Nutzen/Schadensanalyse sichergestellt, dass die potentiellen Vorteile der risikoadaptierten Früherkennung die potentiellen Nachteile überwiegen.
- **Qualitätssicherung/Evaluation:** Die Ausprägung potentiell negativer und positiver Folgen der risikoadaptierten Früherkennung wird für Subpopulationen mit unterschiedlich hohem Risiko an Hand geeigneter Parameter im laufenden Screeningprogramm kontinuierlich erhoben und bewertet.
- **Aufklärung:** Vor der Durchführung des oder der Tests, die zur Einstufung in ein Risikokollektiv führen können, werden potentielle Teilnehmer nicht-direktiv über alle daraus resultierenden potentiellen Vor- und Nachteile informiert und müssen im Falle einer eventuell folgenden gendiagnostischen Untersuchung nach einer angemessenen Bedenkzeit ihr schriftliches Einverständnis geben (entsprechend Gendiagnostikgesetz).
- **Kosten:** Die Kosten eines risikoadaptierten Früherkennungsprogramms sind bekannt und stehen in einem vertretbarem Verhältnis zu den gesamten Aufwendung für die spezifische Zielerkrankung sowie den Kosten der gesundheitlichen Versorgung insgesamt