

POSITIONSPAPIER

Humangenetik als Schlüssel zur Prävention

Wirksame Prävention setzt voraus, dass das individuelle Erkrankungsrisiko bekannt ist, bevor eine Krankheit ausbricht. Genau hier liegt der spezifische Beitrag der **Humangenetik**: Sie **macht Krankheitsrisiken sichtbar** - oft Jahre oder Jahrzehnte vor den ersten Symptomen, auch bevor messbare Biomarker einen beginnenden Krankheitsprozess anzeigen. Aus einer reagierenden wird so eine **vorausschauende Medizin**, das ärztliche Handeln wird am individuellen Risiko ausgerichtet.

Der genetische Beitrag zur Prävention erstreckt sich über die gesamte Lebensspanne. Er beginnt bei der Geburt: Das Neugeborenencreening entdeckt behandelbare genetische Erkrankungen, bevor bleibende Schäden entstehen. Im weiteren Leben erlaubt die Feststellung einer hochpenetranten Genvariante - etwa bei erblichen Tumorerkrankungen oder bei der familiären Hypercholesterinämie - eine gezielte, evidenzbasierte Vorsorge lange vor den ersten Symptomen; über das Kaskadenscreening profitieren Familienmitglieder von der Möglichkeit einer gezielten Testung auf Anlageträgerschaft. Für die häufigen Volkskrankheiten schließlich bündeln polygene Risikoscores das individuelle, durch viele genetische Varianten bestimmte Risiko zu einer Risikoabschätzung, die sich grundsätzlich auf die gesamte Bevölkerung anwenden lässt. So entsteht ein durchgängiges Instrumentarium der risikoadaptierten Früherkennung - von der Geburt bis ins Erwachsenenalter. Über die Bestimmung von Krankheitsrisiken hinaus verbessert über alle Lebensphasen hinweg die Pharmakogenetik die Arzneimitteltherapie, indem sie aus dem Erbgut ableitet, wie ein Mensch auf Medikamente anspricht.

Neugeborenencreening: behandeln, bevor Symptome auftreten

Das Neugeborenencreening ist die wohl erfolgreichste präventive Reihenuntersuchung überhaupt. Mit der spinalen Muskelatrophie (SMA, seit 2021) und den schweren kombinierten Immundefekten (SCID, seit 2019) sind genetische Erkrankungen aufgenommen worden, bei denen ein Therapiebeginn vor dem Auftreten von Symptomen über Leben und Tod entscheidet. Eine schwere SMA verläuft unbehandelt häufig in den ersten Lebensjahren tödlich; eine frühzeitig eingeleitete Therapie kann den Krankheitsverlauf grundlegend verändern.¹ Dasselbe Prinzip - Behandlung vor Symptombeginn - gilt für zahlreiche weitere im Screening erfasste angeborene Stoffwechsel- und genetische Erkrankungen. Mit den neuen Sequenziertechnologien eröffnet sich die Perspektive eines genomischen Neugeborenencreenings, das künftig deutlich mehr behandelbare Erkrankungen früh erfassen könnte; entsprechende Pilotprogramme laufen bereits international.

Seltene Erkrankungen: das Ende der diagnostischen Odyssee

In Deutschland leben rund 4 Millionen Menschen mit einer der 6.000 bis 8.000 bekannten seltenen Erkrankungen; etwa 80 % davon sind genetisch bedingt oder mitbedingt, und die

¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Kinder-Richtlinie: Neugeborenencreening auf SMA (2021) und schwere kombinierte Immundefekte/SCID (2019).

Mehrzahl wird bereits im Kindesalter symptomatisch.² Bis zur richtigen Diagnose vergehen heute im Schnitt immer noch rund fünf Jahre. Eine frühe, präzise genetische Diagnostik verkürzt diese Odyssee, ermöglicht gezielte Therapien und beugt vermeidbaren Organschäden und Folgekomplikationen vor.

Familiäre Hypercholesterinämie: häufig, behandelbar, und oft übersehen

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer Prävalenz von etwa 1:250 die häufigste monogen vererbte Stoffwechselerkrankung; allein in Deutschland sind mehrere hunderttausend Menschen betroffen. Eine pathogene Variante - meist im LDL-Rezeptor-Gen - führt von Geburt an zu stark erhöhten LDL-Cholesterinwerten und damit zu vorzeitiger Atherosklerose und frühen Herzinfarkten. Wird die FH im Kindesalter erkannt und konsequent lipidsenkend behandelt, lässt sich das kardiovaskuläre Risiko weitgehend normalisieren. In Deutschland wird sie jedoch meist zu spät diagnostiziert, häufig erst nach einem ersten Herzinfarkt in jungem Alter.³

Erbliche Tumorerkrankungen: Risiko erkennen, Krebs verhindern

Etwa 5 bis 10 % aller Brustkrebserkrankungen sind erblich bedingt (Prävalenz ca. 1:400). Trägerinnen einer pathogenen Variante in *BRCA1* oder *BRCA2* haben ein Lebenszeitrisko für Brustkrebs von 72 % bzw. 69 % und für Eierstockkrebs von 44 % bzw. 17 %. Der Nachweis einer solchen Variante ermöglicht eine intensiviertere Früherkennung bereits ab dem 25. Lebensjahr sowie - nach individueller Beratung - risikoreduzierende Operationen.⁴ Das Lynch-Syndrom ist die häufigste erbliche Darmkrebserkrankung (Prävalenz ca. 1:300) und für rund 2 bis 3 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich; in Deutschland sind schätzungsweise 300.000 Menschen betroffen. Eine regelmäßige Koloskopie ab dem 25. Lebensjahr senkt Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko erheblich - ein Musterbeispiel dafür, wie eine genetische Diagnose unmittelbar in eine lebensrettende Vorsorge übersetzt wird.⁵ Auch über diese Beispiele hinaus geht man bei zahlreichen Tumorerkrankungen von durchschnittlich 5 bis 10 % erblich bedingten Fällen aus; für sie werden zunehmend risikoadaptierte Früherkennungsprogramme entwickelt. Eine frühzeitige Identifizierung von Anlageträgerinnen und Anlageträgern erblicher Tumorerkrankungen ist auch deshalb wichtig, da ein erbliches Tumorsyndrom nicht nur ein Organ betrifft, sondern auch das Risiko für Tumoren in anderen Organen erhöht, was in spezifischen Früherkennungsprogrammen berücksichtigt wird.

Polygene Risikoscores: Prävention der Volkskrankheiten

Die genetische Disposition zu Volkskrankheiten wie koronare Herzkrankheit (KHK) und Diabetes, aber auch zu den häufigen „nicht-erblichen“ Tumoren beruht auf dem Zusammenspiel vieler genetischer Varianten. Polygene Risikoscores (PRS) fassen diese Varianten zu einer individuellen Risikoabschätzung zusammen. Durch Integration von PRS in etablierte klinische Risikomodelle lässt sich deren Aussagekraft verbessern; hier ist die Implementierung in die klinische Praxis derzeit am weitesten fortgeschritten.⁶ So zeigte sich für die KHK, dass die Einbeziehung des PRS in einer klinischen Borderline-Risikogruppe bei 23 % der Personen (1.154

²Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Seltene Erkrankungen, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen>; Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR), Gesundheitsforschung – Seltene Erkrankungen, <https://www.gesundheitsforschung-bmftr.de/de/seltene-erkrankungen-9432.php>

³Schlieben et al., *Results from the VRONI study: Genetic findings in a screening programme for familial hypercholesterolaemia in 25,000 Bavarian children*. Eur Heart J, im Druck; VRONI-Studie, <https://www.myvrni.de/>

⁴Kuchenbaecker KB et al., *Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. JAMA 2017;317:2402–2416; Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs; S3-Leitlinie Mammakarzinom.

⁵S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; ESGE-Leitlinie zum endoskopischen Management des Lynch-Syndroms.

⁶Schumacher J et al., *Polygene Risiko-Scores in der klinischen Anwendung*. Dtsch Arztebl Int, im Druck.

von 4.817) ein klinisch relevant höheres Risiko aufdeckte, das die Initiierung einer Statin-Therapie begründet hätte.⁷ Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie kommt zu einer positiven Bewertung des klinischen Nutzens und empfiehlt die Einbeziehung von polygenen Risiko-Scores in die Risikokalkulation für eine zukünftige KHK.⁸ Dies ist ein erster Schritt zu einer breiten Einbeziehung von PRS in die präventive Medizin auf Bevölkerungsebene. Für den Brustkrebs wurde in der kürzlich publizierten WISDOM-Studie aus den USA (21.631 Teilnehmerinnen) die Machbarkeit einer risikoadaptierten Früherkennung im großen Maßstab untersucht.⁹ Die Integration des PRS in klinische Risikomodelle führte zu veränderten Screening-Empfehlungen bei 14 % der Frauen im Alter von 40-49 Jahren und bei 10 % der Frauen im Alter von 50-74 Jahren. Ähnlich überzeugende Ergebnisse zeigen sich für den Prostatakrebs in der britischen BARCODE1-Studie.¹⁰

In einer alternden Gesellschaft werden die chronischen Volkskrankheiten zum größten Kostentreiber im Gesundheitswesen; ihre Vermeidung durch frühzeitige Prävention setzt die zuverlässige Identifizierung von Risikogruppen voraus, hierbei wird die Genetik eine zentrale Rolle spielen.

Pharmakogenetik: sichere und wirksame Arzneimitteltherapie

Nicht jede genetische Information dient der Krankheitsvorhersage – manche bestimmt, wie ein Mensch auf Medikamente reagiert. Varianten in Genen des Arzneimittelstoffwechsels beeinflussen Wirksamkeit und Verträglichkeit zahlreicher gängiger Wirkstoffe. In der europäischen PREPARE-Studie trug die große Mehrheit der Teilnehmenden (rund 94 %) mindestens eine handlungsrelevante pharmakogenetische Variante; eine Verordnung unter Einbeziehung der genetischen Information senkte klinisch relevante Nebenwirkungen um etwa 30 %.¹¹ Das pharmakogenetische Profil lässt sich als pharmakogenetischer Pass hinterlegen - eine einmal erstellte, lebenslang nutzbare Information, die bei jeder künftigen Verordnung die sichere und wirksame Dosierung unterstützt.

Der Familienvorteil: ein Befund, viele geschützte Angehörige

Eine genetische Diagnose endet nie bei einer einzelnen Person. Wird eine ursächliche Variante gefunden, können Verwandte gezielt getestet werden (Kaskadenscreening). Gesunde Anlageträger lassen sich so erkennen und in Vorsorgeprogramme aufnehmen, lange bevor eine Erkrankung entsteht. Kein anderer Bereich der Medizin erreicht mit einer einzigen Untersuchung einen vergleichbaren präventiven Hebel - und entsprechend günstige Kosten-Nutzen-Relationen.

Gesundheitspolitische Schlussfolgerungen

GfH und BVDH sehen in der Humangenetik eine tragende Säule einer modernen Präventionsstrategie und plädieren dafür, die strukturellen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Umsetzung zu schaffen:

- Verankerung der humangenetischen Risikoabklärung in Vorsorge- und Versorgungspfaden, einschließlich strukturierter Behandlungsprogramme.
- Sachgerechte Vergütung genetischer Diagnostik und ärztlicher Beratung, damit etablierte Leistungen flächendeckend verfügbar bleiben.
- Auf- und Ausbau evidenzbasierter Screeningprogramme – etwa eines Screenings auf familiäre Hypercholesterinämie im Kindesalter.

⁷Marston NA et al., *Predictive utility of a coronary artery disease polygenic risk score in primary prevention*. JAMA Cardiol 2023;8:130–137.

⁸Schunkert H et al., *Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease*, Eur Heart J 2025;46(15):1372–1383 (ESC Clinical Consensus Statement).

⁹Fergus KB et al., *Integrating breast cancer polygenic risk scores at scale in the WISDOM Study: a national randomized personalized screening trial*. Genome Med 2025;17:97.

¹⁰McHugh JK et al., *Assessment of a polygenic risk score in screening for prostate cancer*. N Engl J Med 2025;392:1406–1417.

¹¹Swen JJ et al., *A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions (PREPARE-Studie)*. The Lancet 2023;401:347–356.

- Investition in qualifizierte humangenetische Beratungskapazität als Voraussetzung für verantwortungsvolle Anwendung und informierte Entscheidungen.
- Aufbau einer leistungsfähigen Daten- und Qualitätsinfrastruktur, um polygene Risikoscores wissenschaftlich abgesichert in die Versorgung zu überführen.
- Gleichberechtigter Zugang zu genetischer Prävention - unabhängig von Region, Bildung und sozialem Status.

Prävention setzt Wissen über individuelle Risiken voraus. Die Humangenetik liefert dieses Wissen bereits heute – belastbar, leitliniengestützt und mit unmittelbarem Nutzen für Patientinnen, Patienten und ihre Familien. Die GfH und der BVDH stehen als fachliche Partner bereit, diesen Beitrag gemeinsam mit Politik und Selbstverwaltung weiter auszubauen.