

Ethische Überlegungen zur Disease Interception

Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler

Krankheiten erkennen, behandeln und heilen, bevor der Betroffene überhaupt Symptome entwickelt – das klingt nach einem vielversprechenden Konzept. Disease Interception ist der Begriff, der dafür zunehmend verwendet wird. Welche Vision steht dahinter? In welchen Situationen lässt sich die Einnahme von Medikamenten mit möglichen Nebenwirkungen ohne Krankheitssymptome rechtfertigen? Welche Implikationen hat das für unseren Krankheitsbegriff und für die „symptomlosen Kranken“? Dieser Beitrag beginnt mit einer Begriffsbestimmung und Abgrenzung gegenüber anderen Möglichkeiten der Risikoreduktion und Prävention von Krankheiten. Er diskutiert die ethischen Implikationen für den Krankheitsbegriff und entwickelt ethische Bewertungskriterien für die Beurteilung von Disease Interception-Interventionen.

Was ist mit Disease Interception gemeint?

Der Begriff „Interception“ kann am besten mit „Eingreifen oder Abfangen“ übersetzt werden. Bislang wird der Begriff im American Football verwendet, wenn ein Pass vom gegnerischen Team abgefangen wird; oder in der Telekommunikation, wenn Telefonate abgehört und Nachrichten abgefangen werden.

In der medizinischen Literatur ist der Begriff jung und findet bislang noch wenig Verbreitung: Eine Recherche in der PubMed-Datenbank ergibt nur sieben Publikationen, die den Begriff im Titel verwenden – davon drei mit Autoren der Firma Janssen [1-7]. Verwendet wird das Konzept im medizinischen Bereich vor allem bei chronischen, degenerativen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz und der Behandlung der Vorstufen von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Bei diesen degenerativen Erkrankungen scheint es ein therapeutisches Fenster in einem frühen Stadium zu geben, in dem eine Behandlung die unwiederbringlichen Folgen der Zerstörung von Gelenken (Rheumatoide Arthritis) oder Nervenzellen (Alzheimer-Demenz) verhindern kann [8]. Für diese Beispiele passt das Bild des „Abfangens“ sehr gut, ähnlich wie beim Verteidiger, der den Ball aus der Luft fängt (Interception) und damit die determinierte und vorausberechenbare Flugbahn unterbricht. Außerhalb dieses frühen therapeutischen Fensters, in dem die Betroffenen allenfalls erste Symptome oder noch gar keine Symptome der Erkrankung erleben, ist die Erkrankung lang nicht so gut behandelbar.

Drei Kriterien sind es also, die aus dieser Herleitung der Begriffsbedeutung für Disease Interception relevant sind:

1. die Erkrankung hat schon begonnen, befindet sich jedoch in einem klinisch noch inapparenten Stadium,
2. wird ohne Eingreifen ihr Vollbild entwickeln und
3. der Eingriff erfolgt durch Medikamentengabe und nicht beispielsweise durch einen chirurgischen Eingriff.

Auch bei Krebserkrankungen erhofft man sich eine bessere Behandelbarkeit in einem „prä-malignen“ Stadium, wenn zwar schon erste Veränderungen auf molekularer Ebene nachweisbar sind, aber die Krebszellen noch nicht alle Eigenschaften entwickelt haben, die sie gefährlich werden lassen. Nicht jede Präkanzerose entwickelt sich jedoch zum Vollbild einer Krebserkrankung; und bei der Krebsentstehung gibt es viele Einflussfaktoren, die den ersten molekularen Veränderungen vorausgehen. Hier wird deutlich, dass mit Blick auf die Krebsforschung nicht ganz klar ist, wo im Kontinuum der Krebsentstehung Disease Interception einzuordnen ist: Einige Autoren verwenden sie als Oberbegriff für alle Ansätze, die das Krebsrisiko senken – von der Primärprävention über das Screening bis zur frühen Intervention [3]. Andere verwenden den Begriff ähnlich wie im Forschungsbereich der Alzheimer-Demenz nur für die chemopräventiven Interventionen [9], beschränken sich dabei jedoch nicht auf die Primärprävention, sondern schließen auch die Sekundärprävention bei Hochrisiko-Patienten mit ein – beispielsweise bei der Tamoxifengabe bei Patientinnen nach Resektion eines Mammakarzinoms im Frühstadium (duktal-invasives Karzinom in situ) zur Chemoprävention eines Rückfalls.

Im Sinne der oben genannten Begriffskriterien von Disease Interception sollte der Begriff auch in der Onkologie nur dann verwendet werden, wenn der krankmachende Prozess schon begonnen hat, und man ihn mittels medikamentöser Intervention rechtzeitig unterbricht, und es so gar nicht erst zu dem Auftreten von Symptomen und der zugehörigen „klassischen“ Diagnose der Akuterkrankung kommt.

Ob dies für die ethische Bewertung entscheidend ist, soll nachfolgend geklärt werden. Für die Anwendung des Begriffs „Interception“, für dessen Illustration auch in wissenschaftlichen Publikationen der ballfangende Verteidiger im American Football verwendet wird, kann man hier schon sagen: Wenn es „nur“ um die Reduktion eines Risikos ginge, wäre er ungeeignet, da er mehr versprechen würde, als die Behandlung leisten könnte. Dann wäre der Begriff einer „risikoreduzierenden Chemoprävention“ eine zwar nüchternere, aber treffendere

Begriffswahl. Ist jedoch der krankmachende pathophysiologische Prozess nachweis- und unterbrechbar – wie im Kontext von Disease Interception definiert –, würde sich dies anders darstellen.

Welche ethischen Kriterien sollten bei der Bewertung von Interventionen medikamentöser Disease Interception in den Blick genommen werden?

Die ethischen Überlegungen zur Bewertung von Interventionen, die alle Kriterien der Disease Interception erfüllen, sollen im Folgenden mit Rekurs auf die klassischen vier Prinzipien der Medizinethik strukturiert werden. In ihrem mittlerweile als Standardwerk geltenden Buch „Principles of Biomedical Ethics“ haben Tom L. Beauchamp und James F. Childress 1977 vier Prinzipien beschrieben, mit denen sich das Spannungsfeld ethischer Fragen im Bereich des heilberuflichen Handelns abstecken lässt:

1. Gutes Tun/Nutzen (*salus aegroti suprema lex*)
2. Nicht-Schaden (*primum non nocere*)
3. Respekt der Autonomie
4. Gerechtigkeit

Diese Prinzipien stehen zunächst gleichberechtigt nebeneinander und müssen in der konkreten Situation und für den Einzelfall gewichtet und mit Argumenten in einen kohärenten Zusammenhang gebracht werden.

Nutzen und Nutzenwahrscheinlichkeit

Der Nutzen von Interventionen der Disease Interception liegt darin, das Eintreten eines belastenden oder gefährlichen Krankheitszustandes zu reduzieren. Daher tragen drei Aspekte zur Nutzenbeschreibung einer solchen Intervention bei:

- ▶ die Sicherheit, mit der die Krankheit überhaupt symptomatisch wird, dann
- ▶ die Effektivität ihrer Verhinderung und natürlich
- ▶ die Bedrohlichkeit oder der Leidensdruck der Krankheit selbst, die reduziert oder verhindert wird.

Diese Nutzenkriterien sind nicht neu, sondern vertraut aus der Bewertung aller präventiven Interventionsempfehlungen. Ein etabliertes Beispiel für eine medikamentöse Risikoreduktion ist die gängige Praxis bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Bluthochdruck und zu hohe Blutfette werden medikamentös behandelt, um das Vollbild kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu verhindern. So konnte bei Patienten mit Koronarstenose durch die regelmäßige Einnahme von Fettsenkern (Statinen), das Schlaganfallrisiko um 33 % und das Risiko für ein erneutes relevantes kardiovaskuläres Ereignis um 43 % gesenkt werden [10].

Das Beispiel verdeutlicht vier relevante Aspekte. Einmal, dass nach der obigen Definition Interventionen der Disease Interception eine sichere Eintrittswahrscheinlichkeit und auch Wirksamkeit in der Verhinderung einer symptomatischen Erkrankung fordern, wir aber im derzeitigen Versorgungskontext bereits medikamentöse Strategien zur Risikoprävention etabliert haben, an die die Erwartung sowohl mit Blick an die Risikoreduktion wie an die Eintrittswahrscheinlichkeit weit geringer als 100 % sein können. Das heißt: Der versprochene Nutzen von Disease Interception ist höher als das, was wir bislang unter medikamentöser Risikoreduktion kennen.

Entsprechend zeigt der Vergleich, dass auch schon für eine weniger als 100%ige Risikoreduktion eine relativ nebenwirkungsarme, medikamentöse Therapie für eine schwere Erkrankung in der Praxis erstattungsfähig ist; Interventionen der Disease Interception bei noch höherem Nutzen also ebenso erstattungsfähig werden müssten. Zum dritten zeigt es, dass wir es bislang mit Blick auf die Eintrittswahrscheinlichkeit und die Risikoreduktion mit graduellen Konzepten zu tun hatten, Disease Interception aber im Gegensatz dazu impliziert, dass eine Erkrankung sicher symptomatisch wird, wenn man nicht interveniert und dass die Intervention auf jeden Fall den Krankheitsausbruch verzögert oder verhindert.

Bedrohlichkeit und Last durch die Erkrankung

Es zeigt zum vierten, dass eine medikamentöse Risikoprävention besonders dann plausibel ist, wenn es sich um eine bedrohliche Erkrankung wie Schlaganfall oder Herzinfarkt handelt, die zum Tod oder zu einem Leben mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit führen kann. Aufgrund der Bedrohlichkeit der Erkrankung ist auch im Krebskontext eine risikoreduzierende Chemoprävention etabliert: Zur Sekundärprävention vieler Krebsarten wird die sogenannte adjuvante – also prophylaktische – Chemotherapie nach Resektion des Primärtumors zur Reduktion des Rückfall- und Fernmetastasie-

rungrisikos eingesetzt. Aufgrund der hohen Rückfallrate von 80 % wird Patienten mit Pankreaskarzinom nach der Operation beispielsweise eine halbjährige nebenwirkungsreiche Chemotherapiekombination empfohlen, weil dadurch das Gesamtüberleben nach einer neuen Studie von 35 auf 54 Monate verlängert wird [11]. Auch Disease Interception befasst sich mit (lebens)-bedrohlichen Erkrankungsbildern, wie schweren degenerativen, hämatologischen und onkologischen Indikationen.

Schadenspotential der risikoreduzierenden Chemoprävention

Das Beispiel der adjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom zeigt auch, dass bei lebensgefährlicher Erkrankung mit hohem Rückfallrisiko relevante Nebenwirkungen in Kauf genommen werden: Dreiviertel der Patienten erleben dabei zumindest für die Zeit der Therapie Nebenwirkungen des Grades 3-4 (Diarrhoe, Sensibilitätsstörung an Händen und Füßen, Fatigue). In anderen Indikationsgebieten ist zwar ebenfalls ein Nutzen nachgewiesen, aber es bleibt fraglich, ob er die Nebenwirkungen aufwiegt. So ist seit 1999 der selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen offiziell zur Chemoprävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in den USA zugelassen. In Deutschland nicht, weil Tamoxifen zwar das Auftreten eines Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Risiko deutlich reduzierte – 42 Frauen müssen behandelt werden, um eine davor zu bewahren [12]. Auf das krankheitsspezifische Überleben hatte das dennoch keine Auswirkung – am ehesten, weil mittlerweile die Heilungsraten auch bei diagnostiziertem Brustkrebs häufig sehr hoch sind. Gleichzeitig verdoppelte sich jedoch das Risiko für ein Endometriumkarzinom, und zudem begünstigte die prophylaktische Therapie das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses.

In der Rechtfertigung einer medikamentösen Therapie zur Erkrankungsprophylaxe wird es also neben dem Verhältnis von Effektivität und direkten Nebenwirkungen auch immer um eine Minimierung des Schadenpotentials mit Blick auf andere Erkrankungen gehen. Beispielsweise hat Raloxifen, das zur Behandlung der Osteoporose zugelassen ist, ähnliche chemopräventive Effekte gegen das Mammakarzinom, aber mit geringerem Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen [13] – wäre also daher vorzugswürdig.

Für Medikamente der Disease Interception, die potentiell über mehrere Jahre verabreicht werden müssen, wäre daher zu fordern, dass sie ein besonders nebenwirkungsarmes pharmakologisches Profil aufweisen müssen.

Patientenpräferenzen und selbstbestimmtes Mitentscheiden

Ein Blick auf die bereits genannten Kriterien macht deutlich, dass schon die Entscheidung zur präventiven medikamentösen Therapie keine einfache ist, sondern eine komplexe Abwägung und Bewertung erfordert. Ebenso werden Patientenpräferenzen bei Interventionen der Disease Interception eine relevante Rolle spielen.

Hierbei lassen sich mindestens drei unterschiedliche Szenarien abgrenzen, bei denen die Werte und Präferenzen der Patienten zum Tragen kommen:

- ▶ erstens die konkrete Risiko- und Nutzung-Bewertung bei bereits evidenzbasierten Disease Interception-Interventionen, zu denen es keine präventiven Alternativen gibt
- ▶ zweitens die Präferenz für eine Disease Interception-Intervention, wenn Alternativen beispielsweise durch Lebensstilveränderung existieren,
- ▶ drittens als Studienteilnehmer in der Erforschung neuer Biomarker und Therapieansätze – die Präferenz für oder gegen Risikoinformationen, aus denen man noch keine evidenzbasierten Handlungsoptionen ableiten kann.

a. Patientenpräferenz für Interventionen der Disease Interception ohne präventive Alternativen

Bei der Gewichtung kurzfristiger Nebenwirkungen gegenüber zeitlich entfernt liegenden Nutzen- und Risikopotentialen spielen natürlich die Präferenzen und Bewertungen der Patienten eine entscheidende Rolle.

Interessanterweise hat sich zum Beispiel die Therapie mit Tamoxifen selbst in den USA, wo sie zugelassen ist, nie durchsetzen können. Dort ging die Zahl der Frauen, die Tamoxifen für die medikamentöse Risikoreduktion nutzen, von 120.000 Frauen im Jahr 2000 auf 60.000 in 2005 zurück – Tendenz weiter fallend, obwohl schätzungsweise mehr als 2 Millionen Frauen die Kriterien für eine Behandlung erfüllen [14]. Die präventive Maßnahme wurde also von weniger als 1% der Frauen wahrgenommen. Die Gründe hierfür sind nicht gut untersucht, reichen jedoch von einer unzureichenden Risikokommunikation, die den Nutzen der Risikoreduktion nicht ausreichend plausibel macht, über die Sorge vor den direkten Nebenwirkungen wie klimakterischen Beschwerden bis zur Vermeidung von zusätzlichen Risiken wie einer Thrombose- und Embolieneigung.

Das klingt nach einer plausiblen Abwägung und macht deutlich, dass, wie immer, wenn es um abwägende Entscheidungen in der Medizin geht, eine gemeinsame oder partizipative Entscheidungsfindung nach einem deliberativen Modell unverzichtbar ist [15]. Das beinhaltet, dass die Ärzte ihr medizinisches Wissen in verständlicher Form und die Patienten und Patientinnen ihre Gewichtung und Bewertung der verschiedenen Optionen in die Entscheidung einbringen – „shared decision making“ heißt dieser Goldstandard. Gut informiert müssen dafür beide Parteien sein – der Arzt, der statistische Daten zu Prognose und Risikoprofilen kennen und auf den Einzelfall anwenden und kommunizieren muss, und der Patient, der diese Informationen verstehen und für sich gewichten muss. Man kann also sicher schon jetzt sagen, dass Disease Interception-Ansätze eine hohe Aufklärungs- und Kommunikationsleistung auf medizinischer Seite notwendig machen.

b. Patientenpräferenz für die medikamentöse Disease Interception oder alternative präventive Strategie?

Auch für Szenarien, in denen Disease Interception-Interventionen zusätzlich zu bereits existierenden präventiven Strategien, beispielsweise basierend auf Verhaltensänderungen, angeboten werden, ist davon auszugehen, dass Patienten unterschiedliche Wege wählen. Schon heute können Patienten mit gestörter Glukosetoleranz durch Gewichtsabnahme gegen die Entwicklung des Vollbilds eines Diabetes aktiv werden und damit die medikamentöse Therapie obsolet machen oder hinauszögern – häufig ist es jedoch einfacher, ein Antidiabetikum einzunehmen, als den Lebensstil zu ändern.

Klar ist dabei jedoch auch, dass die Risikofaktoren für Diabetes auch relevant mitbestimmt sind durch den sozioökonomischen Kontext und nicht allein Folge selbstgewählter risikoreicher Lebensweisen.

Gleiches gilt für die Risikofaktoren, die zur Entstehung von Krebserkrankungen führen. Wir wissen heute, dass beinahe 40 % der zu erwartenden Krebsfälle in Deutschland auf vermeidbare Risikofaktoren zurückzuführen sind – allen voran das Rauchen, gefolgt von ungesunden Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht, Bewegungsmangel und intensivem Alkoholkonsum [16].

Wenn also die Entwicklung einer präventiven Substanz im Sinne der Disease Interception erfolgreich sein wird, die tabakrauchbedingte bronchiale Dysplasien in einem frühen Stadium rückgängig machen und heilen kann, dann hätten

langjährige Raucher die Option, durch Rauchentwöhnung ihr Lungenkrebsrisiko langfristig zu normalisieren, oder weiter zu rauchen und bei frühem Erkrankungsnachweis im symptomlosen Stadium medikamentös gegen die Erkrankung vorzugehen. In einem solchen Falle wäre abhängig von ihren Nebenwirkungen Disease Interception möglicherweise der attraktivere Weg und würde die klassische Prävention durch Lebensstilveränderung ersetzen [9].

Gerechter Zugang zu und Einsatz von medikamentöser Risikoreduktion und Prävention

Daher ist eine wichtige ethische Frage, ob die Wahl zwischen Verhaltensänderung oder Tablette dem Einzelnen überlassen bleibt oder Maßnahmen der „konventionellen“ und der medikamentösen Prävention steuernd – nach festzulegender Priorisierung des Gesundheitssystems – aufeinander abgestimmt werden.

Gerade in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem könnte vom Einzelnen ein Beitrag zur Risikoreduktion gefordert werden, bevor auf gemeinschaftlich finanzierte Gesundheitsleistungen zurückgegriffen wird. Denkbar wäre, dass zumindest ein Programm zur Risikovermeidung (bspw. Raucherentwöhnung) glaubhaft wahrgenommen werden muss, bevor die medikamentöse Karzinomprophylaxe verschrieben werden kann. Andererseits darf vulnerablen Bevölkerungsgruppen, die sozioökonomisch bedingt durch eine höhere Exposition gegenüber Risikokonstellationen und eine geringere Gesundheitskompetenz sowieso benachteiligt sind, der Zugang zu neuen Möglichkeiten der Krankheitsvermeidung nicht erschwert werden. Plausibel wäre eine Priorisierung „konventionelle“ vor medikamentöser Prävention auch nur, wenn beide Maßnahmen gleich effektiv in der Risikoreduktion der Erkrankung wären. Um das gut einschätzen zu können, braucht es aussagekräftige Biomarker, die die Wirksamkeit der präventiven Therapie anzeigen.

Das Recht auf Nichtwissen respektieren – gerade, wenn es keine Handlungsoptionen gibt

Ein solcher existiert idealtypisch für das oben genannte Beispiel der Statine. Die HDL- und LDL-Cholesterinwerte sind Biomarker, die das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko, aber auch die Effektivität der Therapie anzeigen und damit eine Überwachung über die Zeit erlauben.

Bei anderen schweren Erkrankungen wie Krebs oder Alzheimer-Demenz ist das aktuell noch Gegenstand der medizinischen Forschung, weil Biomarker zwar verfügbar sind, ihre Validierung für die Versorgungspraxis jedoch noch anhängig ist und das Wissen über die Krankheitsentstehung im Detail, wie auch über die Belastbarkeit prädiktiver Aussagen, erst generiert werden muss. Gerade diese Phase der Erforschung, in der noch unsicher ist, wie zuverlässig diese Krankheiten wirklich vorhergesagt und frühzeitig ursächlich therapiert werden können, erfordert in besonderer Weise, die Wünsche der potentiell Betroffenen mit Blick auf prädiktives Wissen zu respektieren.

Gerade während der aktuellen Erforschung der Möglichkeiten der Disease Interception bei Erkrankungen wie Krebs und Alzheimer-Demenz ist das Wissen um die Entstehungsmechanismen der Erkrankung eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung wirksamer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten. Denn das bessere Verständnis der Risiken und die Validierung relevanter Biomarker – bspw. für die Alzheimer-Demenz – geht der Entwicklung von konkreten Behandlungsangeboten voraus.

Aus der Humangenetik wissen wir, dass der Wert des Risikowissens sehr ambivalent eingeschätzt wird, wenn es um Erkrankungen geht, deren Verlauf heute weder durch Früherkennung noch durch Behandlungsmöglichkeiten beeinflussbar ist: Bei der degenerativen Muskelerkrankung Chorea Huntington, die häufig erst im Alter von 40-50 Jahren zu deutlichen Einschränkungen führt, möchte beispielsweise nur einer von 5 Menschen aus betroffenen Familien wissen, ob er Träger hat, um sein Leben besser planen zu können. Die anderen wollen es nicht wissen. Sie wollen sich das Gefühl einer offenen Zukunft bewahren und schrecken vor der „informierten Ohnmacht“ zurück.

Entsprechend ist die humangenetische Beratung der einzige Bereich in der Medizin, in dem sogar per Gendiagnostikgesetz ein „Recht auf Nichtwissen“ verbrieft ist. Im Vordergrund steht die Abwehr gegenüber persönlichkeitsirritierenden Informationen: Autonomie wird eher verstanden als Aktivität der Selbstgestaltung, die es dem Betroffenen erlaubt, Informationen, die seine Selbstgestaltung einschränken, abzuwehren.

Das zeigt einmal mehr, wie hoch die Anforderungen an die Risikokommunikation und Einbeziehung der Informationswünsche potentieller Studienteilnehmer ist, die die Disease Interception-Forschung voranbringen, und von denen wir nicht wirklich wissen, ob wir sie Probanden oder schon Patienten nennen sollen.

„Gesunde Kranke“ – die Vorverlegung des Krankheitsbegriffs und seine sozialetischen Implikationen

Damit sei auf einen letzten wichtigen ethischen Aspekt verwiesen, der sowohl für den Einzelnen als auch für unser Gesundheitssystem von Relevanz ist: nämlich die Veränderungen des Krankheitsbegriffs durch das Risikowissen. Wiederum aus der humangenetischen Beratungspraxis ist bekannt, dass die Information, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Erkrankung zu tragen, häufig als Schock, biographischer Einschnitt und Krankheitsdiagnose erlebt wird, obwohl sie zunächst einmal „nur“ Wahrscheinlichkeitswissen und keine Diagnose beinhaltet. Es besteht also die Gefahr, dass Risikowissen aus gesunden Menschen plötzlich „Patienten“ macht: Im Sinne von Disease Interception am Beispiel der Alzheimer-Demenz sind symptomfreie Patienten bereits Patienten, wenn der Nachweis der charakteristischen Proteine sie medizinisch bereits als krank charakterisiert, obwohl diese Population eben noch keine Symptome zeigt.

Gerade, wenn die Eintrittswahrscheinlichkeit hoch und der Heilungserfolg nicht sicher oder schlechter ist, als wenn man erst beim Auftreten von Krankheitssymptomen mit der Behandlung beginnen würde, ist es vorzugswürdig, prophylaktisch tätig zu werden und nicht zu warten, bis die Erkrankung zum Ausbruch kommt. Gerade das Symptom oder die körperliche Funktionseinschränkung ist jedoch gemeinhin das entscheidende Kriterium für das Vorliegen einer Krankheit.

Paradigmatisch dafür, dass hier der klassische Krankheitsbegriff als Kriterium zunehmend seine Steuerfunktion verliert, ist der Rechtsstreit darüber, ob eine prophylaktische Mastektomie bei genetisch bedingt hohem oder sehr hohem Brustkrebsrisiko eine erstattungspflichtige Leistung der Krankenkassen sein soll oder nicht [17]. Eine neue sozialrechtliche Kategorie wie sie von Meier und Huster vorgeschlagen wird – die der „risikoadaptierten Prävention“ – bildet die Bedürfnis- und Risiko-Nutzen-Situation von Risikopersonen sozialrechtlich besser ab [18].

Disease Interception geht, wenn man sie wörtlich nimmt, über diese Wahrscheinlichkeitsrechnung hinaus und will Indikatoren finden, die bereits ein frühes Krankheitsgeschehen anzeigen, um intervenieren zu können, bevor die Krankheit symptomatisch wird. Gerade bei Alzheimer-Demenz scheint dies geboten und erste Biomarker sind identifiziert, die den Beginn des Abbauprozesses früh anzeigen.

Hier greifen die Argumente, die für die prophylaktische Behandlung von Menschen mit hohem Erkrankungsrisiko sprechen, umso mehr. Genauso, wie wir

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder Krebsrückfallrisiko medikamentös behandeln, um das Risiko zu senken, würden wir Menschen behandeln wollen, bei denen wir durch Medikamente Alzheimer-Demenz oder Rheuma ursächlich behandeln und nachhaltig verzögern oder verhindern können – vorausgesetzt, die oben genannten Kriterien sind im angemessenen Maße erfüllt.

Literaturverzeichnis

1. Dubinett SM, Spira AE. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Immune-based Treatment for Lung Cancer. Moving toward Disease Interception. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(3):278-80. doi:10.1164/rccm.201710-2065ED.
2. Albini A, Bassani B, Baci D, Dallaglio K, Gallazzi M, Corradino P et al. Nutraceuticals and „repurposed“ drugs of phytochemical origin in prevention and interception of chronic degenerative disease and cancer. *Current medicinal chemistry*. 2017. doi:10.2174/0929867324666170920144130.
3. Beane J, Campbell JD, Lel J, Vick J, Spira A. Genomic approaches to accelerate cancer interception. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):e494-e502. doi:10.1016/s1470-2045(17)30373-x.
4. Khan S, Oosterhuis K, Wunderlich K, Bunnik EM, Bhaggoe M, Boedhoe S et al. Development of a replication-deficient adenoviral vector-based vaccine candidate for the interception of HPV16- and HPV18-induced infections and disease. *International journal of cancer*. 2017;141(2):393-404. doi:10.1002/ijc.30679.
5. Walsh C, Drinkenburg WH, Ahnaou A. Neurophysiological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease interception therapies in Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;73:340-58. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.020.
6. Hait WN, Lebowitz PF. Disease Interception: Myths, Mountains, and Mole Hills. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2016;9(8):635-7. doi:10.1158/1940-6207.capr-16-0049.
7. Blackburn EH. Cancer interception. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2011;4(6):787-92. doi:10.1158/1940-6207.capr-11-0195.
8. Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(5):793-4. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206993.
9. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE et al. AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention – A Roadmap for Advancing Science and Public Health. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2018;11(12):735-78. doi:10.1158/1940-6207.capr-18-0421.
10. Naylor AR, Vlachopoulos C, Espinola-Klein C, Tepe G, Desormais I, Collet J-P et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2017;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

11. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-406. doi:10.1056/NEJMoa1809775.
12. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2013;381(9880):1827-34. doi:10.1016/S0140-6736(13)60140-3.
13. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(21):1829-46.
14. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of Tamoxifen Use for Breast Cancer Chemoprevention Among U.S. Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010;19(2):443-6. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0930.
15. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA*. 1992;267(16):2221-6. doi:10.1001/jama.1992.03480160079038.
16. Brenner H, Mons U. Krebs: Große Potenziale der Prävention. *Dtsch Arztebl* 116(4): A 132–3. 2019.
17. Meier F, Ried J, Harney A, Rhiem K, Neusser S, Neumann A et al. Leistungsanspruch auf prophylaktische Behandlung bei genetischer Prädisposition für Brustkrebs: Interdisziplinäre Perspektiven. 2017.
18. Meier F, Harney A, Rhiem K, Neumann A, Neusser S, Braun M et al. Risikoadaptierte Prävention: Governance Perspektive für Leistungsansprüche bei genetischen (Brustkrebs)-Risiken. Cham: Springer; 2018.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler

ist seit 2011 Oberärztin am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen und leitet dort den Forschungsschwerpunkt „Ethik und Patientenorientierung in der Onkologie“.

Wichtige Stationen:

- 2000 medizinische Promotion am Deutschen Krebsforschungszentrum / Universität Heidelberg
- 2001-2011 Weiterbildung zur Fachärztin Innere Medizin und Hämatologie / Onkologie, Klinikum Großhadern der Ludwig Maximilian Universität, München
- 2002-2003 Research fellow an der Division of Medical Ethics, Harvard Medical School
- 2003-2004 Faculty fellow am Center for Ethics and the Professions, Kennedy School of Government, Harvard University
- 2006-2010 Doktoratsstudiengang mit Promotion in Medizin- und Gesundheitsethik, Universität Basel
- seit August 2018 Heisenberg Stiftungsprofessur der DFG für Translationale Medizinethik

