https://gen-ethisches-netzwerk.de/node/3091

Gen-ethischer Informationsdienst

Alte Probleme, neuer Kontext

Aufklärung, Beratung und die Sequenzierung des Genoms

AutorIn
Uta Wagenmann

Probleme, die mit der Gesamtsequenzierung im Behandlungskontext verbunden sind, wurden schon diskutiert, bevor die Verfahren bei PatientInnen zum Einsatz kamen. Welche Lösungen liegen hierzulande auf dem Tisch?

„Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären“, ist ÄrztInnen, die bei ihren PatientInnen einen Gentest durchführen wollen, seit 2010 vorgeschrieben. In dem Jahr trat das Gendiagnostikgesetz (GenDG) in Kraft, das zur Bedingung macht, vor der Untersuchung über deren „Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft“ sowie über die mit ihr „erzielbaren Ergebnisse“ zu informieren. Dazu zählt das GenDG „die Bedeutung der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung“ und außerdem „die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihr vorzubeugen oder sie zu behandeln“.1

Mit allen diesen Vorschriften steht die Sequenzierung des gesamten Exoms, also aller Abschnitte der DNA, die für Proteine codieren (whole exome sequencing, WES) wie auch des Genoms (whole genome sequencing, WGS) auf Kriegsfuß, genauer gesagt: Sie ist nur schwer mit dem Gesetz vereinbar. Warum WES und WGS im GenDG nicht berücksichtigt wurden, ist Spekulation. Hochdurchsatzverfahren waren auch 2010 schon auf dem Markt.2 Allerdings wurde WES - so wie es bei WGS heute noch die Regel ist - vor fünf Jahren nahezu ausschließlich in der Genom*forschung* eingesetzt, und die im GenDG zu regeln, wurde vom Gesetzgeber damals trotz gegenteiliger Forderungen aus der Zivilgesellschaft stoisch verweigert.3

Zwischen Forschung und Behandlung

Die gewollte und explizite Beschränkung des GenDG auf die Diagnostik erweist sich im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung von WGS und WES als folgenschwerer Fauxpas. Denn beim Einsatz dieser Methoden eindeutig zwischen Forschung und Behandlung zu trennen ist wenig sinnvoll: Zum einen wird das gesamte Genom ohnehin zumeist im Forschungskontext sequenziert - das Verfahren kommt nur dann bei PatientInnen zum Einsatz, wenn das Exom keine Erklärung für deren Krankheitssymptome geliefert hat - und auch beim WES ist *ein* Ziel, bisher unbekannte Varianten Krankheitssymptomen zuzuordnen.4 Zum anderen sind es in der Regel Forschungseinrichtungen, die die Sequenzierung technisch durchführen. Die Aussagekraft der damit gewonnenen Informationen aber verändert sich; so können neue Forschungsergebnisse eine bei einem Patienten gefundene *unbekannte* Mutation als *pathogen* klassifizieren,

wenn die Diagnosestellung längst erfolgt ist, sodass weder behandelnde ÄrztInnen noch PatientIn davon erfahren. Forschung und Behandlung gehen hier fließend ineinander über, die Verantwortung von ForscherInnen gegenüber PatientInnen aber ist ungeklärt.

Aufgegriffen hat diese Frage das Heidelberger Projekt EURAT, das sich von 2011 bis 2014 mit den „ethischen und rechtlichen Aspekten der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“ beschäftigte.5 Die Gruppe formulierte einen „Kodex für nicht-ärztliche Wissenschaftler, die an der Totalsequenzierung, insbesondere von Patienten-Genomen, beteiligt sind”. Darin fordert sie ForscherInnen dazu auf, „der zuständigen Stelle oder dem behandelnden Arzt des betroffenen Patienten“ Ergebnisse mitzuteilen, wenn sie personenbezogen sind, dem Patienten ohne deren Kenntnis „ein Schaden zugefügt oder sein Leid vergrößert“ würde und die Einwilligungserklärung eine solche Mitteilung erlaubt. Über eine Rückmeldung an die PatientInnen sollen dann die behandelnden ÄrztInnen entscheiden.6

Die deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) dagegen sieht für ForscherInnen „keine Befunderhebungs- oder Mitteilungspflichten“ und formuliert deutlich vorsichtiger als EURAT, dass im Studienkontext „in der Probanden- beziehungsweise Patienteninformation über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden und den Umgang damit umfassend aufgeklärt werden *sollte*“. Auch könne deren Mitteilung vereinbart werden.7

Genetische Informationsflut ...

Mit solchen Zusatzbefunden, die mit der diagnostischen Fragestellung nichts zu tun haben, ist bei einer Gesamtsequenzierung grundsätzlich zu rechnen. So können beispielsweise mit einem WES, das eine Störung von Hirnfunktionen unbekannter Ursache abklären soll, nicht nur genetische Varianten gefunden werden, die die Symptome erklären (oder auch nicht), sondern daneben etwa eine Mutation, die die Wahrscheinlichkeit einer Darmkrebserkrankung erhöht.

Wie häufig Zusatzbefunde anfallen, ist unklar. Nach Schätzungen von HumangenetikerInnen trägt jeder Mensch 400 krankheitsrelevante Varianten mit sich herum.8 Konkretere Zahlen lieferte 2013 eine US-amerikanische Studie an 1.000 gesunden Menschen. Bei 23 von ihnen fanden sich im Exom Varianten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Erkrankung führen, das sind 2,3 Prozent. Sequenziert wurden 114 Gene, deren Veränderungen mit Erkrankungen assoziiert sind.9 Eine andere Studie an 2.000 PatientInnen - also bereits Erkrankten, um die es bei der klinischen Anwendung der Gesamtsequenzierung ja ausschließlich geht - entdeckte bei 95 von ihnen krankheitsrelevante genetische Veränderungen, die mit den untersuchten Symptomen nichts zu tun hatten. Das ist ein Anteil von etwa 4,5 Prozent.10 In beiden Studien nicht mitgezählt wurden Varianten, die für nicht behandelbare Krankheiten relevant sind.11

... und die Aufklärung über „Zusatzbefunde“

Selbst wenn Zusatzbefunde, die mit der eigentlichen diagnostischen Fragestellung nichts zu tun haben, nur einen vergleichsweise kleinen Teil von PatientInnen betreffen: Dass sie anfallen *können*, stellt die zur Aufklärung verpflichteten ÄrztInnen vor Probleme. Denn laut GenDG müssen sie über „erzielbare Ergebnisse“ und damit über mögliche Zusatzbefunde und ihre Bedeutung informieren. Das aber ist schon wegen der großen Zahl zusätzlicher Informationen, die mit WES (oder auch WGS) gewonnen werden können, ein aussichtsloses Unterfangen. „Nach derzeitigem Stand des Wissens müsste über die Bedeutung von 6.000 Mutationen und mindestens 3.000 genetischen Erkrankungen aufgeklärt werden“, schreibt die EURAT-Gruppe in ihrem Papier. Eine „detaillierte Aufklärung über alle Zusatzbefunde“ könne daher „nicht geleistet werden“.12

Während EURAT eine Lösung für dieses Problem darin sieht, dass ForscherInnen oder behandelnde ÄrztInnen in der Aufklärung vor einer Gesamtsequenzierung „Befundbeispiele“ erläutern, geht die GfH einen Schritt weiter und legt die Entscheidung darüber, welche Zusatzbefunde mitgeteilt werden, in die

Hände der behandelnden ÄrztInnen. Auch sie betont in ihrer Stellungnahme, dass ÄrztInnen „aufgrund der Komplexität möglicher Zusatzbefunde nicht über jeden denkbaren Einzelbefund aufklären“ können. Deshalb sollten sie solche zusätzlichen Informationen „kontextbezogen im Sinne einer Güterabwägung mitteilen beziehungsweise nicht mitteilen“ und vor einer Gesamtsequenzierung „unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation“ mit der PatientIn gemeinsam festlegen, über welche Art von möglichen Befunden sie nach der Untersuchung informiert werden.

Auch ist die GfH weit davon entfernt, irgendwelche Kategorien von Zusatzbefunden von einer Rückmeldung an PatientInnen auszuschließen. Lediglich die Mitteilung zusätzlich entdeckter genetischer Eigenschaften, „die ein Erkrankungsrisiko nur geringfügig modifizieren und für die keine sinnvolle Präventionsstrategie besteht“, bezeichnet die GfH als „wenig sinnvoll“. Dagegen hält sie die Mitteilung eines relevanten Risikos für eine behandelbare Erkrankung für „ärztlich geboten“, und ob ein „relevantes Risiko“ für eine *nicht* behandelbare Erkrankung einer PatientIn mitgeteilt wird, soll „kontextabhängig beurteilt werden“.13

Kontext Familienplanung

EURAT dagegen schlägt vor, in der Aufklärung deutlich zu machen, welche Arten von Befunden „generell nicht ausgewertet und nicht mitgeteilt werden“. In dem von der Gruppe verfassten Muster einer *Patienteninformation und Einwilligungserklärung* werden dazu unter anderem genetische Veränderungen gezählt, „die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft für Sie selber unbedeutend sind, die aber auf Erbkrankheiten hinweisen, die nur ausbrechen, wenn beide Partner Anlageträger sind“.14

Hier geht es um Mutationen, die bei potenziellen Nachkommen wirksam werden können. Bekanntestes Beispiel ist die Mukoviszidose: Sind beide PartnerInnen AnlageträgerInnen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von eins zu drei, dass ein Kind aus dieser Verbindung mit der Erkrankung geboren wird. HumangenetikerInnen gehen davon aus, dass jeder Mensch für 50 bis 100 der etwa 6.000 so genannten monogenen Erkrankungen eine solche heterozygote Anlage hat. Auch andere Überträgerschaften, die für Angehörige oder den potenziellen Nachwuchs von Bedeutung sind, können bei einer Gesamtsequenzierung gefunden werden.15

Im Gegensatz zur EURAT-Gruppe möchte die GfH die Möglichkeit, PatientInnen solche Informationen mitzuteilen, keinesfalls ausschließen. Weil sich aus ungefragten Zusatzbefunden „nicht nur für die untersuchte Person, sondern auch für Angehörige medizinische Konsequenzen ergeben können“, ist nach ihrer Auffassung „eine familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung anzustreben“.16 Hier führt die GfH Ansätze des GenDG fort: Wenn ein geplanter Gentest über Anlage- oder Überträgerschaften informiert, gehört dem Gesetz zufolge zur Beratung der betroffenen Person „die Empfehlung, Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen“.17

Das Ende von Beratungsstandards?

Aber das Konzept der familienzentrierten Beratung, das der GfH vorschwebt, geht über eine bloße Empfehlung hinaus. Deutlich wird das in dem Kapitel der Stellungnahme, das sich mit zusätzlichen Informationen über Anlage- und Überträgerschaften beschäftigt, die bei einer Sequenzierung des Genoms oder Exoms von Kindern entstehen.18 Demnach sollten Zusatzbefunde Eltern zum Beispiel dann mitgeteilt werden, „wenn sich für Verwandte hohe Risiken für schwere Störungen bei den Nachkommen ergeben und diese Information für geplante Schwangerschaften von Bedeutung sein könnte“.19 Eine klare Definition, was ein „hohes Risiko“ ist, findet sich in der Stellungnahme allerdings nicht.20

Interpretationsoffen - und damit HumangenetikerInnen und ÄrztInnen überlassen - bleibt auch, was r*elevante* Risiken sind, *effektive* Therapien oder *wirksame* Vorbeugungsmaßnahmen, die laut GfH eine Mitteilung von Zusatzbefunden „kontextabhängig“ rechtfertigen. Mit der klinischen Anwendung der Gesamtsequenzierung scheint die Zeit von Grenzziehungen vorbei, sowohl zwischen Forschung und Behandlung wie auch

zwischen Prämissen der Humangenetik und medizinischer Praxis.

- 1Alle Zitate aus GenDG, Paragraf 9, Abs. 1 und 2. Im Netz unter www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html.
- 2Vgl. die Chronologie auf S. 10 in diesem Heft.
- 3Vgl. GenDG, a.a.O., Paragraf 2, Abs.1, Satz 1.
- 4Wenn im Folgenden von Gesamtsequenzierung gesprochen wird, ist damit die derzeit übliche Praxis gemeint: Macht ein Multi-Gen-Panel (siehe Glossar) keinen Sinn, erfolgt ein WES, wird dabei nichts gefunden, was die Symptome erklärt, kommt bei manchen PatientInnen ein WGS zum Einsatz.
- 5EURAT entstand am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), das am Internationalen Krebsgenomprojekt beteiligt ist und als eine der ersten Einrichtungen in der Bundesrepublik WGS bei PatientInnen einsetzte. Im März 2015 kaufte das DKFZ von Illumina zehn neue Sequenziermaschinen vom Typ High Seq X Ten.
- 6EURAT: Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung, Heidelberg 2013, S. 17. Im Netz unter www.kurzlink.de/gid231_aa.
- 7Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH): Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung, 28.05.13, S. 2 f., im Netz unter www.gfhev.de oder www.kurzlink.de/gid231_bb, Hervorhebung U.W.
- 8Ob eine oder mehrere dieser Varianten tatsächlich zu einer Krankheit führen, ist eine ganz andere Frage.
- 9Vgl. Michael Dorschner, Laura M. Amendola, Emily H. Turner et al: Actionable, oathogenic incidental findings in 1.000 participants' exomes. American Journal of Human Genetics 93 (4), Oktober 2013, S. 631-40, im Netz unter www.kurzlink.de/gid231_cc.
- 10Vgl. Yaping Yang, Donna M. Muzny, Fan Xia et al: Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. JAMA 312(18), November 2014, S. 1870-79, im Netz unter www.kurzlink.de/gid231_dd.
- 11Das heißt, für die weder Vorbeuge- oder Früherkennungsstrategien noch Behandlungen existieren. Aufgrund dieser Definition erweitert sich das Spektrum an behandelbaren Erkrankungen beständig, insbesondere durch neue Früherkennungsuntersuchungen.
- 12EURAT, a.a.O, S. 66.
- 13GfH, a.a.O., S. 3.
- 14EURAT, a.a.O., S. 37 und 66.
- 15Vgl. dazu auch das Interview mit Sabine Rudnik-Schöneborn in diesem Heft.
- 16GfH, a.a.O., S. 4.
- 17GenDG, a.a.O., Paragraf 10, Abs. 3. Einer solchen Empfehlung muss die Annahme zugrunde liegen, dass die Verwandten ebenfalls „Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften" sind, und es muss sich um eine vermeid- oder behandelbare Erkrankung handeln.
- 18WES und WGS spielen laut GfH „eine zunehmende Rolle zur Klärung von Entwicklungsstörungen im Kindesalter" sowie „im Rahmen pränataler Untersuchungen". GfH, a.a.O., S. 4.
- 19Ebda., S. 5.
- 20Die GfH gibt stattdessen zwei Beispiele: Ein solches Risiko mit Bedeutung für eine geplante Schwangerschaft werde „bei Nachweis der Heterozygotie für eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung in der Regel verneint", heißt es in Kapitel IV der Stellungnahme, während „der Nachweis eines Überträgerinnenstatus für eine X-chromosomale erbliche Krankheit wegen möglicher hoher Risiken für nahe Verwandte voraussichtlich anders beurteilt wird".

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 231 vom August 2015
Seite 11 - 13