

28.5.2013

## **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung**

Mit der Vielzahl von Daten aus genetischen Untersuchungsverfahren, z. B. Microarrays, genomweiten Sequenzierungen oder Assoziationsstudien, wächst das Problem der Zusatzbefunde, die auch – nicht ganz zutreffend – als „Zufallsbefunde“ (incidental findings) bezeichnet werden. Zusatzbefunde stehen mit der ursprünglichen Fragestellung nicht in Verbindung und haben dennoch Bedeutung für Gesundheit und/oder Familienplanung der untersuchten Person selbst und/oder ihrer Verwandten.

### **I.**

#### **Unterscheidung der Befunderhebung zwischen Behandlungs- und Forschungskontext**

Genetische Diagnostik im Behandlungskontext kann sich auf rein diagnostische Untersuchungen beschränken, ohne dass sich eine Therapie im Sinne einer Behandlung anschließen muss. Es kann sich dabei sowohl um „diagnostisch genetische Untersuchungen“ wie auch „prädiktive genetische Untersuchungen“ handeln. Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) findet ausschließlich bei Untersuchungen im Behandlungskontext, nicht jedoch bei Untersuchungen im Forschungskontext Anwendung.

Im *Behandlungskontext* muss nach der Begründung von § 9 GenDG in Abhängigkeit von Art und Umfang bei der Aufklärung über die geplanten Analysen auf die Möglichkeit von Zusatzbefunden hingewiesen werden. Es muss Bestandteil der Aufklärung und Einwilligung sein, inwieweit Zusatzbefunde mitgeteilt werden, wobei die Datensicherheit, das Recht auf Nichtwissen und der Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen berücksichtigt werden müssen. Der Behandlungsvertrag endet regelmäßig mit dem Ende der Behandlung bzw. der Befundmitteilung. Der Arzt ist nicht befugt, nach Behandlungsende oder außerhalb der verein-

german society of human genetics  
www.gfhev.de

#### **Vorsitzender**

Prof. Dr. med. Klaus Zerres, Aachen

#### **Stellvertretende Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Peter Wieacker, Münster

Prof. Dr. biol. hum. Hildegard Kehrer-Sawatzki, Ulm

#### **Schatzmeister**

Dr. rer. nat. Wolfram Kress, Würzburg

#### **Schriftführerin**

Dr. rer. nat. Simone Heidemann, Kiel

#### **Wissenschaftlicher Beirat**

Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche,

Hamburg

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhase, Freiburg

Prof. Dr. med. Michael Speicher, Graz

Prof. Dr. med. Evelin Schröck, Dresden

(Tagungspräsidentin 2013)

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Horsthemke,

Essen, (Tagungspräsident 2014)

#### **Adresse des Vorsitzenden**

Institut für Humangenetik

Universitätsklinik der RWTH Aachen

Pauwelsstraße 30

52057 Aachen

Tel. 0049 (0)241-80 80 178

Fax 0049 (0)241-80 82 580

kzerres@ukaachen.de

#### **Geschäftsstelle**

Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz

Inselkammerstraße 5

82008 München-Unterhaching

Tel. 0049 (0)89-61 45 69 59

Fax 0049 (0)89-55 02 78 56

organisation@gfhev.de

#### **gfh Bankverbindung**

Deutsche Apotheker- und Ärztebank

Konto Nr. 0 006 456 030

BLZ 300 606 01

IBAN DE68 3006 0601 0006 4560 30

BIC DAAEDED3

#### **Vereinsregister München**

VR 12341

Finanzamt München f. Körperschaften

Steuernummer 143/212/60471

UID: DE 245 88 70 21

barten Behandlung zusätzliche Befunde zu erheben, wenn dies nicht ausdrücklich vereinbart wurde.

Bei Untersuchungen im *Forschungskontext* ergeben sich im Gegensatz zum Behandlungskontext keine Befunderhebungs- oder Mitteilungspflichten. Der Studienteilnehmer kann hierbei eine breite Zustimmung zur unbegrenzten Erhebung von Befunden geben. Sofern die Analysen nicht anonymisiert durchgeführt werden, muss bei Anwendung von Verfahren in deren Rahmen Zusatzbefunde auftreten können, sowohl die Möglichkeit ihres Auftretens als auch der Umgang damit auch im Forschungskontext Bestandteil der Aufklärung sein. Es ist mit dem Studienteilnehmer zu vereinbaren, ob und in welchem Umfang Zusatzbefunde mitgeteilt werden. Falls eine Mitteilung von Zusatzbefunden vorgesehen ist, muss geklärt sein wie, durch wen und innerhalb welcher Zeiträume eine Mitteilung erfolgt.

## II.

### Einordnung von Zusatzbefunden

Wird eine Rückmeldung von Zusatzbefunden vereinbart, so sollte in die Vereinbarung aufgenommen werden, dass sich die Rückmeldung nur auf solche Ergebnisse bezieht, die analytisch gesichert, wissenschaftlich validiert und gesundheitsrelevant sind.

Grundsätzlich ist in der Aufklärung/ genetischen Beratung eine Kategorisierung mitteilungsrelevanter Befunde genetischer Eigenschaften nach ihrer Bedeutung für die untersuchte Person sinnvoll. Die Zuordnung genetischer Eigenschaften erfolgt auf der Basis des jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstandes, die Übergänge der Kategorien 1 bis 3 können fließend sein:

#### Kategorie 1

Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.

#### Kategorie 2

Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.

### Kategorie 3

Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. Daten aus genomweiten Assoziationsstudien zu multifaktoriellen Erkrankungen.

### Kategorie 4

Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

Die Mitteilung von Zusatzbefunden, aus denen sich für die untersuchte Person ein relevantes Risiko für eine behandelbare Krankheit ergibt (Kategorie 1) ist nach Auffassung der GfH ärztlich geboten, während die Frage der Mitteilung von Befunden der anderen Kategorien kontextabhängig beurteilt werden sollte. Die Rückmeldung von genetischen Eigenschaften, die ein Erkrankungsrisiko nur geringgradig modifizieren (Kategorie 3) und für die keine sinnvolle Präventionsstrategie besteht, ist aus Sicht der GfH wenig sinnvoll.

## III.

### **Aufklärung und Rückmeldung**

Von zentraler Bedeutung sind Aufklärung und Kommunikation mit dem Patienten bzw. Studienteilnehmer zur Frage, welche Befunde mitgeteilt werden. Bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gilt das GenDG und erfordert eine Aufklärung und Mitteilung von Zufallsbefunden ausschließlich durch den verantwortlichen Arzt. Da es sich mehrheitlich um Befunde handelt, die nach dem GenDG als prädiktiv einzuordnen sind, ist eine genetische Beratung durch einen für die genetische Beratung qualifizierten Arzt erforderlich.

Auch wenn wissenschaftliche genetische Untersuchungen nicht durch das GenDG geregelt sind, ist die GfH der Auffassung, dass im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie in der Probanden- bzw. Patienteninformation über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden und den Umgang damit umfassend aufgeklärt werden sollte. Falls eine Rückmeldung von Zusatzbefunden vereinbart wird, sollte der Befund durch eine Untersuchung unter diagnostischen Bedingungen verifiziert und die Mitteilung unter den für diagnostische Untersuchungen geltenden Bedingungen erfolgen, die durch die Studienleitung sicherzustellen sind.

---

Der verantwortliche Arzt kann Zusatzbefunde kontextbezogen im Sinne einer Güterabwägung mitteilen bzw. nicht mitteilen. Er kann aufgrund der Komplexität möglicher Zusatzbefunde in der Regel nicht über jeden denkbaren Einzelbefund aufklären, sondern muss aus seinem Wissen und seiner ärztlichen Fürsorge unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation der untersuchten Person mit ihr festlegen, welche Art von Befunden mitgeteilt werden sollen.

Da sich aus Zusatzbefunden nicht nur für die untersuchte Person, sondern auch für Angehörige medizinische Konsequenzen ergeben können, ist eine familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung anzustreben.

Dieses Vorgehen erfordert von dem beratenden Arzt eine umfassende Beratungskompetenz und Erfahrung, große Sachkenntnis und die Notwendigkeit und Fähigkeit sowohl den rasanten Wissenszuwachs hinsichtlich der Bedeutung genetischer Eigenschaften aber auch möglicher therapeutischer Optionen adäquat einordnen zu können. Im Zusammenhang von Ergebnissen der Analyse nationaler wie internationaler (Langzeit-)Erfahrungen im Umgang mit Zusatzbefunden unterliegt das konkrete Vorgehen daher einer ständigen Weiterentwicklung.

#### **IV.**

##### **Untersuchung nicht-einwilligungsfähiger Personen**

Untersuchungen des gesamten bzw. großer Teile des Genoms spielen eine zunehmende Rolle zur Klärung von Entwicklungsstörungen im Kindesalter und auch im Rahmen pränataler Untersuchungen. Obwohl auf genetische Eigenschaften, die erst im Erwachsenenalter eine medizinische Konsequenz haben oder für die eigene Familienplanung im Sinne einer Anlageträgerschaft Bedeutung haben können, zur Wahrung des informationellen Selbstbestimmungsrechtes bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nicht gezielt untersucht wird (Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen: <http://gfhev.de/de/leitlinien>), sollte bei Vorliegen von Zusatzbefunden mit den gesetzlichen Vertretern eine konkrete Vereinbarung zur Befundübermittlung getroffen werden, da nicht sicher gestellt werden kann, dass die untersuchte Person zum Zeitpunkt ihrer Einwilligungsfähigkeit über die unter Umständen vor vielen Jahren erhobenen Befunde angemessen aufgeklärt werden kann.

Falls sich aus dem bei einer nicht-einwilligungsfähigen Person oder bei Ungeborenen erhobenen Zusatzbefunden direkte medizinische Konsequenzen für Angehörige ergeben, ist im Sinne der Wahrung der Anliegen Dritter (sog. Drittschutz) eine ärztliche Abwägung erforderlich, ob dieses Ergebnis den gesetzlichen Vertretern mitzuteilen ist. Da derartige Konstellationen das informationelle Selbstbestimmungsrecht des Kindes aushebeln würden, muss der verantwortliche Arzt somit im Einzelfall

den Schutz von Nicht-Einwilligungsfähigen gegenüber dem Recht auf Wissen von Verwandten werten und gewichten. Die Befundmitteilung an die gesetzlichen Vertreter z. B. Im Rahmen einer familienzentrierten Aufklärung kann auch dann sinnvoll sein, wenn sich für Verwandte hohe Risiken für schwere Störungen bei deren Nachkommen ergeben und diese Information für geplante Schwangerschaften von Bedeutung sein könnte. Dies wird z. B. bei Nachweis der Heterozygotie für eine seltene autosomal rezessive Erkrankung in der Regel verneint werden, während z. B. der Nachweis eines Überträgerinnenstatus für eine X-chromosomal erbliche Krankheit wegen möglicher hoher Risiken für nahe Verwandte voraussichtlich anders beurteilt wird.

## V.

### **Auswahl des geeigneten Sequenzierverfahrens**

Im diagnostischen Kontext sollte bei diagnostischer Gleichwertigkeit der Methoden nach Möglichkeit das Verfahren eingesetzt werden, das mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Zusatzbefunden verbunden ist. Demgegenüber wird bei wissenschaftlichen Fragestellungen häufig eine breite Analyse genetischer Veränderungen angestrebt. Die Bewertung möglicher diagnostischer Strategien muss auf dem Hintergrund des methodischen Wandels, dem Wissen über die Bedeutung genetischer Befunde und der Erfahrungen im Umgang mit Analysen umfassender Teile des Genoms erfolgen.

Nach Ansicht der GfH sollten entsprechend der diagnostischen Fragestellung bevorzugt ausgewählte Gene (Panels) analysiert werden, so dass möglichst wenig Zusatzbefunde anfallen. Dieses Ziel ist z. B. bei Anwendung genomweiter Sequenziertechnologien prinzipiell sowohl durch eine analytische Beschränkung auf die relevanten Sequenzen als auch durch die unmittelbare Ausblendung der Rohdaten bezüglich nicht relevanter Sequenzen zu erreichen. Beide Strategien sind als gleichwertig zu betrachten, sofern eine Ausblendung von Daten zuverlässig so erfolgt, dass diese nicht vom Untersucher wahrgenommen und ausgewertet werden können.

Alternative Strategien sind aus Sicht der GfH derzeit nicht sinnvoll. Für die *Kategorisierung und Mitteilung von diagnostizierten Varianten mit gesicherter medizinischer Bedeutung* müssten letztendlich verbindliche Positivlisten für krankheitsrelevante Mutationen herangezogen werden, die z. B. durch Expertengruppen erstellt würden. Dieses Vorgehen birgt u. a. die Gefahr, dass das Erfassen von gelisteten genetischen Varianten jenseits der eigentlichen Fragestellung als Teil der Diagnostik wahrgenommen werden könnte, hierdurch würde auch der Aufklärungsbedarf deutlich erhöht. Darüber hinaus müsste ggf. mitgeteilt werden, welche gelisteten

---

Varianten nicht zuverlässig erfasst werden. Die *Mitteilung aller erhobener ggf. automatisiert ausgewerteter Befunde*, ohne Filter oder Kategorisierung, ist nach Ansicht der GfH ebenfalls nicht sinnvoll. Derzeit ist die Bedeutung vieler Befunde noch unklar, darüber hinaus liegen keine Informationen zu langfristigen Auswirkungen einer Kenntnis solcher Daten vor. Gesamtgenomische Untersuchungen können fälschlicherweise den Anschein erwecken, dass alle klinisch relevanten genetischen Varianten erfasst wurden, obwohl dies auf absehbare Zeit nicht der Fall sein wird.

## VI.

### Ausblick

Im Umgang mit genetischen Zufalls- bzw. Zusatzbefunden sieht die GfH erheblichen empirischen Forschungs- und Regelungsbedarf vor allem hinsichtlich der Aufklärung und Einwilligung, der Entwicklung von gemeinsamen Datenbanken zum besseren Verständnis des klinischen Nutzens erhobener Varianten und zur Frage der Rückmeldung an die untersuchte Person. Diese Aspekte betreffen sowohl den Behandlungs- als auch den Forschungskontext. Um sowohl Arzt, als auch Patienten und Studienteilnehmer in die Lage zu versetzen, die Bedeutung von genetischen Befunden besser einordnen zu können, ist es erforderlich, breit angelegte Bildungswerkzeuge zu entwickeln und neue Kommunikationswege zu beschreiten. Hierzu ist eine interdisziplinäre Begleitforschung von zentraler Bedeutung. Die GfH wird sich an diesem Prozess aktiv beteiligen.

#### **Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik**

Prof. Dr. med. Klaus Zerres, Aachen (Vorsitzender)  
Dr. rer. nat. Simone Heidemann, Kiel  
Prof. Dr. biol. hum. Hildegard Kehrer-Sawatzki, Ulm  
Dr. rer. nat. Wolfram Kress, Würzburg  
Prof. Dr. med. Peter Wieacker, Münster

#### **Kommission für Grundpositionen und ethische Fragen**

Prof. Dr. med. Sabine Rudnik-Schöneborn, Aachen (Sprecherin)  
PD Dr. med. Ute Hehr, Regensburg  
Prof. Dr. med. Wolfram Henn, Homburg/Saar  
PD Dr. Dr. med. Ute Moog, Heidelberg  
Prof. Dr. med. Martin Zenker, Magdeburg  
Prof. Dr. med. Johannes Zschocke, Innsbruck