

Umgang mit Zusatzbefunden in der humangenetischen Praxis

Sabine Rudnik-Schöneborn

2.1	Einführung – 10
2.2	Relevanz von Zusatzbefunden – 10
2.3	Grundsätze der humangenetischen Beratung – 10
2.4	Gesetzliche Rahmenbedingungen – 11
2.5	Einordnung der klinischen Bedeutung von Zusatzbefunden – 12
2.5.1	Kategorie 1 – 13
2.5.2	Kategorie 2 – 15
2.5.3	Kategorie 3 – 15
2.5.4	Kategorie 4 – 16
2.6	Schutz von nicht einwilligungsfähigen Personen – 17
2.7	Schlussfolgerungen für die Praxis – 18
	Literatur – 19

2.1 Einführung

Unerwartete Ergebnisse, die mit der ursprünglichen Fragestellung einer Untersuchung nicht in Verbindung stehen, aber dennoch eine Bedeutung für die Gesundheit der untersuchten Person und/oder für ihre Angehörigen haben, sind in der genetischen Diagnostik nicht neu. Sie werden historisch als Zufallsbefunde (»incidental findings«) bezeichnet, sind jedoch in Abhängigkeit vom Untersuchungsverfahren nicht zufällig, sondern als ungefragte Befunde (»unsolicited findings«) oder Zusatzbefunde zu erwarten.

Die Zahl von Zusatzbefunden und die Intensität der Diskussion um ihre Bedeutung haben mit der Entwicklung hochauflösender gesamtgenomischer Analyseverfahren erheblich zugenommen und stellen die verantwortlichen Ärzte und untersuchten Personen vor große Herausforderungen.

Die Herausgeber dieses Buches haben im Jahr 2012 in Ermangelung entsprechender Richtlinien und Empfehlungen wichtige rechtliche, ethische und medizinische Fragestellungen zu der Thematik erarbeitet und zur Diskussion gestellt (Rudnik-Schöneborn et al. 2014, online erschienen Februar 2013). Erst später sind Stellungnahmen verschiedener Arbeitsgruppen veröffentlicht worden, u. a. von der European Society of Human Genetics, ESHG (van El et al. 2013), vom American College of Medical Genetics, ACMG (Green et al. 2013), von der Gesellschaft für Humangenetik, GfH (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2013a), vom Deutschen Ethikrat (2013) und weiteren Arbeitsgruppen. Diese haben sich mit der Wahl des Untersuchungsverfahrens, der Kategorisierung von Zusatzbefunden hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung und der Aufklärungs- und Einwilligungsprozesse auseinandergesetzt.

In diesem Beitrag liegt der Schwerpunkt auf der Frage, welche komplexen Entscheidungen bei der Interpretation umfassender genetischer Daten getroffen werden müssen, um diese Informationen auch tatsächlich zum Wohle der untersuchten Person nutzen zu können. In der Zukunft wird sich der Kenntnisstand zur Auswirkung genetischer Veränderungen sicherlich deutlich verbessern, aber grundsätzliche Fragen zur Aufklärung und Rückmeldung genetischer Zusatzbefunde, die zunächst keinen Bezug zum klinischen Bild der untersuchten Person haben, bleiben.

2.2 Relevanz von Zusatzbefunden

Bei der Gesamtexomsequenzierung (»whole exome sequencing«, WES) oder Gesamtgenomsequenzierung (»whole genome sequencing«, WGS) erhält der Untersucher zwangsläufig Informationen über genetische Varianten des ganzen Genoms (etwa 20.000 Gene). Beim WES werden weniger als 2 % des Genoms analysiert, nämlich jene Abschnitte, die für Proteine kodieren (entsprechend etwa 180.000 Exons). Bei der Paneldiagnostik und genomweiten Chipanalysen werden Genvarianten an beliebig zahlreichen, aber bekannten Genorten untersucht, wodurch Zusatzbefunde weitgehend vermieden werden können.

Nach Daten aus dem 1000-Genome-Projekt (Xue et al. 2012) tragen etwa 11 % der untersuchten Personen eine Anlage für eine autosomal dominante oder zwei veränderte Anlagen für eine autosomal rezessive Störung. Die Zahl der Genvarianten, die die Funktion des entsprechenden Allels außer Kraft setzen, wird nach dieser Studie auf mehr als 400 pro Person geschätzt.

Derzeit ist noch nicht klar, welche von den nachgewiesenen Mutationen tatsächlich eine krankheitsverursachende (pathogene) Bedeutung haben. Erste bioinformatische Analysen von 2016 Genen, die mit Mendelschen Erkrankungen verbunden sind, haben pro Person nach bestimmten Auswahlkriterien folgende Mutationslast ergeben: 0,3 (0–2) Mutationen mit hoher klinischer Bedeutung, 0,06 (0–1) Mutationen, die ein hohes Risiko ausweisen und psychosozial belastend sein können, 2,6 (0–8) Mutationen ohne Handlungsoptionen und mit geringer klinischer Bedeutung und 5,5 (0–12) Mutationen, die mit erhöhten Risiken für Kinder einhergehen (Berg et al. 2013).

2.3 Grundsätze der humangenetischen Beratung

Die Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hat sich klar zu ihren Grundwerten positioniert (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2007). Wichtige Prinzipien sind das Respektieren des Selbstbestimmungsrechtes, des Gleichheitsgrundsatzes und der Vertraulichkeit, eng damit verbunden ist

das Recht auf umfassende Aufklärung bzw. das Recht auf Nichtwissen sowie die Wahrung des »informed consent«, der Schweigepflicht und der Freiwilligkeit.

Bereits 1975 wurde von der amerikanischen Fachgesellschaft für Humangenetik eine Definition des Begriffs der genetischen Beratung vorgelegt, die weiterhin allgemein anerkannt ist (Ad hoc Committee on Genetic Counseling 1975). Demnach ist genetische Beratung ein Kommunikationsprozess, in dem menschliche Probleme behandelt werden, die mit dem Auftreten oder der Möglichkeit des Auftretens einer Erbkrankheit in einer Familie zusammenhängen.

Dieser Prozess beinhaltet das Bemühen einer oder mehrerer entsprechend ausgebildeter Personen, einem Einzelnen oder einer Familie dazu zu verhelfen,

- medizinische Fakten einschließlich Diagnose, Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten zu verstehen,
- die Bedeutung von Erbfaktoren in der Ätiologie einer Erkrankung zu verstehen und Erkrankungsrisiken für bestimmte Verwandte richtig einzuschätzen,
- die Entscheidungsmöglichkeiten beim Umgang mit Erkrankungsrisiken zu verstehen,
- diejenige Verhaltensweise zu wählen, die in Anbetracht eines Erkrankungsrisikos und der familiären Zielvorstellung angemessen erscheint sowie
- die bestmögliche Einstellung zu der Erkrankung eines betroffenen Familienmitgliedes beziehungsweise zu der Möglichkeit des Wiederauftretens einer Erkrankung zu gewinnen (Zerres 2003).

Die Entscheidungsautonomie setzt dabei den freien Zugang zu medizinischen Ressourcen sowie Informationen und deren verständliche Übermittlung voraus. Informationsmöglichkeiten und Handlungsoptionen, die die Humangenetik zur Verfügung stellen kann, sollten allen Personen unabhängig von deren Vorwissen oder finanziellen Möglichkeiten zugänglich sein.

2.4 Gesetzliche Rahmenbedingungen

Nach der Begründung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) muss in Deutschland im Rahmen eines ärztlichen Behandlungsvertrages, d. h. einer diagnostischen, vorgeburtlichen oder prädiktiven Untersuchung, auf die Möglichkeit von Zufallsbefunden hingewiesen werden. Es ist Bestandteil der Aufklärung und Einwilligung, ob und inwieweit Zufallsbefunde mitgeteilt werden, wobei das Recht auf Nichtwissen und der Schutz nicht einwilligungsfähiger Personen berücksichtigt werden müssen. Im Forschungskontext, d. h. bei wissenschaftlichen Studien, greift das GenDG nicht, aber auch hier sollte über mögliche Zusatzbefunde aufgeklärt werden, wenngleich eine Rückmeldung nicht zwingend, aber bei Befunden mit hohem klinischen Nutzen ethisch geboten ist.

Aus diesem Grund ist es unabdingbar, dass im Vorfeld genetischer Untersuchungen geklärt wird, welche Ergebnisse erhoben und gegebenenfalls mitgeteilt werden. Nicht jeder Zusatzbefund verpflichtet den Arzt zum sofortigen Handeln, z. B. zur weiteren Abklärung oder zur Mitteilung gegenüber dem Patienten. Für den Befund muss eine hinreichende medizinische Grundlage bestehen, die in Anbetracht der Vielzahl erkennbarer genetischer Veränderungen aber zum Untersuchungszeitpunkt oftmals nicht ersichtlich ist. Darüber hinaus muss der Arzt abwägen, ob die Mitteilung eines Ergebnisses nicht einen unnötigen Schaden zufügt.

Zusatzbefunde, die nach GenDG eine prädiktive Bedeutung haben, dürfen nur im Rahmen einer genetischen Beratung vermittelt werden. Qualifizierte genetische Beratung setzt umfassende Fachkompetenz in der medizinischen Genetik voraus und kann daher nur von hierfür qualifizierten Ärzten geleistet werden. Da die bisherigen Kapazitäten für den Umgang mit genetischen Daten aus den neuen Technologien bei Weitem nicht ausreichen, sind eine verbesserte Aus- und Weiterbildung von Ärzten und ein erheblicher Ausbau von humangenetischen Beratungsstellen zu fordern.



■ Abb. 2.1 Kategorisierung von Zusatzbefunden nach klinischer Bedeutung.

2.5 Einordnung der klinischen Bedeutung von Zusatzbefunden

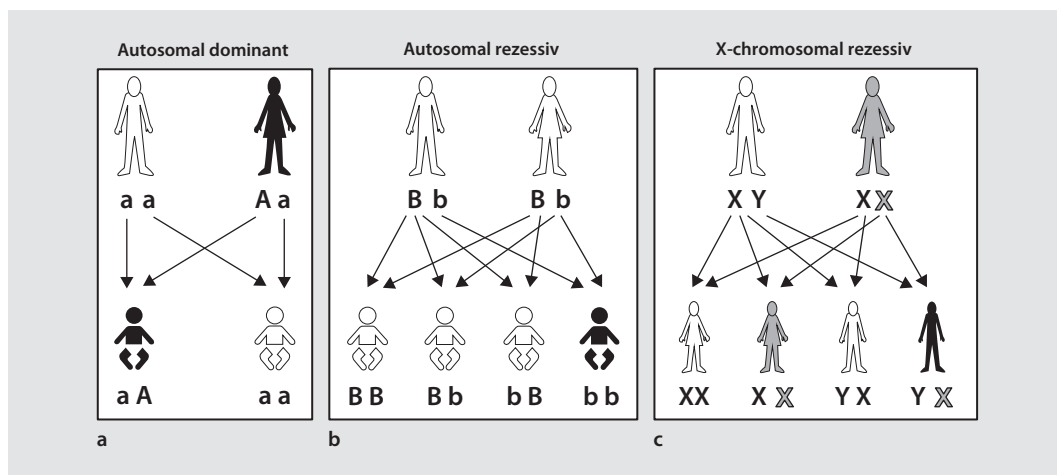
Während die meisten Arbeitsgruppen eine Rückmeldung von Zusatzbefunden nur nach Vereinbarung und eingebettet in einen engen Aufklärungs- und Beratungskontext für sinnvoll halten, gehen die Empfehlungen des American College of Medical Genetics deutlich weiter und schließen bei gesamtgenomischen Analysen eine Positivliste von Genen ein, in denen – unabhängig vom Alter der untersuchten Person – ungefragt nach Mutationen gesucht werden sollte (Green et al. 2013). Diese Empfehlungen hinsichtlich dieser »minimum list« haben auch in amerikanischen Fachkreisen erhebliche Kontroversen ausgelöst, die hier nicht weiter ausgeführt werden.

Unter humangenetisch ausgebildeten Ärzten ist das Bewusstsein, dass das Wissen um genetische Veränderungen die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen kann, häufig stärker ausgeprägt als in anderen medizinischen Fachbereichen. Dies resultiert aus der Erfahrung, dass die Interpretation von genetischen Varianten schwierig ist, eine Behandlungsoption oftmals nicht ableitbar und eine Prognose für viele Gendefekte nicht möglich ist, erst recht dann nicht, wenn diese nicht im Zusammenhang mit einem hierzu passenden klinischen Bild festgestellt werden.

Die Vorhersage zur klinischen Bedeutung (»clinical validity«) und zum ableitbaren Nutzen (»clinical utility«) von Genmutationen wird durch folgende biologische Mechanismen eingeschränkt:

1. Unvollständige Penetranz, d. h., nicht alle Genträger entwickeln ein entsprechendes Merkmal.
2. Variable Expressivität, d. h., die Auswirkung eines Gendefektes kann bei Genträgern sehr unterschiedlich sein.
3. Interaktion von Genen/Proteinen, d. h., der einzelne Gendefekt ist in seiner Wirkung durch weitere Gene beeinflusst.
4. Epigenetische Modifikation, d. h. erworbene Ein- und Ausschaltung von Genen.
5. Umwelteinflüsse, die gerade bei den multifaktoriell bedingten Volkskrankheiten eine wichtige Rolle spielen.

Im Einklang mit anderen Arbeitsgruppen haben sich die Herausgeber dieses Buches und die Gesellschaft für Humangenetik für eine Kategorisierung genetischer Eigenschaften nach ihrer Bedeutung für die untersuchte Person ausgesprochen (Rudnik-Schöneborn et al. 2014; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2013a). Es werden hierbei vier Kategorien vorgeschlagen (■ Abb. 2.1), wobei die Zuordnung nach jeweiligem Wissensstand überprüft werden muss und die Übergänge der Kategorien 1 bis 3 fließend sein können.



■ **Abb. 2.2** Schematische Übersicht über die Mendelschen Erbgänge. Merkmalsträger sind schwarz markiert, gesunde Personen weiß. (a) Autosomal dominant: Von zwei elterlichen Allelen wirkt bei der autosomal dominanten Vererbung das mutierte Allel A über a dominant, d. h., das Allel a kann eine Ausprägung des Merkmals nicht verhindern. (b) Autosomal rezessiv: Hier befindet sich die Mutation im Allel b, die nur dann wirksam wird, wenn sie beide elterlichen Allele betrifft, d. h., wenn nicht zusätzlich ein normales Allel B vorhanden ist. (c) X-chromosomal rezessiv: Männliche Genträger mit einem mutierten X-Chromosom (grau) erkranken, da sie nur über ein X-Chromosom verfügen und auf dem Y-Chromosom im Allgemeinen keine entsprechenden Gene vorhanden sind. Überträgerinnen für X-chromosomal rezessive Störungen (grau markiert) sind meist gesund, da durch das zweite (nicht mutierte) X-Chromosom ein Ausgleich erfolgt, sie können aber geringfügige Zeichen der Erkrankung aufweisen.

2.5.1 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.

Diese Kategorie bezieht sich hauptsächlich auf autosomal dominant erbliche Krebs syndrome (Erbgang ■ Abb. 2.2a) oder Herz- und Kreislauferkrankungen, für die etablierte medizinische Maßnahmen angeboten werden können. Der Anteil von Personen mit entsprechenden Mutationen wird derzeit auf etwa 3–4 % in der europäischen Bevölkerung geschätzt (Dorschner et al. 2013). Auch häufige Stoffwechselstörungen, die meist einem autosomal rezessiven Erbgang folgen und für die Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen zur Verfügung stehen, gehören in diese Kategorie.

Zwei Beispiele sollen hier genannt werden, die beleuchten, dass unser Wissen bisher keineswegs ausreicht, um für die vermeintlich klaren monoge-

nen Störungen eindeutige Handlungsempfehlungen für die Praxis auszusprechen.

■ Beispiel: Erblicher Darmkrebs (Lynch-Syndrom)

Erbliche Tumoprädispositionssyndrome machen etwa 5 % aller Krebserkrankungen aus; die wichtigsten Formen sind die erblichen Brust- und Eierstockkrebs syndrome sowie die erblichen Darmkrebs syndrome. Das Lebenszeitrisko für Darmkrebs liegt in der Bevölkerung bei 5 %, familiäre Häufungen werden bei 20–25 % der Fälle angegeben. Neben den monogen erblichen Tumorsyndromen, bei denen Mutationen in einzelnen Genen ein hohes Krebsrisiko vermitteln (hoch penetrante Mutationen), gibt es zahlreiche Gene, die das Krebsrisiko nur geringfügig erhöhen (niedrig penetrante Mutationen) und damit Übergänge zur dritten Kategorie genetischer Eigenschaften zeigen. Darüber hinaus sind modifizierende Gene und Umwelteinflüsse bekannt, die das Krebsrisiko

beeinflussen und die Vorhersage eines bestimmten Risikos erschweren (für eine Übersicht siehe De la Chapelle 2004).

Das Lynch-Syndrom oder das hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) wird autosomal dominant vererbt (■ Abb. 2.2a) und ist mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 80 % für das Auftreten von Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom) verbunden. Das HNPCC-assoziierte Tumorspektrum beinhaltet ein hohes Risiko von ca. 50 % für ein Karzinom der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) bei weiblichen Anlageträgern. Seltener kommen maligne Tumoren der Eierstöcke, des Magens, des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse, der Gallengänge, der ableitenden Harnwege (Urothelkarzinome) oder der Haut bzw. Hautanhangsgebilde vor.

Das HNPCC ist durch Defekte der DNA-Mismatchreparatur (MMR) bedingt. Die MMR-Proteine werden durch mindestens vier Gene kodiert. HNPCC-Patienten bzw. -Risikopersonen, d. h. Trägern einer pathogenen Mutation in einem der MMR-Gene, wird die Teilnahme an speziellen Vorsorgemaßnahmen, insbesondere regelmäßige Darmspiegelungen mit Entfernung von verdächtigem Gewebe und eine operative Entfernung der Gebärmutter bei weiblichen Risikopersonen, empfohlen. Die Durchführung einer prädiktiven genetischen Testung bei bisher nicht erkrankten Familienangehörigen ermöglicht bei Ausschluss der familiären Mutation eine Entlastung aus dem Risiko bzw. unterstreicht im Fall eines Mutationsnachweises die Notwendigkeit der Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen.

Nun ist die Vorhersage eines Mutationsbefundes in einem MMR-Gen bei Personen, in deren Familien keine entsprechende Erkrankung bekannt ist, keinesfalls einfach. Beim HNPCC führt – nach der Knudsonschen Zweischritthypothese – eine Keimbahnmutation nur bei Eintritt einer zweiten Mutation im betroffenen Gewebe zu Krebs. Wie man heute weiß, werden hier zahlreiche Regulationsmechanismen wirksam, die die Penetranz von Krebsgenen herabsetzen oder die Genexpression beeinflussen. Während belastende ärztliche Maßnahmen bei hohen Risiken klar indiziert sind, wird deren Einsatz schon schwieriger zu begründen

sein, wenn das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung gegebenenfalls nur geringfügig erhöht ist.

■ Beispiel: Hereditäre Hämochromatose

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine häufige autosomal rezessiv vererbte Störung (Erbgang ■ Abb. 2.2b), bei der die Eisenaufnahme im Dünndarm gesteigert ist und das überschüssige Eisen in verschiedenen Geweben abgelagert wird. Für den Verlauf und die Prognose am bedeutendsten ist eine Eisenanreicherung in der Leber, die unbehandelt nach vielen Jahren zu einer Leberzirrhose führen kann und mit einem erhöhten Risiko für Leberkrebs einhergeht. Weitere klinisch bedeutsame Symptome sind eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) und Funktionsstörungen des Herzmuskels. Des Weiteren kann es durch eine verstärkte Eisenablagerung in Gelenken zu einer Schädigung des Gelenkknorpels und dadurch zu Arthrosen und Schmerzen kommen. Die Therapie basiert auf regelmäßigen Aderlässen, durch die die Entstehung von Organschäden vollständig verhindert werden kann, sofern die Erkrankung rechtzeitig erkannt wird.

Es besteht nur dann ein Erkrankungsrisiko, wenn beide Genkopien des *HFE*-Gens eine Mutation aufweisen (homozygote Genträger). Jede 200. Person in der Bevölkerung ist homozygoter Genträger für die wichtigste Mutation C282Y, ca. 10 % zeigen die Mutation in mischerbiger (heterozygoter) Form. Es erkrankt jedoch nur ein kleiner Teil der homozygoten Anlageträger an einer Hämochromatose. Neueren Studien zufolge beträgt dieser Anteil je nach klinischem Bild wahrscheinlich lediglich etwa 10–15 % der Fälle (European Association for the Study of the Liver 2010). Außerdem erkranken Frauen aufgrund des chronischen Blutverlustes durch die Menstruationsblutungen seltener als Männer. Somit weist die Erkrankung eine verminderte und geschlechtsabhängige Ausprägung auf. Eine individuelle Einschätzung des Erkrankungsrisikos für bisher asymptomatische Mutationsträger ist kaum möglich. Da bei der Erkrankung aber durch einfache Laborkontrollen der Eisenwerte eine behandlungsbedürftige Situation erkannt werden kann, ist auch bei niedrigem Ausgangsrisiko ein entsprechendes Wissen sehr nützlich.

2.5.2 Kategorie 2

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

In diese Kategorie fallen vor allem jene Störungen, die im Laufe des Lebens zu neurologischen Symptomen wie Lähmungen, Demenz oder anderen Hirnfunktionsstörungen führen. Bei vielen dieser Erkrankungen liegt der Beginn im mittleren bis höheren Erwachsenenalter, die Vererbung ist häufig autosomal dominant mit einer hohen Penetranz. Mit einer solchen Diagnose in der Kindheit oder Jugend konfrontiert zu werden, bedeutet eine massive Belastung. Auf der anderen Seite kann die Kenntnis eines entsprechenden Risikos für die Lebens- und Familienplanung wichtig sein, auch wenn keine vorbeugenden oder therapeutischen Maßnahmen angeboten werden können. Darüber hinaus besteht die Hoffnung, dass Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden, die unter Umständen bei einer frühen Diagnose besser wirken als bei einer späten. Bei der Rückmeldung solcher Befunde muss demnach eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Noch schwieriger ist es, wenn die genetische Eigenschaft keine eindeutige Vorhersage erlaubt und – im Vergleich zu den seltenen monogen bedingten Gendefekten für neurologische Erkrankungen – mit einer erheblich größeren Häufigkeit in der Bevölkerung vorkommt.

■ Beispiel: Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz ist eine Hirnfunktionsstörung, die mit steigendem Alter deutlich häufiger wird. Während unter den bis zu 70-Jährigen unter 1 % erkranken, steigen die Raten bis zu einem Alter von 80 Jahren auf 3 % und liegen bei bis zu 90-Jährigen bei etwa 10 %. Genetische Varianten des *APOE*-Gens wirken sich deutlich auf das Risiko für eine Alzheimer-Demenz aus, viel stärker als bei multifaktoriellen Dispositionen (► Abschn. 2.5.3) und eher in Richtung einer autosomal dominanten Störung mit verminderter Penetranz, wenn bestimmte Allele in Kombination vorliegen (Genin et al. 2011). Das Apolipoprotein-E-Gen (*APOE*)-Gen kommt in der Bevölkerung in Form von drei Allelen vor ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), wobei sich bei jeder Person

zwei von diesen drei Allelen finden lassen. Liegt das $\epsilon 4$ -Allel einfach (heterozygot) vor, wie dies bei etwa 10–20 % in der deutschen Bevölkerung nachweisbar ist, steigt das Risiko für eine Alzheimer-Demenz um das Dreifache gegenüber Personen mit den häufigen zwei $\epsilon 3$ -Allelen. Es steigt auf das 10- bis 15-Fache bei Trägern eines reinerbigen (homozygoten) *APOE*- $\epsilon 4$ -Allels (diese Situation liegt bei etwa 2 % in der Bevölkerung vor). Ist es von Vorteil zu wissen, ob man ein großes Risiko für eine Demenz im späteren Lebensalter hat, solange es keine vorbeugenden Maßnahmen gibt? Führt dies nicht eher zu einer Angst um den Erhalt der geistigen Leistungsfähigkeit, zu einer »genetischen Diskriminierung«? Kann die Kenntnis dazu beitragen, dass Personen mit einem *APOE*- $\epsilon 4$ -Allel für ihr Alter besser vorsorgen? Soll der verantwortliche Arzt bei Nachweis eines solchen Zusatzbefundes diesen verschweigen? Kann denn der Patient überhaupt sein Recht auf Nichtwissen wahrnehmen, wenn er sich im Vorfeld einer genetischen Untersuchung mit diesen Fragen gar nicht beschäftigen konnte?

2.5.3 Kategorie 3

Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.

Die Volkskrankheiten (z. B. Bluthochdruck, Herzinfarkt, Diabetes mellitus) spielen in der klinischen Medizin eine weitaus wichtigere Rolle als die seltenen monogenen Erkrankungen. Sie werden multifaktoriell bedingt, d. h. dass neben Umwelteinflüssen zahlreiche erbliche Faktoren zu der Entstehung beitragen. Monogen erbliche Erkrankungen treffen nur 20 von 1000 Personen, während multifaktorielle Störungen im Laufe des Lebens bei 650 von 1000 Personen auftreten. Der individuelle Beitrag eines Gens an der Entstehung eines multifaktoriell bedingten Merkmals oder einer Erkrankung ist in der Regel sehr klein, sodass der prädiktive Wert eines oder weniger disponierender Gene gering sein muss.

Bei genetischen Assoziationsstudien werden die genetische Varianten (Polymorphismen) bestimmter Kandidatengene bei Gesunden und Be-

troffenen verglichen. Genetische Polymorphismen sind primär nichts anderes als unterschiedliche Nukleotidsequenzen in einem Genabschnitt, ohne zunächst einen eindeutigen Bezug zu der Erkrankung zu haben. Analysiert werden SNPs (»single nucleotide polymorphisms«), d. h. DNA-Sequenzvariationen, die sich in einem einzigen Nukleotid unterscheiden. Wenn eine Assoziation nicht nur für einen Polymorphismus, sondern für ein dichtes, genomweit verteiltes SNP-Panel getestet wird, spricht man von einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS). Für die meisten Volkskrankheiten wurden nur geringe Effekte einzelner Gene ermittelt, die als Odds Ratio ausgedrückt werden, d. h. der Faktor, um den sich das Risiko für eine Erkrankung erhöht, wenn die mit der Erkrankung assoziierte Genvariante vorliegt. Für fast alle Gene liegt die Odds Ratio im Bereich von 1–2, d. h., es kommt maximal zu einem verdoppelten Erkrankungsrisiko.

■ Beispiel: Koronare Herzerkrankung (Herzinfarkt)

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass vorherrschend nicht genetisch determinierte Faktoren zur Gefäßverkalkung (Atherosklerose) prädisponieren. Darüber hinaus weiß man aber auch, dass die koronare Herzkrankheit zu einem erheblichen Teil erblich bedingt ist. Zwillingsstudien belegen zweifelsfrei den Einfluss genetischer Faktoren. Hierbei wird die Häufigkeit der Erkrankung bei ein- und zweieiigen Zwillingen verglichen. Für das Merkmal koronare Herzkrankheit zeigen eineiige Zwillinge eine etwa doppelt so hohe Übereinstimmung (Konkordanzrate) wie zweieiige Zwillinge, wobei der genetische Einfluss umso größer ist, je früher im Leben ein Herzinfarkt aufgetreten ist (Übersicht Ortlepp u. Zerres 2004). Bisher ist nicht bekannt, welche und wie viele Gene die genetische Disposition der koronaren Herzkrankheit verursachen; die Zahl der beteiligten Gene wird auf über 200 geschätzt.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist der additive Wert der Diagnostik genetischer Polymorphismen zur medizinischen Begleitung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in keiner Studie nachgewiesen worden. Die klassischen Risikofaktoren (Rauchen, Bluthochdruck, erhöhte Cholesterinspiegel) liegen bei 80–90 % der Fälle mit koronarer Herzkrankheit vor. Nikotinkarenz, Bewegung

und Ernährungsumstellung stellen damit weiterhin die eigentliche Herausforderung in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit dar.

Bisher müssen Informationen, die Voraussagen über Erkrankungswahrscheinlichkeiten für multifaktorielle Erkrankungen für eine einzelne Person beinhalten, kritisch hinterfragt werden. Sollte das Wissen in den Nutzen von frühen Präventions- oder Therapiemöglichkeiten einmünden, ist die Information sinnvoll. Derzeit gibt es jedoch viel zu wenige Erfahrungen damit, inwieweit Personen durch Sorge über ein erhöhtes Risiko über Gebühr belastet werden. Dies trifft auch für die Frage zu, ob die Kenntnis von Risikovarianten eine Person zu einem besseren Lebensstil hinsichtlich Ernährung und Bewegung motivieren würde, oder ob – umgekehrt – bei Nichtvorhandensein von Risikovarianten eine nicht berechnete Sorglosigkeit hervorgerufen würde.

2.5.4 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.

In diese Kategorie fallen mischerbige (heterozygote) Anlageträgerschaften für autosomal rezessive Störungen bei gesunden Personen, deren (zukünftige) Kinder nur dann ein Erkrankungsrisiko haben, wenn eine homozygote Anlageträgerschaft durch Mutationen in beiden elterlichen Allelen vorliegt (■ Abb. 2.2b). Ähnlich sind X-chromosomal rezessive Mutationen zu bewerten, wenn sie bei gesunden Frauen oder Mädchen nachgewiesen werden und die bei künftigen Söhnen, die das mutierte X-Chromosom erben, zu einer Erkrankung führen (■ Abb. 2.2c). Hier ist das genetische Risiko sehr viel höher als bei autosomal rezessiven Erkrankungen, bei denen beide Eltern Anlageträger sein müssen.

Autosomal rezessive Erkrankungen, die zu schweren Entwicklungs- bzw. Organfunktionsstörungen im Kindesalter führen, sind als Einzeldiagnose selten, tragen in der Gesamtheit aber zu etwa 20 % der kindlichen Mortalität bei. Es gibt mehr als 1000 autosomal rezessive Erkrankungen, deren

molekulare Basis bekannt ist. Wird bei einer Person eine heterozygote Anlageträgerschaft festgestellt, so hat diese nur dann ein Risiko für eine schwere Störung bei den eigenen Kindern, wenn die Partnerin oder der Partner ebenfalls Anlageträger für eine Mutation in demselben Gen ist.

Der Wunsch, ein genetisches Risiko für zukünftige Kinder zu kennen und für die Familienplanung daraus Konsequenzen zu ziehen, noch bevor ein betroffenes Kind geboren wird, ist nicht grundsätzlich ethisch verwerflich, im Gegenteil: In einigen Ländern, in denen – ethnisch oder religiös bedingt – hohe Heterozygotenraten bekannt sind, gibt es seit Langem verpflichtende Partnerscreenings, um die Rate an homozygot betroffenen Kindern zu senken. Im Mittelmeerraum sind etwa 20 % aller Personen heterozygote Anlageträger für Störungen der Blutbildung, sog. Hämoglobinopathien (Thalassämia major), die unbehandelt zum Tod im Kindesalter führen. Durch breit angelegte Untersuchungen auf Heterozygotie für die Thalassämie vor der Eheschließung wurde die Häufigkeit erheblich gesenkt. In Sardinien beispielsweise sank die Zahl der Kinder mit einer Thalassämia major von 1:250 auf 1:4000. Ebenfalls seit Jahrzehnten etabliert sind Screeningprogramme in Israel für die Störungen, die unter Ashkenazi-Juden gehäuft auftreten. In den USA wird ein Anlagenträgerscreening im Hinblick auf die häufige Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose (ca. 4 % Anlageträger in der Bevölkerung) und auf die spinale Muskelatrophie (ca. 2 % Anlageträger in der Bevölkerung) empfohlen.

In Deutschland gibt es derzeit keine entsprechenden Bestrebungen, dies unter anderem vor dem Hintergrund, dass im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik eine umfassende Aufklärung durch eine humangenetische Beratung erforderlich ist, die für ein flächendeckendes Screening aber nicht zur Verfügung steht. Darüber hinaus ist es bei vielen Mutationen schwierig, eine Vorhersage zum klinischen Bild zu treffen, das in Abhängigkeit der kombinierten elterlichen Mutationen sehr variabel sein kann. So reicht das Spektrum bei der Mukoviszidose von Kindern, die nach der Geburt an einem Darmverschluss sterben, bis zu praktisch asymptomatischen Erwachsenen. Auch bei der spinalen Muskelatrophie ist durch eine Untersuchung der Eltern für gemeinsame Kinder nicht vorher-

zusagen, ob eine frühkindliche Form von Muskelschwund mit Tod in den ersten Lebensjahren oder eine mildere Form, die mit einer normalen Lebenserwartung einhergeht, entstehen wird.

Durch die methodischen Entwicklungen der Hochdurchsatzsequenzierungen haben Heterozygotentests, die eine Vielzahl von autosomal rezessiven Erkrankungen erfassen, inzwischen Praxisreife erlangt. Im Jahr 2011 hat die Arbeitsgruppe um S. F. Kingsmore einen »carrier test« veröffentlicht, mit dem 448 Erkrankungen erfasst werden (Bell et al. 2011). In der Studie wurden 104 Proben gesunder Personen untersucht, wobei sich pro Probe durchschnittlich 2,8 heterozygote Mutationen nachweisen ließen. Hochrechnungen aus den ersten Genomanalysen gehen von durchschnittlich fünf bis sechs pathogenen Mutationen für autosomal rezessive oder X-chromosomale Erkrankungen pro Person aus (Berg et al. 2013). In Anbetracht der Vielzahl an denkbaren Störungen, über die sinnvollerweise im Vorfeld nicht aufgeklärt bzw. beraten werden kann, stellen sich weiterhin viele ungelöste Fragen an das Angebot eines solchen Tests.

Zusatzbefunde aus dieser Kategorie sollten jedoch mitgeteilt werden, wenn sich Personen in der Phase der Familienplanung befinden. Für die Mehrzahl der Befunde ist das Risiko eines betroffenen Kindes klein, führt aber konsequenterweise zur Einbindung des Partners in die Frage des Umgangs mit den verbleibenden Risiken, einschließlich einer entsprechenden genetischen Testung. Außerdem ist das Wissen einer Anlageträgerschaft mit einer Verantwortung gegenüber weiteren Angehörigen verbunden, nachdem die meisten autosomal rezessiven Mutationen unbemerkt über viele Generationen weiter vererbt werden.

2.6 Schutz von nicht einwilligungsfähigen Personen

Gesamtgenomische Sequenzierungen werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt insbesondere zur Klärung und Erforschung von erblichen Entwicklungsstörungen eingesetzt, sodass die Mehrzahl der Patienten/Probanden Kinder sind. Nach den Daten einer aktuellen Studie aus den USA waren 80 % der untersuchten Personen Kinder (Yang et al. 2013).

Die GfH hat schon lange vor Einführung des GenDG Richtlinien zum Umgang mit genetischen Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht (Deutsche Gesellschaft für Human-genetik 2013b). Demnach sollen genetische Befunde, die für einen Minderjährigen erhoben werden, nicht mitgeteilt werden, wenn sie Risiken für Erkrankungen ausweisen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden und aus denen sich keine vorbeugenden oder therapeutischen Maßnahmen im Kindesalter ergeben. Dasselbe gilt für Befunde aus der Kategorie 4, die erst im Kontext der eigenen Familienplanung relevant werden. Diese Vorgaben, die inzwischen auch im GenDG verankert sind, sollen das informationelle Selbstbestimmungsrecht des Minderjährigen schützen und verhindern, dass eine entsprechende genetische Untersuchung überhaupt erst veranlasst wird.

Die Situation ist anders zu beurteilen, wenn die entsprechende Information als Zusatzbefund erhoben wird und damit ungefragt vorliegt. In diesem Fall haben die Ergebnisse mehrheitlich Konsequenzen auch für einwilligungsfähige Angehörige, sodass es ethisch nicht vertretbar ist, diese Information zu verschweigen. Hieraus resultiert die Empfehlung der GfH, die Rückmeldung in einem familienzentrierten Ansatz abzuwägen. Grundsätzlich ist ein aktiver Screeningprozess nach Mutationen im kindlichen Genom, der zunächst nur der medizinischen Begleitung von Angehörigen dienen würde, im ärztlichen Behandlungsauftrag nicht vorgesehen. Dies wird auch in der Auseinandersetzung mit der Positivliste der ACMG besonders kritisiert (Burke et al. 2013). Wenn eine entsprechende Rückmeldung von Befunden vereinbart wird, muss schon allein aus praktischen Gründen ein zeitlicher Rahmen vereinbart werden, der realistisch ist. Der Hinweis an die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter, dass bei ihrem Kind eine Mutation nachgewiesen wurde, die erst später von Bedeutung sein kann und deshalb nicht mitgeteilt wird, ist in der genetischen Beratung kaum durchsetzbar, weil nicht gewährleistet werden kann, dass diese Information dem Kind dann Jahre später, wenn es über deren Nutzen entscheiden könnte, überhaupt zur Verfügung steht.

2.7 Schlussfolgerungen für die Praxis

Bei diagnostischer Gleichwertigkeit der Methoden sollte im Behandlungskontext nach Möglichkeit jenes Verfahren eingesetzt werden, das mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Zusatzbefunden verbunden ist. Dies entspricht zumindest der Auffassung von deutschen und europäischen Arbeitsgruppen, jedoch entwickeln sich gesamtgenomische Sequenzierungen so rasch, dass sie in den nächsten Jahren in der genetischen Routine ankommen werden. In jedem Fall muss über die Möglichkeit von Zusatzbefunden im Vorfeld einer genetischen Analyse aufgeklärt und eine Vereinbarung über den Umgang damit getroffen werden.

Der untersuchten Person sollten nur solche Ergebnisse mitgeteilt werden, die analytisch gesichert und wissenschaftlich valide sind. Der verantwortliche Arzt kann aufgrund der großen Zahl und Komplexität möglicher Zusatzbefunde in der Regel nicht über jeden denkbaren Einzelbefund aufklären, sondern muss auf der Basis seines Fachwissens, im Sinne seiner ärztlichen Fürsorge sowie unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation zusammen mit der untersuchten Person festlegen, welche Art von Befunden mitgeteilt werden sollen. Dies bedeutet auch, dass das informationelle Selbstbestimmungsrecht von Minderjährigen in Abhängigkeit von der Fragestellung Grenzen erfährt, wenn sich z. B. aus einem Befund des Kindes auch für seine Eltern und Geschwister medizinische Konsequenzen ergeben. Demnach ist eine familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung anzustreben, die beim verantwortlichen Arzt eine umfassende Beratungskompetenz und Sachkenntnis voraussetzt.

Die Mitteilung von Zusatzbefunden, aus denen sich für die untersuchte Person ein relevantes Risiko für eine Krankheit aus der ersten Kategorie ergibt, ist nach Auffassung der zitierten Fachgesellschaften ärztlich geboten, während die Frage der Mitteilung von Befunden der anderen Kategorien kontextabhängig beurteilt werden sollte. Für den Umgang mit genetischen Zusatzbefunden sind weitere Erkenntnisse zur klinischen Bedeutung von

Genmutationen, zum Aufklärungs- und Einwilligungsprozess, zu Kommunikationswegen bei der Rückmeldung und zu den psychosozialen Konsequenzen der Feststellung genetischer Eigenschaften notwendig.

Mit zunehmendem Kenntnisgewinn und wachsenden Datenbanken werden sich unterschiedliche diagnostische Algorithmen ergeben, die besondere Anforderungen an die Aus- und Fortbildung von Ärzten stellen und einer ständigen Neubewertung unterliegen. Darüber hinaus ist es erforderlich, dass Personen, die genetische Untersuchungen in Anspruch nehmen, eine bessere (am besten schulische) Vorbildung über die wichtigsten Analyseverfahren und ihre Aussagekraft erhalten und dass über zu entwickelnde Kommunikationswerkzeuge aktuelles Wissen in die Praxis übermittelt wird.

Danksagung Ich bedanke mich bei Deborah Schöneborn und Birgit Reul für die Erstellung der Grafiken in  Abb. 2.2.

Literatur

- Ad hoc Committee on Genetic Counseling, American Society of Human Genetics (1975) Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 27:240–242
- Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA et al. (2011) Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next generation sequencing. *Sci Transl Med. Jan* 12;3(65):65ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.3001756.
- Berg JS, Adams M, Nassar N et al. (2013) An informatics approach to analyzing the incidentalome. *Genet Med* 15:36–44
- Burke W, Antommaria AHM, Bennett R et al. (2013) Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk. *Genet Med* 15:854–859
- De la Chapelle A (2004) Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nature Reviews* 4:769–780
- Deutscher Ethikrat (2013) Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme. Berlin.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2007) Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. ► <http://www.gfhev.de/de/leitlinien/gfh.htm#position>. Zugriffen: 06.10.2014
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013a) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. *Medgen* 25:284–286
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013b) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen. *Medgen* 25:395–397
- Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH et al. (2013) Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet* 93:631–640
- European Association for the Study of the Liver (2010) EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 53:3–22
- Genin E, Hannequin D, Wallon D et al. (2011) APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry* 16:903–907
- Gendiagnostikgesetz (GenDG, Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen). ► <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>
- Green RC, Berg JS, Grody WW et al. (2013) ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15:565–574
- Ortlepp JR, Zerres K (2004) Anwendung genetischer Tests bei der koronaren Herzerkrankung. *Medgen* 16:338–342
- Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P et al. (2014) Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. *Ethik Med* 26:105–119
- Van El CG, Cornel MC, Borry P et al. (2013) Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 21:1–5
- Xue Y, Chen Y, Ayub Q et al. (2012) Deleterious- and disease-allele prevalence in healthy individuals from current predictions, mutation databases, and population-scale resequencing. *Am J Hum Genet* 91:1022–1032
- Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al. (2013) Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 369:1502–1511
- Zerres K (2003) Humangenetische Beratung. *Dtsch Ärzteblatt* 100: A2720–2724

Zufallsbefunde bei molekulargenetischen
Untersuchungen
Medizinische, juristische und ethische Perspektiven
Langanke, M.; Erdmann, P.; Robiński, J.;
Rudnik-Schöneborn, S. (Hrsg.)
2015, XVII, 197 S. 7 Abb., Hardcover
ISBN: 978-3-662-46216-4