

Berlin, 25. Februar 2015

# EURAT - Ethische und Rechtliche Aspekte der Genomsequenzierung

Die Theorie: Rahmenbedingungen für  
die Rückmeldung von genetischen  
Befunden  
aus Forschung und Diagnostik.



Eva Winkler

Projektsprecherin EURAT  
Leiterin des Programms NCT-EPOC  
Ethics and Patientoriented Care in  
Oncology



NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

getragen von:  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Thoraxklinik-Heidelberg  
Deutsche Krebshilfe

# Überblick

1. Einsatz und Relevanz der Ganzgenomsequenzierung
2. Die vier wichtigsten ethischen Fragen
  1. Definition und Ausmaß von Zusatzbefunden
  2. Ethische Aspekte im Umgang mit Zusatzbefunden
3. Konkrete Vorschläge / die Arbeit von EURAT



# 1. Einsatz und Relevanz der Genomsequenzierung

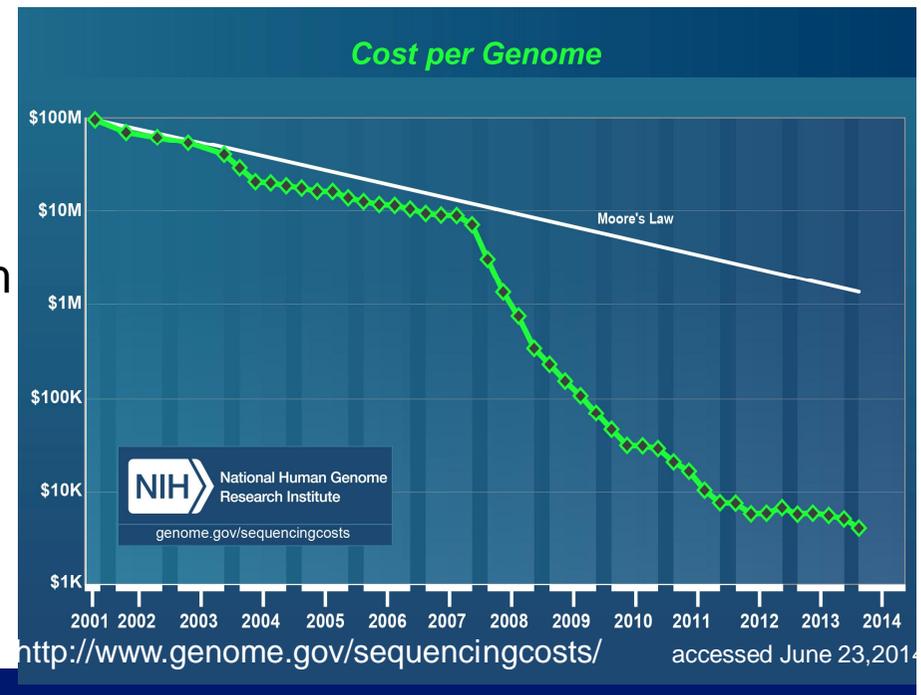


**Bislang Forschungskontext, aber diagnostischer Einsatz wird mit den sinkenden Kosten attraktiv**

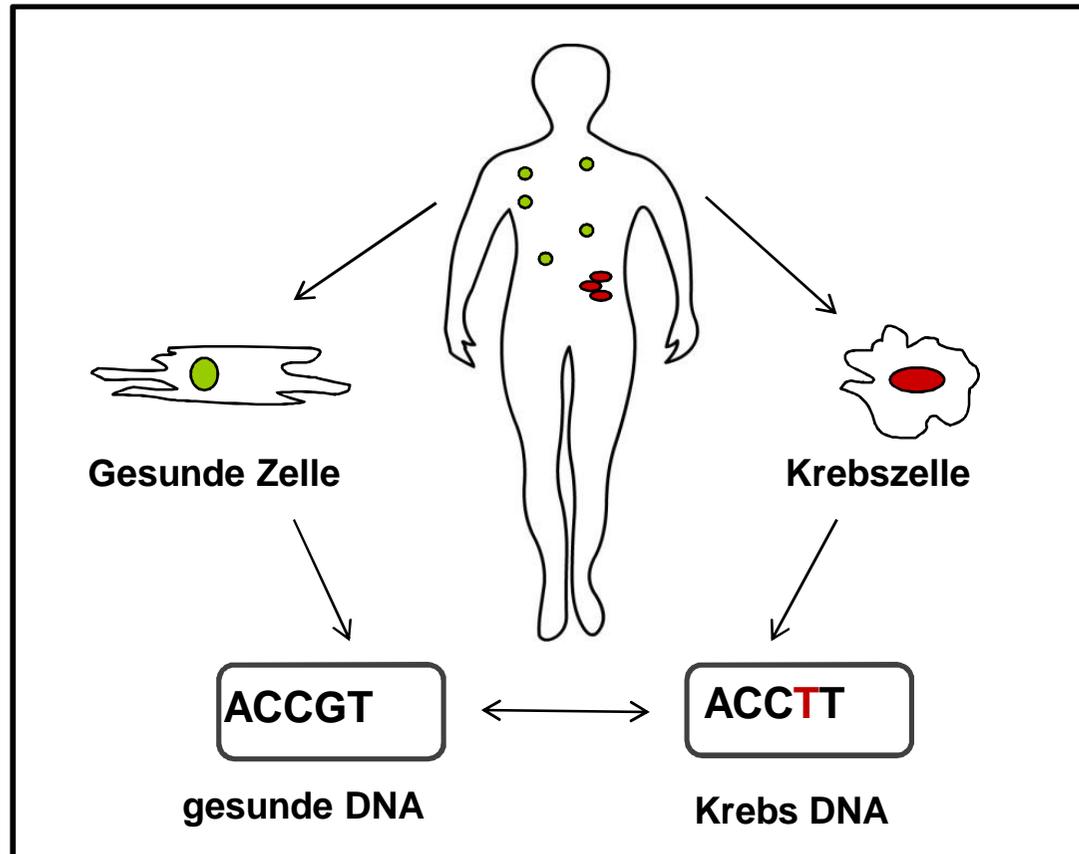
## Genomsequenzierung/NGS

1. Viel schneller  
Human Genome Project: 7 Jahre/Genom  
heute: 2-10 Tage/Genom
2. Viel günstiger  
100.000.000 \$ → 5-10.000 \$

100 Bücher à 1000 Seiten



# 1. Einsatz und Relevanz der Genomsequenzierung



1. Variation verstehen
2. Mutationen für Tumorwachstum oder Therapieresistenz identifizieren
3. Prädiktion Wirksamkeit der Therapie
4. Entwicklung zielgerichteter Therapien

## 2. Ethische und rechtliche Diskussion

Jahr	Empfehlungen
2009	Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
2010	Leopoldina
2012	Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues
2013	Deutscher Ethikrat
2013	American College of Medical Genetics and Genomics
2013	Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
2013	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
2013	Europäische Gesellschaft für Humangenetik
2013	EURAT Gruppe
2015	American Association for Molecular Pathology



## 2. Die wichtigsten ethischen Fragen

1. Wie soll mit (Zusatz-)Befunden aus der Genomsequenzierung umgegangen werden?
2. Wie lassen sich Schutz der Privatsphäre und die Weitergabe von Daten zur Forschung (data sharing) vereinbaren?
3. Welche Verantwortung tragen Forscher und Ärzte in der Genomforschung?
4. Wie ist der Aufklärungs- und Einwilligungsprozess für Patienten bzw. Probanden zu gestalten?



# Die Arbeit von EURAT



ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE  
DER TOTALSEQUENZIERUNG DES  
MENSCHLICHEN GENOMS

**Startseite**

Termine

Aktivitäten

Kontakt | English

Startseite > Marsilius-Kolleg >

## EURAT - Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

### NEUIGKEITEN

**Mai 2013**

# Stellungnahme des  
Deutschen Ethikrates: "Die  
Zukunft der genetischen  
Diagnostik - von der Forschung  
in die klinische Anwendung"

[Hyperlink](#)

Stell  
Hei

ngi



von Kalle  
Onkologie

Korbel  
Genomik

Wiemann  
Genomik

Kirchhof  
Verfassungsrecht

Lichter  
Genomik

Kulozik  
Onkologie

Winkler  
Onkologie  
Ethik

Tanner  
Ethik

Eils  
Bioinformatik

Bartram  
Humangenetik

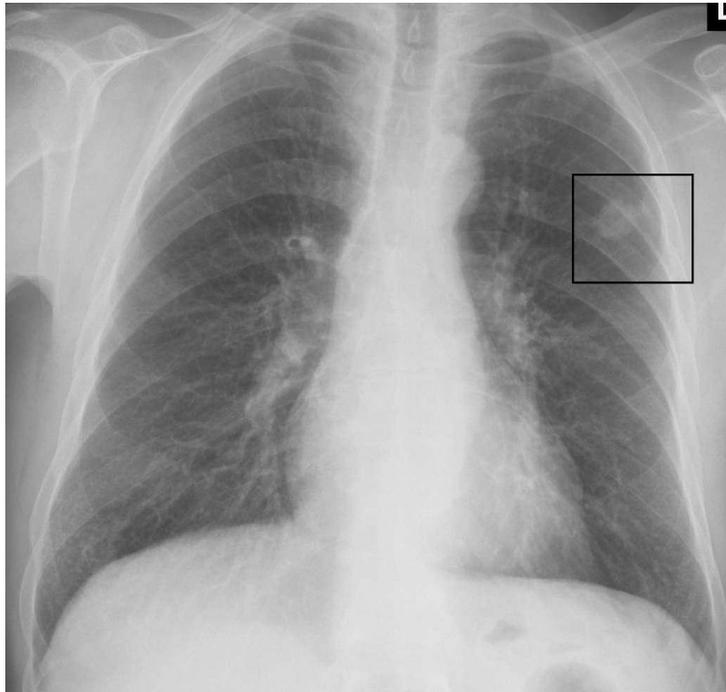
Wolfrum  
Rechtsvergleich

Schirmacher  
Pathologie

Schulenburg  
Gesundheitsökonomie



### 3. Was ist ein Zufallsbefund? - Definition



Eigentlich nichts Neues

Uneinheitliche Terminologie:

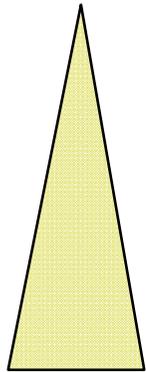
- incidental findings
- secondary findings
- unanticipated findings
- opportunistic findings
- unrelated findings
- unsolicited findings

„Befunde, die durch Untersuchungen bei Patienten o. Probanden innerhalb einer Studie/ diagnostischen Abklärung entstehen und potenziell die Gesundheit der Forschungsteilnehmer betreffen und deren Erhebung im Rahmen der Zielsetzung der Studie/ Diagnostik nicht beabsichtigt war.“

### 3. Erwartbarkeit von Zusatzbefunden

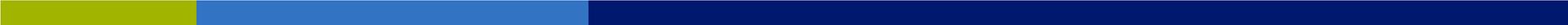
---

➤ Zufallsbefunde . tatsächlich eher **Zusatzbefunde**



- “ ca. 5000 monogen vererbte Erkrankungen
- “ Träger (heterozygot) rezessiv vererbte Krankheiten
- “ Polymorphismen, die häufig nur zu einem geringen Anstieg des Risikos multifaktoriell bedingter Krankheiten führt

**Im Unterschied zu herkömmlichen Zufallsbefunden,**

- “ Validierung/weitere Aufarbeitung notwendig, um dem Hinweis auf einen Zusatzbefund nachzugehen
  - “ stehen genetische Zusatzbefunde für ein Risiko, nicht für die Erkrankung selbst
  - “ Interpretation im Fluss: Vorhersage häufig nur für Risikopopulationen beschrieben
- 

## 4. Ethische Fragen zum Umgang mit Zusatzbefunden

---

Wie soll mit Zusatzbefunden aus der Ganzgenomsequenzierung umgegangen werden?

1. Ist es für die Rückmeldepraxis relevant, dass Ganzgenomsequenzierung aktuell noch überwiegend im Forschungskontext und nicht im klinischen Kontext lokalisiert ist?
2. Gibt es eine Verpflichtung nach genetischen Mutationen zu suchen (außerhalb der eigentlichen Fragestellung) ?
3. Sollen Befunde zurückgemeldet werden und wenn ja welche?
4. Soll/Kann der Patient mitbestimmen, was er wissen will / nicht-wissen will?



# 4. Unterscheidung Forschung und Behandlung

## Behandlungskontext

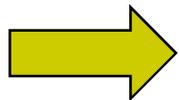
Geltungsbereich  
Gendiagnostikgesetz

- “ Aufklärung muß enthalten, inwieweit Zusatzbefunde mitgeteilt werden (Recht auf Nichtwissen, Schutz Minderjähriger)
- “ Mitteilung nur im Rahmen des vereinbarten Behandlungsvertrages

## Forschungskontext

Gendiagnostikgesetz  
gilt nicht

- “ keine Befunderhebungs- und Mitteilungspflichten
- “ Aufklärung muß über die Möglichkeit u. Umgang mit Zusatzbefunden informieren



Nur Rückmeldung von Ergebnissen, die analytisch gesichert, Wissenschaftlich validiert und gesundheitsrelevant sind

Stellungnahme der Dt Gesellschaft für Humangenetik  
zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung 2013

## 4. Forschungskontext: Umgang mit Zusatzbefunden

---

Patienten Einwilligung beinhaltet häufig:

- “ Zustimmung zur Verwendung des Restgewebes für Forschungsprojekte
- “ Ergebnisse werden nicht zurückgemeldet
- “ Forschung wird der Behandlung zukünftiger Patienten zugute kommen

**aber:**

Wenn der Zusatzbefunde eine behandelbare/verhinderbare Erkrankung anzeigt: Hat der Forscher nicht die ethische Verpflichtung, diese Information weiterzugeben, damit sie zum Patienten gelangt?

## 4. Forschungskontext: Umgang mit Zusatzbefunden

---

Kann/Soll der Patient mitbestimmen, was er wissen will / nicht-wissen will?

Selbstbestimmung als zentrales ethisches und rechtliches Konzept im Kontext der Gendiagnostik: Recht auf Nicht-Wissen/ Wissen

→Humangenetisches Prinzip sBeratung vor Testung%<sub>0</sub>.

...ist im NGS Kontext in dieser Form nicht umsetzbar.

Aufklärung: nicht möglich für alle potentiellen Befunde/ variablen Konsequenzen

“ Ca.6000 gen. Erkrankungen/ jeder Mensch heterozygot für 50-100 davon

Lösungsansatz: Cursorische Aufklärung nach Typologie

Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phänotyps,

Auftrittszeitpunktes

Schweregrades und Beeinflussbarkeit

Informierte Einwilligung ? Überforderung des Patienten?



## NCT- SUPPORT: Studie zur Optimierung des Aufklärung und Rückmeldung

Welche Informationen und Unterstützung benötigen Patienten bei der Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an Studien mit Ganzgenomsequenzierung?

Wie kann der Aufklärungsprozess und die Rückmeldepraxis auf die Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet und in den klinischen Alltag integriert werden?



Systematischer Literaturreview

Qualitative Analyse:

Fokusgruppen mit Patienten, Ärzten, Forschern am

NCT



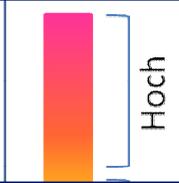
# 4. Umgang mit Zusatzbefunden

**Rückmeldung Befunde** Also nicht behandelbar würde ich jetzt auch nicht ganz so interessant finden, weil man kann es ja nicht ändern. Ich wäre so, dass ich wahrscheinlich auf jedes Zucken reagieren würde, und würde schon denken, "Oh mein Gott, morgen kannst du nicht mehr laufen". Und deswegen würde ich das auch ausklammern für mich. Alle ändern beiden find ich wichtig,... "



Krebs DNA

behandelbar/vorbeugbar  
Erblicher Brustkrebs



keit  
S

Wenn ich nicht weiß, ist da was oder ist da nichts, dann würde mich der Gedanke, ...mit mir umgehen und dann würd ich sagen, "Habe ich jetzt noch was oder ist da noch was und da zieht es manchmal und was hat das zu bedeuten", also ICH komme mit der Wahrheit besser zurecht als mit Ungewissheit.

**Zusatzbefunde**



# EURAT

## Stellungnahme:

- “ Mustertexte für die Aufklärung und Zustimmung von Patienten
  - “ NGS in der Humangenetik
  - “ NGS in der Krebsforschung
- “ Forscherkodex für Wissenschaftler, die in NGS involviert sind

<http://www.uni-heidelberg.de/totalsequenzierung/>

## 5. Lösungsansatz zu Zusatzbefunden: Forscherkodex

---

### 1. Teil - Ethische Grundsätze

1. Achtung der Selbstbestimmung des Patienten
2. Schadensvermeidung gegenüber dem Patienten
3. Schutz der Privatsphäre und vertrauensvoller Umgang mit personenbezogenen Daten
4. Gute wissenschaftliche Praxis
5. Gesellschaftlicher Nutzen

### 2. Teil - Richtlinien: Zentrale Rechte und Pflichten

- Keine Verpflichtung zur aktiven Suche außerhalb des Forschungsauftrags
- Befunde sollen weitergeleitet werden (Arzt/ zuständige Stelle) IV.7 S.17
- Behandelnder Arzt entscheidet über Validierung u. Rückmeldung (Treuhandmodell)

## 5. Lösungsansatz zu Zusatzbefunden: EURAT

---



### Zusatzbefunde:

- “ behandlungsrelevante Befunde werden dem Arzt mitgeteilt
- “ Patientenauskunft: Prävention/Vorsorge . Lebensführung
- “ Entscheidung über Validierung anhand von Patientenauskunft und ärztlicher Einschätzung

- “ Außerhalb e von Befund
- “ Somatische
- “ Prädiktive B

Ich willige ein,  
dass mir geprüfte medizinisch-erhebliche Befunde mitgeteilt  
werden können, die nicht mit meiner Krebserkrankung in Zu-  
sammenhang stehen und für die es nach derzeitigem Wissens-  
stand zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt

ja

nein. Ich widerspreche, ich will solche Befunde nicht wissen.

1. Welche Befunde sollen zurückgemeldet werden / Wie kann der Patient mitbestimmen, was er wissen will / nicht-wissen will?

Patientenstellungnahme zu Rückmeldepräferenzen

Rückmeldung krebsspezifischer (somatischer) Ergebnisse

Rückmeldung von Ergebnissen außerhalb des Krebskontext nur nach eingehender Beratung

2. Ist es für die Rückmeldepraxis relevant, dass Ganzgenomsequenzierung aktuell noch im Forschungskontext und nicht im klinischen Kontext lokalisiert ist?

Ja . denn wir befinden uns nicht im diagnostischen Setting

Aber einen Weg der Rückmeldung sollte es geben

3. Gibt es eine Verpflichtung nach genetischen Mutationen zu suchen im Forschungskontext?

Nein, aber....kontrovers diskutiert / Positivlisten?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und Ihre Fragen



**dkfz.**



UniversitätsKlinikum Heidelberg



**Helfen.  
Forschen.  
Informieren.**

Bedanken möchte ich mich zudem...

---

Bei der EURAT Gruppe

Bei meiner Arbeitsgruppe und den beteiligten Wissenschaftlern:

Dr.phil. Christoph Schickhardt, Philosophie

Dr. Alma Husedzinovic, Biologin, (prom. Biologie (ZMBH))

Dr. rer.nat. Katsiaryna Laryionava, Sozialwissenschaftlerin / Medizinethik

Sebastian Schleidgen, MA, Philosophie, Soziologie

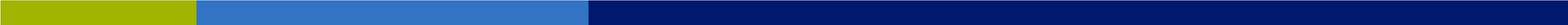
Simone Dippel, MA, Anglistik

Kontakt:

EURAT Koordinator Sebastian Schuol, MA, Philosophie

[Sebastian.Schuol@med.uni-heidelberg.de](mailto:Sebastian.Schuol@med.uni-heidelberg.de)

<http://www.uni-heidelberg.de/totalsequenzierung/>





# Verantwortung der Forscher: Umgang mit Zufallsbefunden

---

Kodex für nicht-ärztliche Wissenschaftler, die an der Ganzgenomsequenzierung beteiligt sind (und seine Erläuterungen)

## Gründe für den Kodex:

- Medizinisch erhebliche Resultate (Befunde/Zusatzbefunde)
- Forscher als Experte
- Bisher keine gesetzliche Regelung
- Komplexe Handlungskette: klare Verantwortungszuschreibung nötig

Die Rechte und Pflichten des Wissenschaftlers sollen durch diesen Kodex im Wege der Selbstregulierung bekräftigt und im Kontext der Ganzgenomsequenzierung von Patienten-Genomen präzisiert werden, um sowohl den Patienten als auch den Forscher zu schützen. (S.14/III.)

# Aktuelle Zahlen und Fakten: Häufigkeit Zusatzbefunde

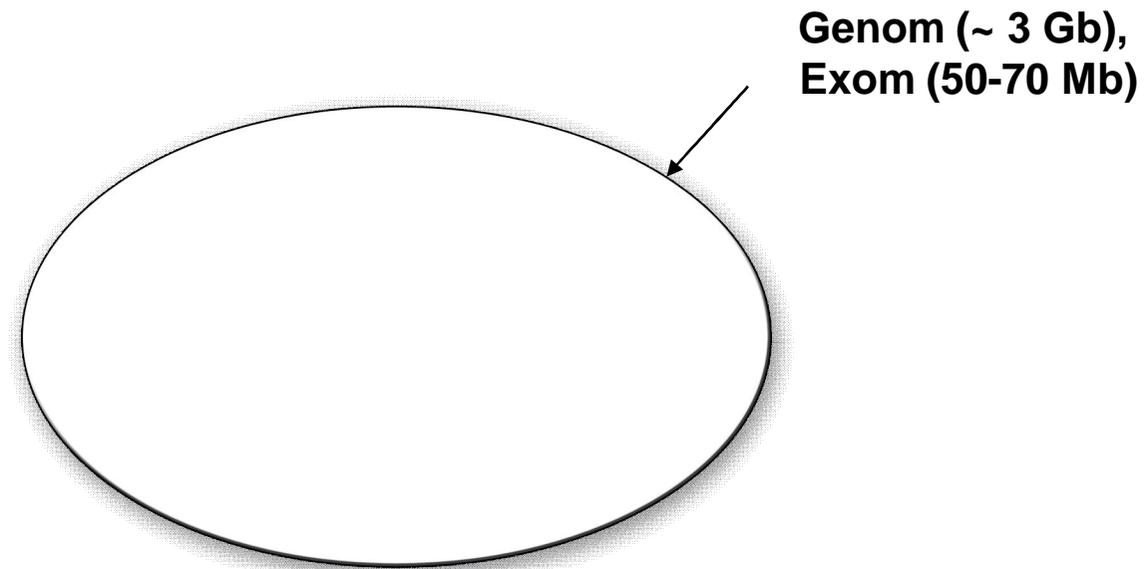
## Wie sieht das bei Gesunden aus?

- 1.000 gesunde Genome
- Positivliste mit 114 Genen
- Bei 3% der Teilnehmer Befunde, die sehr wahrscheinlich zu einer genetischen Erkrankung führen können

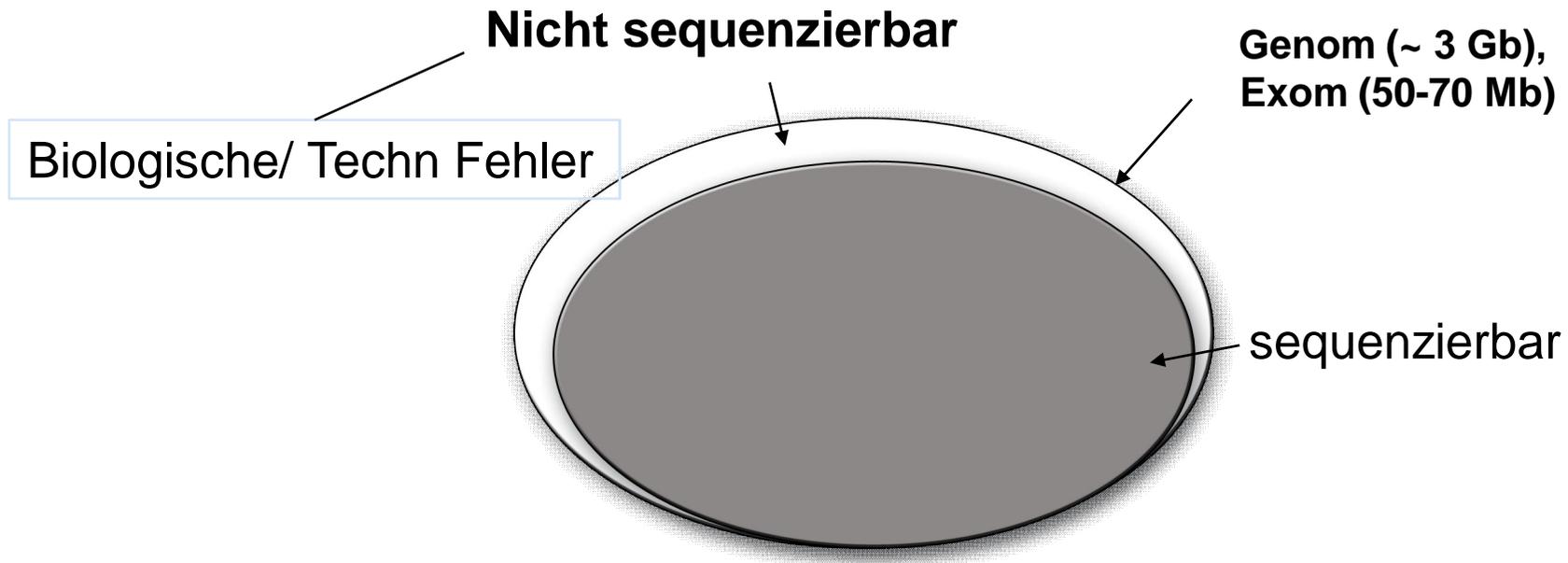
(Dorschner et al. 2013):

These data can provide an estimate of the frequency (~3.4% for European descent and ~1.2% for African descent) of the high-penetrance actionable pathogenic or likely pathogenic variants in adults.

## Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



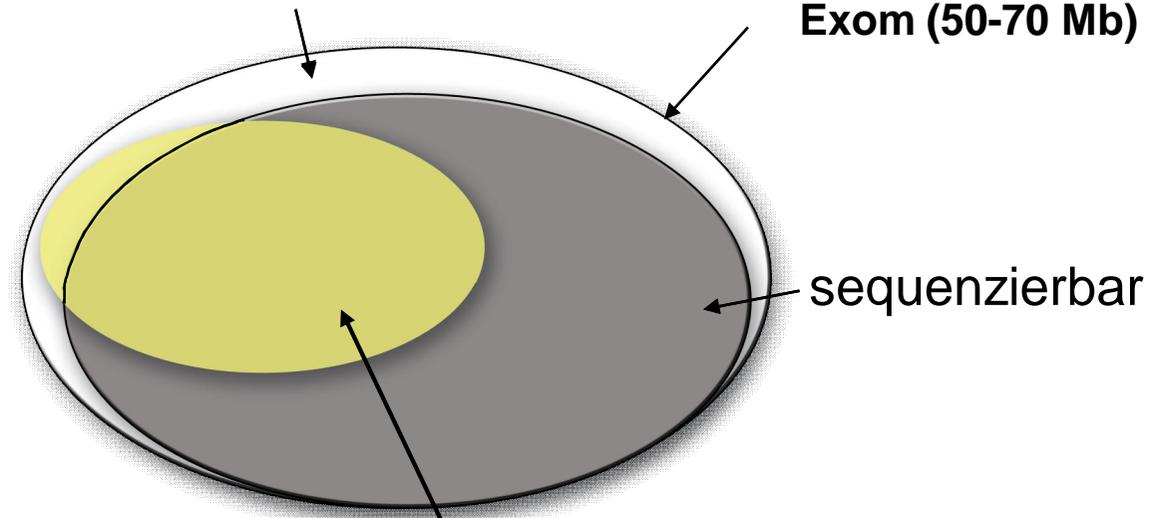
# Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



# Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?

**Nicht sequenzierbar**

**Genom (~ 3 Gb),  
Exom (50-70 Mb)**



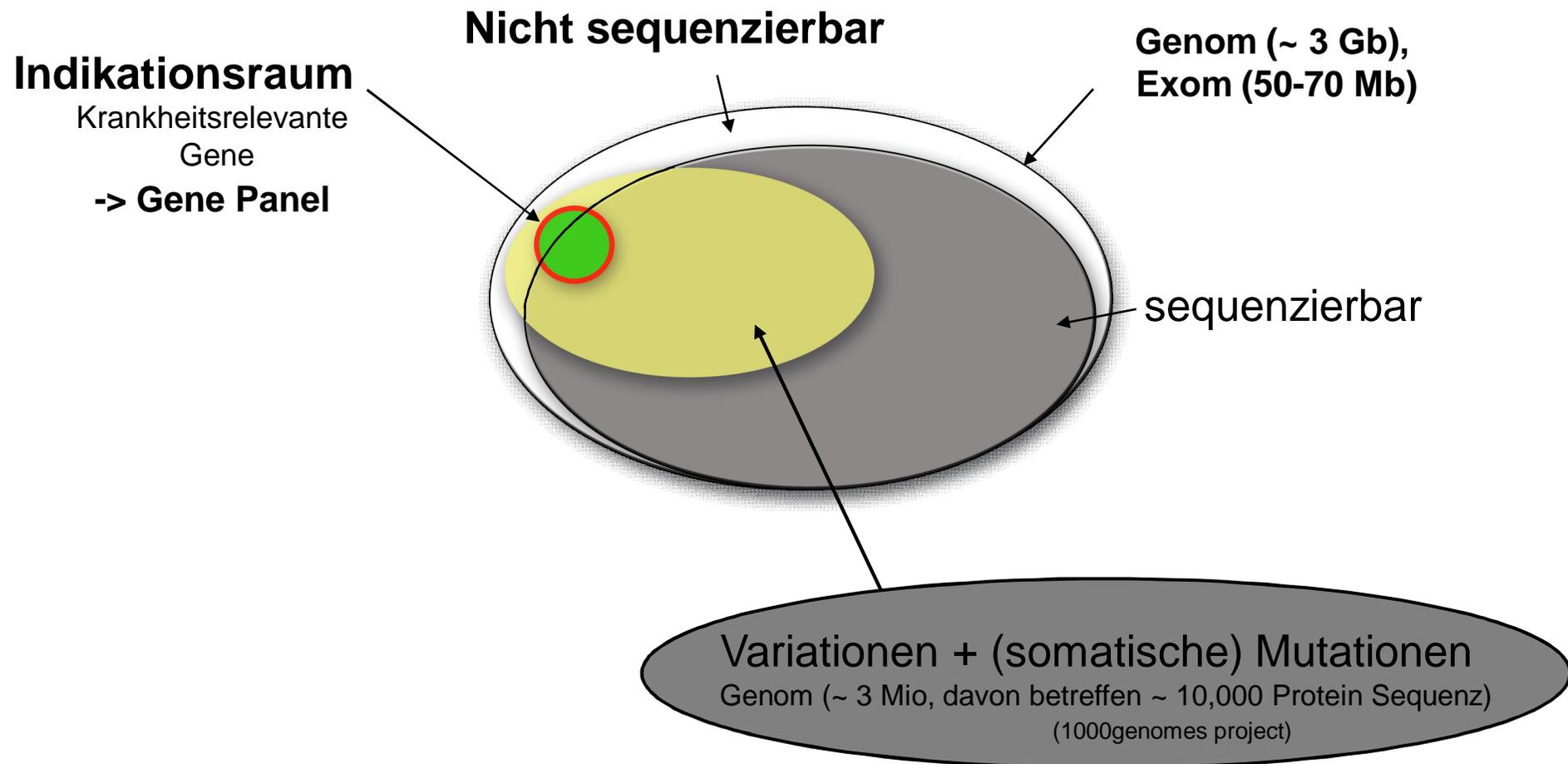
**sequenzierbar**

**Variationen + (somatische) Mutationen**

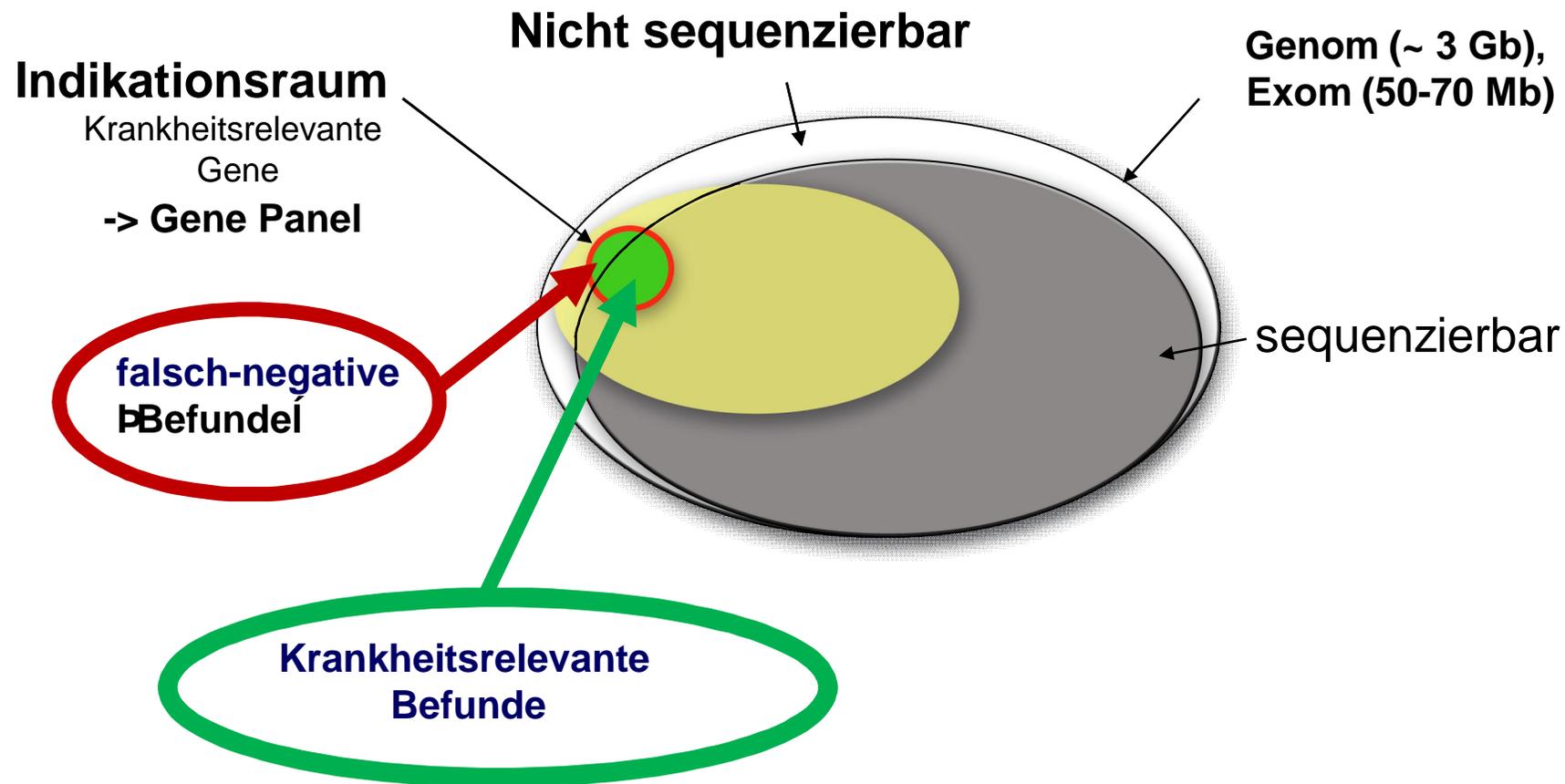
Genom (~ 3 Mio, davon betreffen ~ 10,000 Protein Sequenz)

(1000genomes project)

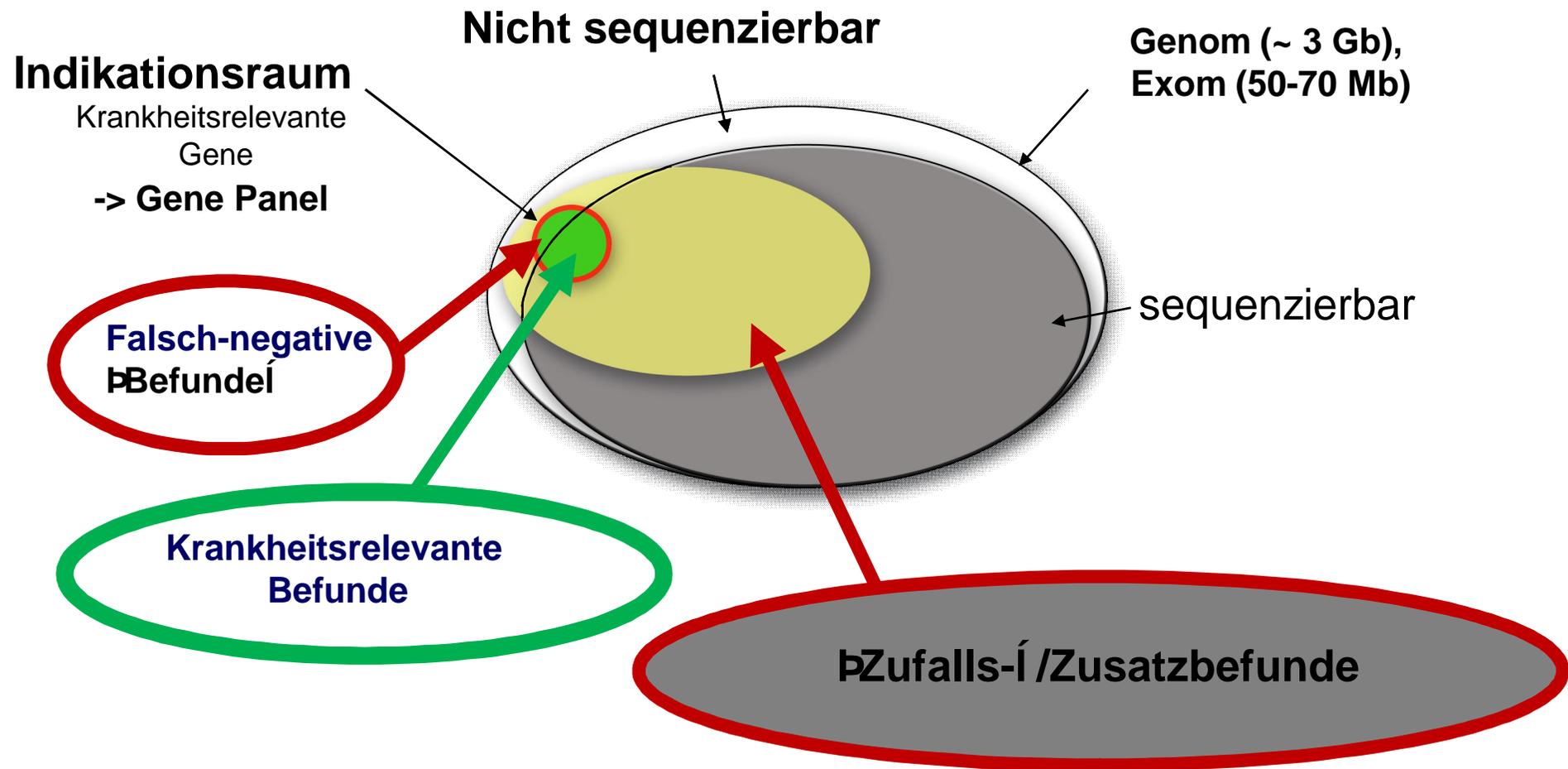
# Welche Informationen erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



# Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



# Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



**Mutationen sind bei genetischer Diagnostik zu erwarten!**

## Ergebnisse: Rückmeldewünsche von Patienten

### Gesunde Studienteilnehmer/ Öffentlichkeit:

➔ wünschen über behandelbare Befunde informiert zu werden

### Patienten hingegen

➔ im Vergleich sehr viel mehr Information

Literaturübersicht Husedzinovic EJHG 2015

### → Fokusgruppen- Diskussionen mit Patienten:

→ Heterogene Präferenzen bzgl unterschiedlicher Arten von Befunden:

Wenn ich nicht weiß, ist da was oder ist da nichts, dann würde mich der Gedanke, ...mit mir umgehen und dann würd ich sagen, "*Habe ich jetzt noch was oder ist da noch was und da zieht es manchmal und was hat das zu bedeuten*", also ICH komme mit der Wahrheit besser zurecht als mit Ungewissheit.