

# Stellungnahme

## der Qualitätskommission (QK) Genetische Beratung und Klinische Genetik des BVDH

### zur „Mitteilung bedeutender Sequenzvarianten ohne Wunsch nach Zufallsbefund“

#### Einleitung

Die ursprünglich leicht zu beantworten erscheinende Frage hat in der QK lebhaft und tiefgreifende Diskussionen ausgelöst, die Fragen über die Kommissionsgrenzen hinaus, bis hinein in die Kompetenz der ausführenden Labore und verantwortlichen ärztlichen Personen anderer Fachgebiete, aufgeworfen hat, was sich in den Kommentaren und Erläuterungen nur ansatzweise widerspiegelt. Daher sei in erster Linie auf die Stellungnahme verwiesen. Zudem unterbreitet die QK dem Vorstand des BVDH den Vorschlag, sich den aus der Diskussion ergebenden Fragen, die mittelbar und unmittelbar mit der Qualität einer genetischen bzw. der Genetischen Beratung und der Klinischen Genetik im Zusammenhang stehen, anzunehmen. Die Begriffe „Zufallsbefund“ (von der GEKO verwendet) und „Zusatzbefund“ (gängiger in der humangenetischen Praxis) werden in dieser Stellungnahme, bis zu einer Klärung durch die QK, vorerst synonym verwendet.

#### Stellungnahme

- 1) Macht eine untersuchte Person im Rahmen der Genetischen Beratung nach entsprechender Aufklärung durch die verantwortliche ärztliche Person über „Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft“ der genetischen Untersuchung von Ihrem Recht auf Nichtwissen gebrauch, wünscht also keine Mitteilung von Zusatzbefunden, sind **weder das Labor noch die evtl. in Kenntnis geratende ärztliche Person berechtigt, diese der untersuchten Person mitzuteilen**. Sollten Zusatzbefunde, die den Umfang der Einverständniserklärung überschreiten, irrtümlicherweise im Befundbericht des Labors stehen (Was eigentlich nicht passieren darf!), hat das Labor einen neuen Befundbericht ohne diese Zusatzbefunde zu erstellen, der dann auch, im Gegensatz zu dem Laborbefund mit Zusatzbefund, der untersuchten Person von der verantwortlichen ärztlichen Person ausgehändigt werden kann. Die irrtümlicherweise erstellten und zugestellten Befundberichte des Labors sind von der verantwortlichen ärztlichen Person zu vernichten. (Grundlagen: GenDG und GEKO Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 01.07.2022.<sup>(1)</sup> Die GEKO präzisiert dort: Um einerseits die genetische Analyse möglichst auf den Untersuchungszweck zu begrenzen und andererseits die Fachbereichsgrenzen der verantwortlichen ärztlichen Person zu berücksichtigen, sollte eine indikationsbezogene, phänotypzentrierte Auswertestrategie genutzt werden.)
- 2) Nimmt das Labor einen definierten Zielauftrag zur Analyse exakt benannter Gene an, darf das damit beauftragte Labor ohne Rücksprache mit der verantwortlichen ärztlichen Person keine weiteren Gene analysieren.

## **Begründung:**

Aus medizinethischer Sicht haben die autonome Entscheidungsfreiheit und das informationelle Selbstbestimmungsrecht der zu untersuchenden Person Vorrang vor einer gebotenen „Schadenabwendungspflicht“ (*non-maleficence, beneficence*) der verantwortlichen ärztlichen Person. Autonome Entscheidungsfreiheit und informationelles Selbstbestimmungsrecht können jedoch nur zum Tragen kommen, wenn die verantwortliche ärztliche Person eine umfassende Aufklärung sowohl über positive und gesundheitsfördernde als auch über negative und gesundheitsschädigende Auswirkungen des erhobenen Befundes und eventueller Zusatz- oder Zufallsbefunde einer genetischen Untersuchung durchführt. Der Wille des Patienten / der Patientin hat höchste Priorität (*respect for autonomy*).

## **Erläuterungen:**

Ad 1: Befundberichte sind Eigentum der im Rahmen einer medizinischen Diagnostik untersuchten Personen. Daher sind Befundberichte nach angemessener Beratung und Aufklärung der untersuchten Person dieser zur Verfügung zu stellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Aushändigung von Befunden genetischer Analysen und Untersuchungen an die untersuchte Person (bzw. deren sorgeberechtigte Person) gemäß GenDG §11 nur durch die nach GenDG verantwortliche ärztliche Person oder die Ärztin oder den Arzt, die oder der die Genetische Beratung durchgeführt hat, erfolgen kann. Gemäß gesetzlicher Anforderungen, insbesondere unter Berücksichtigung der §§ 8 und 9 des GenDG, muss vor einer Probenentnahme für die genetische Analyse seitens der verantwortlichen ärztlichen Person eine schriftlich zu dokumentierende Aufklärung über Zweck, Art, Umfang<sup>1</sup> und Aussagekraft der genetischen Analyse erfolgen. Wenn also eine auf eine ärztliche Fragestellung fokussierte genetische Analyse mittels Exom- oder Genomanalyse erfolgt, und die Patientenaufklärung auf diese ärztliche Fragestellung fokussiert, musste bei Durchführung einer Exom- oder Genomanalyse eine aktive Ausblendung oder Löschung all jener genetischen Daten erfolgen, die nicht schon vorab im Fokus der intendierten Gendiagnostik standen. Eine nachträgliche – egal, ob mündliche oder schriftliche – Information seitens des beauftragten Labors über Befunde außerhalb dieses Fokus der ärztlichen Fragestellung wären eine Verletzung der Bestimmungen des GenDG.

Ad 2: Der Wortlaut einer oft breit gefassten Einverständniserklärung (z. B. zur Ermöglichung einer Stufendiagnostik oder der Gestaltung unterschiedlicher Zielaufträge an verschiedene Labore) legitimiert das mit dem Zielauftrag beauftragte Labor nicht, die juristisch bindenden Limitierungen eines Zielauftrages zu überschreiten. Die Missachtung der Limitierung eines angenommenen Zielauftrages käme zudem der

---

<sup>1</sup> In § 3 GenDG wird explizit die Chromosomenanalyse (zytogenetische Analyse) erwähnt, ohne dass im GenDG irgendwo erläutert wird, inwieweit „Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft“ der Chromosomenanalyse im Hinblick auf die vorliegende ärztliche Fragestellung präzisiert oder limitiert werden konnte oder sollte. Insofern könnte extrapoliert werden, dass der Gesetzgeber eine solche Unschärfe auch im Hinblick auf die Exom- oder Genomanalyse in Kauf genommen hat. Andererseits bergen Exom- oder Genomanalyse ein im Vergleich zur Chromosomenanalyse um Größenordnungen höheres prädiktives Aussagepotenzial. Z. B. trägt statistisch jede Person mindestens eine „non-synonyme“ Variante in Genpanels ab einer Größe von 500 Genen<sup>(2)</sup> und/oder mindestens eine *de novo*-Mutation im kodierenden Bereich des Genoms<sup>(3)</sup>, und der Median der 454.787 untersuchten UK-Biobank-Probanden betrug 121 „likely deleterious“ missense und 214(!) „putative loss of function“ Varianten pro Proband<sup>(4)</sup>. Insofern sollte vernünftigerweise immer davon ausgegangen werden, dass Exom- und Genomanalyse neben der möglichen Beantwortung einer die Untersuchung veranlassenden diagnostischen Fragestellung ein hohes Potenzial im Hinblick auf prädiktive Informationen im Sinne des GenDG bergen.

Bevormundung bzw. Entmündigung der beauftragenden, verantwortlichen ärztlichen Person gleich und untergräbt das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt. Letztendlich müssen sich sowohl die Patienten und Ratsuchenden als auch die involvierten, verantwortlichen ärztlichen Personen auf den vereinbarten Rahmen des Untersuchungsauftrages verlassen können. Selbstverständlich kann jedes Labor auch einen Zielauftrag ablehnen.

#### **Weitere Kommentare und Erläuterungen**

Diese Problematik der Erweiterung des Untersuchungsauftrages wurde auch von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) aufgegriffen. In der zuletzt am 24.06.2022 revidierten Fassung der „Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 01.07.2022“<sup>(1)</sup> wird ausgeführt:

*„... Eine Erweiterung eines diagnostischen Untersuchungszwecks auf prädiktive genetische Eigenschaften und damit auf einen anderen Untersuchungszweck setzt die entsprechende Qualifikation der verantwortlichen ärztlichen Person im Rahmen ihrer Fachbereichsgrenzen zu einer solchen prädiktiven genetischen Untersuchung voraus und erfordert ggf. die Hinzuziehung weiterer Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgebiete.“ (S. 5)*

#### **„III.4.3. Aufklärung bzgl. genetischer Befunde außerhalb des Untersuchungszwecks**

*In Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Untersuchungsmittel ist es möglich, dass unbeabsichtigt genetische Eigenschaften festgestellt werden, die außerhalb des Untersuchungszwecks liegen („Zufallsbefunde“). Mit der betroffenen Person ist im Rahmen der Aufklärung zu besprechen, welche Arten von medizinisch relevanten Zufallsbefunden prinzipiell in Abhängigkeit vom Untersuchungsmittel auftreten können und dass die Mitteilung dieser Befunde nur bei vorliegender Einwilligung (§ 8 Abs. 1 Satz 2 GenDG) und ggf. unter Hinzuziehung weiterer Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgebiete erfolgen kann.*

*Zufallsbefunde können eine prädiktive Aussagekraft haben, zu psychischen Belastungen, einer medizinischen Überversorgung, arbeits- oder versicherungsrechtlichen Konsequenzen führen. Andererseits können Zufallsbefunde außerhalb des Untersuchungszwecks auch eine praktische klinische Relevanz haben. In einem Teil der Fälle sind therapeutische oder präventive Maßnahmen möglich, in anderen Fällen gibt es jedoch keine Interventionsmöglichkeiten. Unter Umständen können auch Informationen über Verwandtschaftsverhältnisse erkennbar werden.*

*Um einerseits die genetische Analyse möglichst auf den Untersuchungszweck zu begrenzen und andererseits die Fachbereichsgrenzen der verantwortlichen ärztlichen Person zu berücksichtigen, sollte eine indikationsbezogene, phänotypzentrierte Auswertestrategie genutzt werden.“ (S. 5f)*

Dieser Sachverhalt wurde bereits vor Verabschiedung der aktualisierten GEKO Richtlinie ausführlich und mit im Wesentlichen gleicher Schlussfolgerung beschrieben von Uta Rüping, Niclas Stock und Jörg Schmidtke („Aufklärungspflichten über die Möglichkeit von Nebenbefunden in der genomischen Medizin“<sup>(5)</sup>).

## Literatur

- (1) [www.GEKO/GEKO%20RL\\_Aufklaerung\\_med\\_Zwecke%20ab%202022%20expor.pdf](http://www.GEKO/GEKO%20RL_Aufklaerung_med_Zwecke%20ab%202022%20expor.pdf)
- (2) Estimating diagnostic noise in panel-based genomic analysis. Robin N. Beaumont , Caroline F. Wright. *Genetics in Medicine* (2022) 1-9.
- (3) The role of de novo mutations in adult-onset neurodegenerative disorders. Gaël Nicolas, Joris A. Veltman. *Acta Neuropathologica* (2019) 137:183-207.
- (4) Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. Joshua D. Backman, Alexander H. Li, Anthony Marcketta et al. *Nature* (2021) 599:628-634.
- (5) Rüping, Uta; Stock, Niclas; Schmidtke, Jörg: „Aufklärungspflichten über die Möglichkeit von Nebenbefunden in der genomischen Medizin“. in: *MedR* (2022) 40:663-667.

Tübingen, 31. Oktober 2022

Im Auftrag der Kommission:

Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz, M. A.  
Sprecher der Qualitätskommission

Verabschiedet von der QK per E-Mail-Abfrage am 31.10.2022 mit

\* Zustimmungen: 7/9

\* Ablehnungen: 0/9

\* Enthaltungen: 2/9