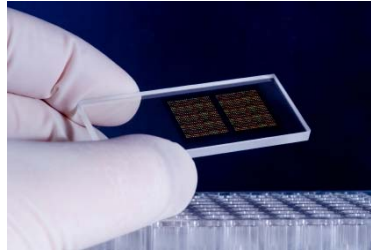
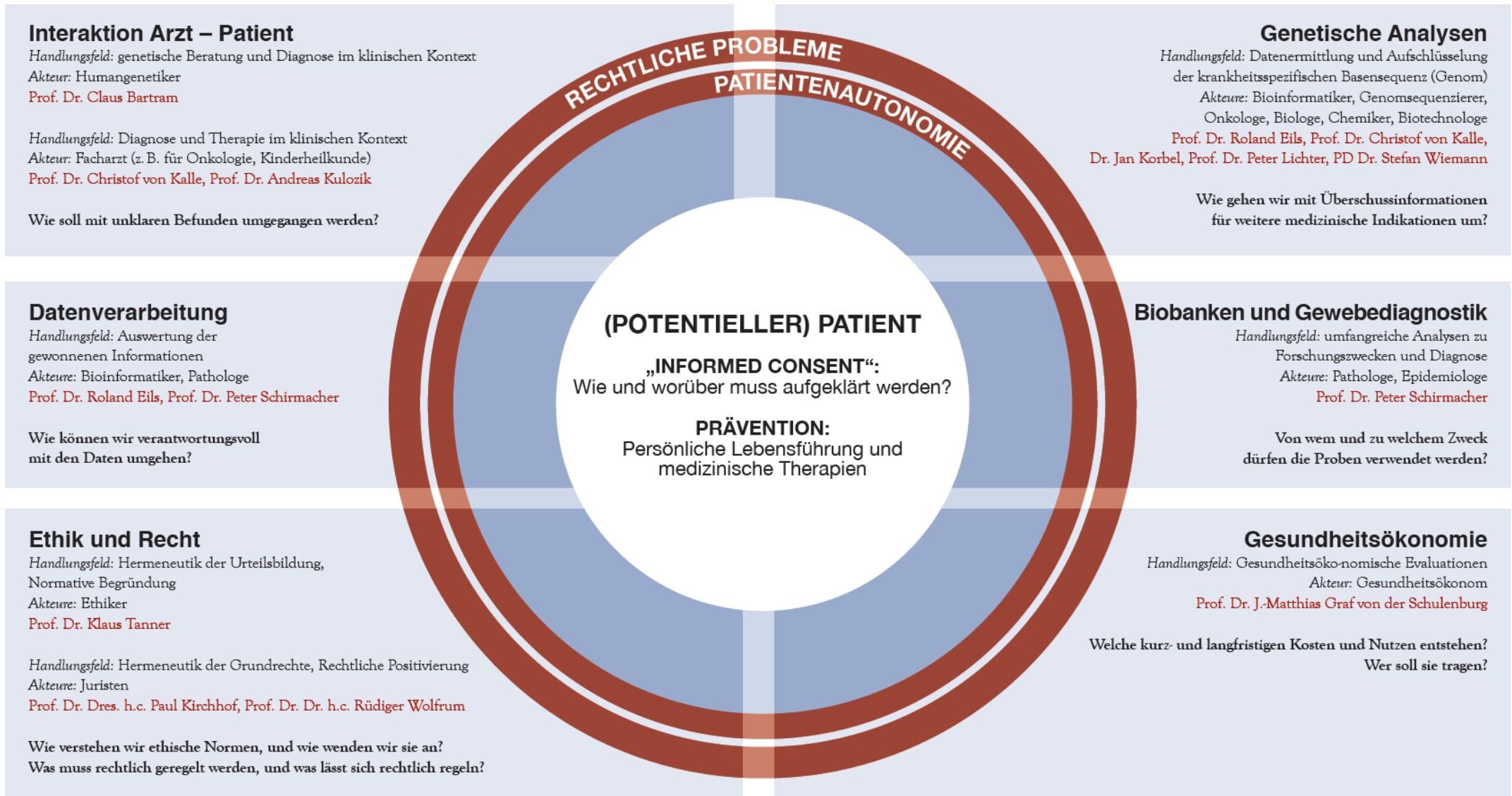


# EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

Informationsbroschüre  
zum EURAT-Workshop mit Patientenvertretern am 19.Juli 2012





# EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

## Projektvorstellung

EURAT ist ein Projekt zu normativen Fragen der Totalsequenzierung, das Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen der Universität Heidelberg inklusive dem Universitätsklinikums, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und dem Max-Planck-Institut (MPI) für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht sowie der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie der Leibniz Universität Hannover vereint.

## Ziele des Workshops

Die Totalsequenzierung verändert die klassische Interaktion von Arzt und Patient. Daher wird der Einfluss von „clinical sequencing“ auf die genetische Beratung und Aufklärung untersucht. Primär muss die informierte Einwilligung mit dieser neuen Technologie in Einklang gebracht und der Umgang mit Zufallsbefunden unter ethisch-juristischen und ökonomischen Gesichtspunkten geregelt werden.

Ziel des Workshops soll es sein, die bisherige Arbeit des Projekts mit der Sicht der Patienten anzureichern. Entsprechende Fragestellungen sollen im Dialog bearbeitet und Lösungsvorschläge entwickelt werden. Das Projekt EURAT hat hierzu Vorarbeit geleistet, und wir würden uns freuen, einen weiteren fruchtbaren Diskurs mit Patientenvertretern aufnehmen zu können.

## Was ist die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms?

Das menschliche Genom umfasst die Gesamtheit der vererbaren Informationen. Mit der Totalsequenzierung kann die gesamte Abfolge von Grundbausteinen (Nukleotide) des menschlichen Genoms analysiert werden, um dort genetische Veränderungen zu identifizieren.

# EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

Bereits heute wird die Totalsequenzierung bei bestimmten Krebs- und Erbkrankheiten in der medizinischen Diagnostik angewendet, um krankheitsrelevante Mutationen der Erbsubstanz zu ermitteln. Sie wird in absehbarer Zeit in weiteren Bereichen der klinischen Diagnostik eingebettet werden. Bei bereits erkrankten Patienten kann damit ein besseres Verständnis der konventionell gewonnenen Befunde erreicht werden und sie soll zu verbesserten, individualisierten Therapien führen. Erste Therapieerfolge lassen sich bereits verzeichnen. Doch die Totalsequenzierung begünstigt auch Aussagen zu zukünftigem Eintreten von Krankheiten und eröffnet damit die Möglichkeit zu prädiktiver Diagnostik, woraus spezifische Konsequenzen erwachsen.

## Die Problemfelder der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

Das Marsilius-Projekt EURAT schlägt vier Themenbereiche für die Workshop-Diskussion vor:

- Inhalte der informierten Zustimmung
- Gesprächsleitfaden für Aufklärungsgespräch und Information
- Möglichkeiten einer Positiv-Liste für „actionable genes“
- Verantwortungsvoller Umgang mit Bio-Banken

Zu den Problemfeldern der Totalsequenzierung gehört unter anderem die informierte Einwilligung des Patienten zu einem Eingriff an ihm selbst oder ihm Schutzbefohlenen. Ein normatives Schlüsselprinzip auf dem Feld der Medizin- und Bioethik sowie der entsprechenden rechtlichen Regelungen ist die Achtung der Probanden- bzw. Patientenautonomie. Um diese zu wahren, gilt es, den Patienten möglichst umfangreich über die Risiken und Nutzen eines Eingriffs im Vorfeld zu informieren.

Dies setzt voraus, dass dem Patienten nicht nur alle Informationen zu dem geplanten Eingriff zur Verfügung gestellt werden, sondern dass diese auch für ihn in verständlicher und klarer Weise formuliert sind. Um eine informierte Zustimmung des Patienten zu erlangen ist es demnach wichtig das Verständnis des Patienten

## EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

sicherzustellen. Nicht immer ist dies jedoch der Fall, wie Studien belegen: Oft werden wichtige Inhalte und essentielle Informationen vom Patienten nicht in vollem Umfang erfasst. Was an unterschiedlichen Gründen liegt; zum einen sind Patienteninformationen oft schwer Verständlich geschrieben und andererseits stehen Patienten mit einer lebensbedrohenden Krankheit oft unter solch emotionaler Belastung, dass Aufklärungsinformationen als nebensächlich erscheinen können.

Dies muss berücksichtigt werden, denn eine Verbesserung der Aufklärung vor und nach dem Eingriff kann nicht nur ein formaljuristischer Akt sein, sondern ist ethisches Gebot, um die Patientenwürde und -autonomie zu gewährleisten. Ein Gesprächsleitfaden könnte hier hilfreich sein, um sowohl Arzt als auch Patient zu entlasten.

Im Falle der Totalsequenzierung wird zudem die Aufklärung und Entscheidungsfindung durch einen weiteren Umstand herausgefordert: es *muss* mit zahlreichen Befunden gerechnet werden, die außerhalb der diagnostischen Fragestellung liegen. Angesichts der zu erwartenden Fülle an nicht-intendierten, krankheitsrelevanten Ergebnissen, stellt sich die Frage, wie adäquat vor einer Totalsequenzierung aufgeklärt werden kann und soll. Erschwerend kommt hinzu, dass keineswegs alle Befunde eine Krankheit diagnostizieren, die bereits ausgebrochen ist oder mit Sicherheit ausbrechen wird.

Zudem handelt es sich teilweise bei den erzeugten genetischen Daten um Befunde, die einer prädiktiven Diagnostik zuträglich sein können. Dieser Tatbestand verändert die (humangenetische) Diagnostik: Arzt und Patient müssen sich zunehmend mit Dispositionen (Möglichkeiten) und weniger mit Manifestationen (Tatbeständen) von Krankheit befassen. Beispielsweise ist jedes Individuum Träger von Prädispositionsgenen bzw. heterozygoter Merkmalsträger für monogene Erkrankungen. Solche möglichen Befunde stellen nicht nur den humangenetischen Aufklärungsprozess im Vorfeld der Untersuchung vor Herausforderungen, sondern erschweren auch die Beratung auf Grundlage der Ergebnisse. Auch hier stellt sich die ethisch-rechtliche Frage, wie mit Informationen umgegangen werden muss, die nicht nur den Patienten/Probanden selbst betreffen.

Hier steht die Möglichkeit einer dynamischen Positiv-Liste zur Debatte, die eine Eingrenzung der zusätzlichen Befunde darstellen würde, die an den Patienten

## EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

rückgemeldet werden. Damit würde sich nicht nur für den Arzt das Feld an Dispositionen einengen, sondern auch für den Patienten wären die möglichen Befunde, mit denen er sich eventuell auseinandersetzen muss, überschaubarer. Der Umfang der Liste wäre dabei noch zu erörtern und müsste fortlaufend dem Forschungsstand angepasst werden.

Aber nicht nur der Aufklärungs-, Einwilligungs- und Beratungsprozess im klinischen Diagnostikverfahren wird durch die Totalsequenzierung problematisch, auch ein neuer Umgang mit Biobanken, die Genmaterial lagern, wird dadurch nahe gelegt: Auch bei Material, das zu Forschungszwecken genutzt wird, können krankheitsrelevante Ergebnisse entdeckt werden. Hier stellen sich die Fragen, wie und in welchem Umfang solche Ergebnisse zurück an den Patienten gemeldet werden können und müssen. Die Probanden- bzw. Patientenautonomie muss hier jedoch ebenfalls zulassen, dass selbst bei einem positiven Befund keine Ergebnisse gemeldet werden, wenn der Patient bzw. Proband dies nicht wünscht.

Zu dieser ethisch-rechtlichen Brisanz kommt noch die logistisch-ökonomische Herausforderung, ein solches Rückmeldeverfahren überhaupt umsetzen zu können. Hierzu wurde bereits im Fachjournal „Nature“ (Nature 3/12: VOL 483) eine Diskussion eröffnet.

# EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

## Zusammenfassung der Nature-Artikel (Nature 3/12: VOL 483, P 373 und P 387):

Zufälliger Vorteil: Wissenschaftler die Genscreenings von Freiwilligen für die Forschung vornehmen, sollten den Teilnehmern mitteilen, wenn sie gesundheitsrelevante Daten gefunden haben (P 373) Und DNA-Spenderrechte bestätigt: Das NIH-Komitee drängt darauf, dass Studienteilnehmern die gesundheitsrelevanten Daten einer (Ganz)Genomanalyse mitgeteilt werden müssen (P 387).

Zu jeden Zeitpunkt bei einer Studie kann es zu dazu kommen, dass gesundheitsrelevante Daten des Studienteilnehmers entdeckt werden. Bisher hatte sich die Forschung aus Gründen des Schutzes der Forschung und um den Eindruck zu vermeiden, dass Studienteilnehmer persönlich und gesundheitlich von einer Studienteilnahme profitieren, dagegen entschieden, solche IF weiterzugeben.

Jedoch beginnt ein Umdenken dieser Konvention, hervorgerufen durch das Aufkommen der Ganzgenomanalyse. Eine Arbeitsgruppe des US National Institut of Health (NIH) in Bethesda, schlägt vor, dass Biobanken Einwilligungen/Vereinbarungen (policies) einführen, die das Rückführen der IF erlauben.

Die Idee kommt daher, dass es bereits heute einen Prozentsatz an Informationen gibt, die an Studienteilnehmer zurückgemeldet werden. Bei Bildgebenden verfahren beispielsweise sichtet ein Radiologe die Scans nach IFs, bevor dies an den Forscher gehen. In Anlehnung an dieses Konzept werden Forderungen laut, dass auch ein Set von Genen mit bekannten Mutationen (actionable Genes) von einem Humangenetiker gesichtet werden sollten, bevor es in die Forschung geht.

Die Schwierigkeit besteht darin, dass eine solche Liste zu implementieren nicht leicht sein wird und dabei noch einer konstanten Dynamik, bedingt durch ständige Forschungs- und Erkenntnisfortschritte, unterworfen sein würde.

Gegner dieses Verfahrens argumentieren, dass es den bisherigen Verlauf der Befundung unterlaufen würde, da auch bisher Ärzte nicht die alten Akten ihrer Patienten durchforsten würden, auf der Suche nach Ansätzen neuerer Behandlungsmethoden.

## EURAT: Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

---

Jedoch ist diese Debatte wichtig, denn immer mehr Firmen bieten genetische Tests via Internet an und diese Forscher und Labore unterliegen keinerlei ethischen Absicherungen. Was dort mit der DNA geschieht ist vergleichbar mit den Informationen, die auf den mittlerweile höchst umstrittenen Seiten wie Facebook o.ä. an privaten Informationsverwertungen geschieht.

Da aber offensichtlich ein Bedürfnis nach diesen Informationen besteht, sollte die Glaubwürdigkeit der Forscher nicht durch solche Unternehmen untergraben werden. Gesundheitsrelevante Daten an den Patienten rückzuspiegeln könnte ein Weg sein dieses Vertrauensverhältnis zu festigen und sich damit gegen den freien Markt abzugrenzen.

Auch der kürzlich von Wolf veröffentlichte Artikel in *Genetics and Medicine* (23; 2012) geht von einer „signifikanten Verantwortung“ der Biobanken aus. Dafür sollte jede Biobank mit einem Komitee ausgestattet werden, das über die Rückspiegelung von Zufallsbefunden entscheidet. Zusätzlich solle eine zentrale Einrichtung geschaffen werden, die die Objektivität und die Kontinuität dieser Entscheidungen garantiert.

Die Schwierigkeiten, die sich daraus ergeben, werden von vielfältigen Wissenschaftler als Gegenargument zu diesem Vorschlag angebracht: Wolf würde zwar ein lauterer Ziel verfolgen, jedoch keine Vorschläge über die Finanzierung derselben unterbreiten. Der Aufwand, jede Biobank mit einem Komitee auszustatten und eine zentrale Einrichtung zu schaffen, sowohl finanziell als auch institutionell nicht zu realisieren, ferner wird die politische Machbarkeit bezweifelt.

Wolf argumentiert dagegen, dass es bereits heute schon Biobanken gibt, die Zufallsbefunde an die Studienteilnehmer zurückgeben, diese Praxis also nur vereinheitlicht werden müsste.