

Big Data

Der Blick auf das ganze Genom wirft neue Fragen auf

In Forschungslaboren wird das komplette humane Genom längst untersucht. Vom Blick in die Erbgut-Totale erhofft man sich bessere Diagnostik und genauere Therapien. Zwar hat die Genomanalyse den Klinikalltag noch nicht erreicht. Doch schon jetzt wirft die Sequenzierungstechnologie viele ethische und rechtliche Fragen auf – für Forscher, Ärzte und Patienten.

Die „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“ geben mögliche Antworten darauf. Mustertexte zur Information und Aufklärung von Patienten in praxisnaher Versorgungsforschung und Forschung, ein Forscherkodex und ein theoretischer Problemaufriss versuchen die Balance zu wahren: zwischen dem Wohl von Patienten, seinem Anspruch auf Information und Mitsprache sowie der Forschungsfreiheit und dem klinischen Fortschritt. Die Heidelberger Schrift gilt als wegweisend für Deutschland, die DFG hat empfohlen, sich an ihr zu orientieren (1.8.2016).

Rasch im ethischen Dilemma



EURAT-Sprecherin Prof. Dr. Eva Winkler
© Uniklinikum Heidelberg

Den Anstoß dazu gab der Fall eines schwer kranken Patienten mit einem Hirntumor, der zudem in einer internationalen Studie eingeschlossen war, sagt Prof. Dr. Eva Winkler. Die Medizinerin und Ethikerin ist Sprecherin der interdisziplinären Projektgruppe EURAT an der Heidelberger Universität („Ethische und Rechtliche Aspekte der Ganzgenomsequenzierung des menschlichen Genoms“), welche die ‚Eckpunkte‘ herausgegeben hat.

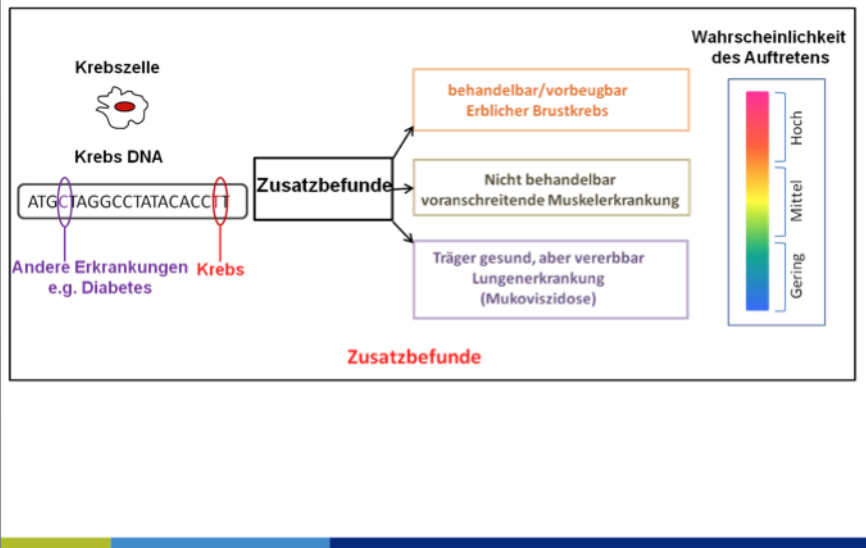
Am Forschungsinstitut entdecken die Forscher, als sie das Tumorgenom des Patienten sequenzieren, zufällig oder nahe an der Fragestellung eine Mutation. Diese ist typisch für Menschen, denen Genreparaturenzyme fehlen und die damit Gefahr laufen, Tumorerkrankungen zu entwickeln. Solchen Krebspatienten schaden Bestrahlung und Chemotherapie mehr, als dass sie ihnen helfen.

Plötzlich stecken die Forscher im ethischen Dilemma. Sind sie verpflichtet, diese womöglich nützliche Information an die behandelnden Ärzte zurückzumelden? Dürfen sie das überhaupt? Das war der Ausgangspunkt für die ‚Eckpunkte‘, sagt Eva Winkler. Eigentlich sind Fälle wie dieser nicht vorgesehen. Denn Patientenproben in der Forschung sind einfach oder doppelt pseudonymisiert, teilweise auch anonymisiert, und können aus Datenschutzgründen nicht einfach zurückverfolgt werden. „Bislang sind Forschung und Klinik wie zwei Silos, die getrennt und mit unterschiedlichen Regeln funktionieren“, erklärt Eva Winkler. Dazu muss man wissen, dass das Ganzgenom in stark arbeitsteiligen Prozessen sequenziert wird. An einer Sequenzierung sind meist unterschiedliche Institute aus Klinik und Forschung beteiligt.

Äquivalent zum hippokratischen Eid

Blickt ein Forscher auf das ganze Genom, können zusätzliche, medizinisch relevante Informationen anfallen, nach denen gar nicht primär gesucht wurde. Dem Forscher erwachsen neue Formen der Verantwortung im Umgang mit seinem Wissen über Patienten und deren Familien. Für Forscher am Standort Heidelberg, die Umgang mit Patientengenomen haben, formulieren die Eckpunkte eine Art Äquivalent zum hippokratischen Eid für Mediziner, der zudem arbeitsrechtlich relevant ist. Er gilt für Forscher der Universität und des DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum).

Mögliche Aussagekraft von Zusatzbefunden



Zufallsfunde können die Aussagekraft verändern, wobei die Unsicherheit derzeit noch groß ist. Es können Informationen über behandelbare wie nicht behandelbare genetisch bedingte Krankheiten gefunden werden. Abhängig von der informierten Patienteneinwilligung kann der Patient erneut kontaktiert werden, wenn validierte krebserrelevante Ergebnisse gefunden wurden, die eine mögliche Auswirkung auf vorbeugende Maßnahmen, auf die Therapie oder die Lebensplanung des Patienten haben.

© Alma Husedzinovic

Zwar sind Forscher nicht verpflichtet, das Genom auf alle möglichen krankheitsrelevanten Gene zu untersuchen. „Stolpern“ sie aber über etwas Relevantes, haben sie die Möglichkeit der Rückmeldung an den behandelnden Arzt, der dann gegebenenfalls den Zufallsfund validieren lässt. Wie klärt man einen Patienten vorher über solche notwendigerweise unspezifischen ‚Zufallsfunde‘ auf, wie schützt man dessen Recht auf Nichtwissen?

Vorausverfügung des Patienten

Diesem Dilemma setzt die Heidelberger Patientenaufklärung eine Art „Vorausverfügung des Patienten“ (Winkler) entgegen. Will dieser über eine zusätzliche und auch behandelbare Erkrankung informiert werden oder nicht. Ebenso wird ihm anheimgestellt, ob er informiert werden will, falls der Zufallsfund auf eine nicht behandelbare Erkrankung hinweist. Dieser Weg sei keine finale Lösung, sagt EURAT-Sprecherin Winkler, aber ein Weg, der sowohl die Möglichkeit der Rückmeldung als auch das Patientenrecht auf Nichtwissen respektiert, dem Patienten mithin die Wahlfreiheit belässt.

Mit den Heidelberger Eckpunkten, die 2013 erstmals und Ende 2015 in erweiterter Fassung publiziert wurden, ist die Diskussion um ethische und rechtliche Fragen im Umgang mit Ganzgenomsequenzierung in Gang gesetzt worden. Fachkreise diskutieren teilweise hochkontrovers, beispielsweise über ‚Positivlisten‘, wie sie die amerikanische Gesellschaft für molekulare Genetik (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) empfiehlt. Danach wird bei einer Genomanalyse eine Reihe genetischer Krankheiten (56) immer mitgetestet. Der Patient wird darüber vorab informiert. Das Patientenrecht auf Nichtwissen bleibt bei dieser auch in den USA nicht unumstrittenen Praxis auf der Strecke.

„Nicht zu breit ins Genom schauen“

Ursprünglich sprachen sich auch die Experten in Heidelberg für eine Positivliste wichtiger therapierbarer Erkrankungen aus. Davon nahm man Abstand, orientierte sich an der derzeitigen humangenetischen Diagnostik, „nicht zu breit ins Genom zu schauen“, nicht jede Eventualität zu ventilieren. Die Diskussion darüber ist in vollem Gang und längst nicht abgeschlossen. Dies beobachtete Eva Winkler bei der diesjährigen Jahrestagung der Humangenetiker in der Session „Mein Genom gehört mir“.

In der Onkologie ist die Genomsequenzierung inzwischen über sogenannte molekulare Tumorboards als Routine etabliert, sagt Eva Winkler. Die EURAT-Sprecherin ist am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen der Uni Heidelberg in der onkologischen Versorgung auch als Oberärztin tätig. In der Versorgung sei man immer mehr am molekularen Kostüm der Tumoren interessiert. So werde bei jungen Patienten oder solchen mit ungewöhnlichem Krankheitsverlauf das Tumorgenom sequenziert. Heute, sagt Winkler, schätze man die prädiktive Kraft vieler Mutationen, häufig auch für andere Tumorerkrankungen.

Wichtig sind Privatsphäre und Mitbestimmung des Patienten

Gerade von Big Data werde ein großer medizinischer Nutzen erwartet, sagt die EURAT-Sprecherin. Umso mehr müsse die Privatsphäre geschützt und die Mitbestimmung bei der Nutzung der Daten von Anfang an berücksichtigt werden. Ehrlichkeit gegenüber Patienten sei unerlässlich, wozu auch das Eingeständnis zählt, dass es eine absolute Anonymisierung genomischer Daten nicht gibt (vgl. Gymrek). Dem Patienten soll es im Rahmen der Aufklärung möglich sein mitzuentcheiden, ob das Risikoprofil für ihn immer noch Grund genug ist, mit seinem Gewebe oder seinen Daten die Forschung zu unterstützen.

Institutionen, deren Forschern Patienten und Probanden genomische Daten anvertrauen, müssen dafür sorgen, dass ein Datenmissbrauch möglichst unwahrscheinlich wird. Das DKFZ hat unlängst ein solches Rahmendatenschutzkonzept verabschiedet, auch in Zusammenarbeit mit der EURAT-Projektgruppe. Es soll "nachhaltig Forschung mit personenbezogenen Daten im onkologischen Umfeld (...) ermöglichen und gleichzeitig die Vertraulichkeit dieser Daten (...) gewährleisten und die Rechte und Interessen der Betroffenen (...) schützen." Dies soll mit Datenschutzklassen erreicht werden.

Noch fehlen valide Daten, die den Nutzen von Genomdaten für Patienten belegen. Allenfalls gibt es Zusammenstellungen (vgl. Tsimberidou) von Patienten ohne Vergleichsgruppe, die aufgrund individueller molekularer Empfehlungen behandelt wurden, deren Lebensdauer vielversprechend war.

Viele internationale Daten für Evidenzvalidierung nötig

Inzwischen hat die molekulare Diagnostik das Studiendesign verändert, gibt Eva Winkler zu bedenken. In Basket-Studien werden Patienten mit einer bestimmten

Mutation über verschiedene Krebsformen hinweg eingeschlossen. Zwar gelinge der erste Schritt der Translation in die klinische Studie häufig. Den zweiten Schritt, wenn die Daten der Genom-Diagnostik mit denen konventioneller Diagnostik verglichen werden, wird es nach Winklers Einschätzung so nicht mehr geben, weil die Fragestellungen immer spezifischer werden, die aus der molekularen Diagnostik abgeleitet werden. Dennoch braucht es den Schritt der Evidenzvalidierung über den Einzelfall hinaus. Da es große Studien künftig so nicht mehr geben werde, sei man auf viele internationale Daten zu kleineren Subgruppen von Krankheiten angewiesen. Bis dahin müsse noch viel Denkarbeit, Geld und Strukturbildung in diese adaptiven Studiendesigns investiert werden.

Quellen/Literatur:

Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung, Heidelberg, November 2015 (2. aktualisierte Auflage), http://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/mk_eurat_journal_d_2016_web.pdf

DFG (Hg.): Stellungnahme. Humane Genomsequenzierung – Herausforderungen für eine verantwortungsvolle Anwendung in der Wissenschaft, Bonn, 01.08.2016. http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2016/160801_stellungnahme_humane_genomsequenzierung.pdf

American College of medical genetics and genomics (ACMG): ACMG Releases New Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing: Four Genes Added and One Removed in ACMG SF v2.0, Bethesda, 17.11.2016 (Pressemitteilung). <https://www.acmg.net/docs/SecondaryFindingsFinal.pdf>

Gymrek, M. et al.: Identifying Personal Genomes by Surname Inference, *Science*, 18.1.2013, Vol. 339, 6117, s. 321-324, DOI: 10.1126/science.1229566.

Tsimberidou, AM, et al.: Personalized Medicine in Phase I Clinical Trials Program: The MD Anderson Cancer Center Initiative, *Clinical Cancer Research*; 18(22); 6373–83. DOI: 10.1158/1078-0432.