

RICHTIG

BERATTEN

RICHTIG BERATEN

PATIENTENAUFKLÄRUNG IN DER HUMANGENETIK

MAJA HEMPEL & STEFAN BÄR

In kaum einem anderen Gebiet der Medizin verändert der technische Fortschritt die diagnostischen Möglichkeiten so grundlegend wie in der Humangenetik. Systematische Untersuchungen dazu, wie Patientinnen und Patienten im humangenetischen Kontext am besten beraten und aufgeklärt werden sollten, um eine für sie richtige Entscheidung treffen zu können, fehlen jedoch bislang in Deutschland. Diese Lücke will eine Heidelberger Forschungsgruppe schließen.

B

Bis zum Ende des letzten Jahrtausends beschränkten sich humangenetische Untersuchungen auf die Chromosomen und einzelne Gene. Die Analyse war mühsam und dauerte viele Wochen, die meisten Patientinnen und Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen blieben ohne molekulargenetische Diagnose. Mit den technologischen Fortschritten der vergangenen 20 Jahre ging eine Revolution in der humangenetischen Forschung und Diagnostik einher. Die neuen Methoden der Gensequenzierung – auch als „Next Generation Sequencing“ bezeichnet – erlauben es heute, gleichzeitig Milliarden Abschnitte des Erbmoleküls DNA auszulesen. Innerhalb weniger Tage können in den 20.000 Genen des Menschen krankheitsverursachende Veränderungen aufgespürt werden; besteht der Verdacht auf eine genetische Erkrankung, erfolgt eine Durchmusterung (Sequenzierung) der Gene heute bereits in der Routinediagnostik. Aktuell können wir bei 40 bis 50 Prozent unserer Patientinnen und Patienten eine molekulargenetische Diagnose stellen, deren diagnostische Odyssee beenden, ein individualisiertes Versorgungsmanagement anbieten oder, sofern vorhanden, eine individualisierte Therapie einleiten.

Die modernen Methoden der Gensequenzierung haben es darüber hinaus möglich gemacht, viele bislang unbekannte Krankheitsgene zu identifizieren und damit verbundene Erkrankungen zu charakterisieren: Seit dem Jahr 2015 beschreibt die wissenschaftliche Literatur alljährlich durchschnittlich 250 neue, bislang unbekannte

Krankheitsgene. Dank der neuen Techniken haben wir zwischenzeitlich auch noch sehr viel mehr über unser Erbgut (Genom) erfahren. Wir wissen nunmehr, dass von den drei Milliarden Basenpaaren unseres Genoms etwa drei Millionen (ein Prozent) dafür zuständig sind, Proteine zu kodieren. Diese drei Millionen Basenpaare sind in rund 20.000 Genen organisiert, die also die genetischen Informationen bereitstellen, damit die dafür zuständigen zellulären Produktionsstätten Proteine herstellen können, die im Körper ihre lebenswichtigen Funktionen erfüllen. Und wir wissen auch, dass sich gesunde Menschen in 15.000 bis 40.000 dieser drei Millionen Basenpaare voneinander unterscheiden. Einen „für alle gültigen genetischen Code“ kann es also – überspitzt gesagt – gar nicht geben. Um genetische Varianten dennoch vergleichen zu können, wurde zwischenzeitlich ein Referenzgenom festgelegt, gegen das die genetischen Daten von Patientinnen und Patienten abgeglichen werden.

Bei solchen Abgleichen findet das Analyseprogramm bei einem Patienten 15.000 bis 40.000 Abweichungen (Varianten) vom Referenzgenom. Diese Varianten haben zumeist keine Krankheitsrelevanz: Sie spiegeln die Variabilität des genetischen Codes und letztlich unsere Unterschiedlichkeit wider. Im medizinischen Fach Humangenetik aber interessieren wir uns für genetische Varianten, die Erkrankungen verursachen oder wahrscheinlich verursachen.

Komplexität genetischer Befunde

Nicht alle durch einen einzelnen Gendefekt bedingten Erkrankungen sind bereits bei der Geburt sichtbar; die meisten genetischen Erkrankungen manifestieren sich in der Kindheit, einzelne Erkrankungen zeigen sich erst im Erwachsenenalter. Bei einigen Menschen können krankheitsrelevante Varianten auch gänzlich ohne Effekt bleiben. In der Humangenetik sprechen wir in diesem Fall von einer „reduzierten Penetranz“. Darüber hinaus kann eine durch die gleiche Variante bedingte Erkrankung hinsichtlich ihrer Symptome, ihres Beginns und weiteren Verlaufs von Patient zu Patientin oder sogar innerhalb einer Familie variieren. Aus dieser Variabilität ergibt sich ein großes Problem: Wir können Variantenträgern nicht vorhersagen, ob und wann sie erkranken werden und wie schwer die Erkrankung verlaufen wird. Neben den sicher oder den wahrscheinlich krankheitsrelevanten genetischen Varianten identifizieren wir bei unseren genetischen Untersuchungen auch Varianten, von denen wir nicht mit Bestimmtheit sagen können, dass sie die dazugehörige Erkrankung auch tatsächlich auslösen. Solche Varianten nennen wir in der Humangenetik „Varianten unklarer Signifikanz“. Eine abschließende Aussage dazu, welche gesundheitliche Konsequenz solche Varianten für den Patienten haben, ist derzeit nicht möglich. Hierzu müssen wir den weiteren Wissenszuwachs abwarten.

„In Deutsch genetische und Beratung im inter Kontext – sp fizierten und Ärzten

land ist die Aufklärung – anders als nationalen eziell quali- Ärztinnen vorbehalten.“

Damit nicht genug: Wenn wir das Erbgut von Patientinnen und Patienten, bei denen eine genetische Erkrankung vermutet wird, nach der Erkrankungsursache durchmustern, finden wir bei circa fünf Prozent sogenannte Zusatzbefunde: Genetische Varianten, die andere, aktuell noch nicht vorliegende oder noch nicht diagnostizierte Erkrankungen verursachen. Zusatzbefunde gewinnen an Bedeutung, wenn für die dazugehörige Erkrankung konkrete medizinische Maßnahmen angeboten werden können. Bei einer genetischen Krebsdisposition etwa können das strukturierte Vorsorgeuntersuchungen sein, bei einer genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung ist es eine medikamentöse

Marsilius-Kolleg

Als „Center for Advanced Study“ wurde das Marsilius-Kolleg 2007 als Teil des Zukunftskonzepts gegründet, mit dem die Universität Heidelberg in der Exzellenzinitiative und der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder erfolgreich war. Benannt nach Marsilius von Inghen, dem ersten Rektor der Universität Heidelberg 1386, trägt es dazu bei, wissenschaftliche Brücken zwischen verschiedenen Fächerkulturen zu schlagen, um auf diese Weise die Idee der Volluniversität zu fördern. Daraus abgeleitet widmet sich das Marsilius-Kolleg auch der Aufgabe, die Bedeutung hochwertiger Wissenschaftskommunikation stärker im Bewusstsein der akademischen und breiteren Öffentlichkeit zu verankern. Es versteht sich als Ort der Begegnung und der Innovation, an dem disziplinenübergreifende Forschungsprojekte realisiert werden und der Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft gelebt wird. Direktoren sind die Theologin Prof. Dr. Friederike Nüssel und der Genomforscher Prof. Dr. Michael Boutros.

Zwölf bis fünfzehn Fellows der Universität Heidelberg werden jedes Jahr an das Kolleg berufen, um sich relevanten Forschungsfragen aus interdisziplinärer Perspektive zu widmen. Am Marsilius-Kolleg wurden auch mehrere größere Forschungsprojekte erfolgreich abgeschlossen, unter anderem zu den Themen „The Global Governance of Climate Engineering“, „Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“, „Verkörperung als Paradigma einer evolutionären Kulturanthropologie“ sowie „Frühe Kindheit im Wandel“. Mit den Marsilius-Vorlesungen, der Diskussionsreihe „Marsilius kontrovers“, der Nature Marsilius Gastprofessur für Wissenschaftskommunikation und dem Podcast „Marsilius im Gespräch“ bietet das Kolleg Plattformen zum Austausch mit der Öffentlichkeit.

www.marsilius-kolleg.uni-heidelberg.de

Behandlung. Das Aufdecken solcher Zusatzbefunde ist ein alltägliches humangenetisches Thema – und der richtige Umgang damit eine Herausforderung (siehe den Beitrag von Eva Winkler und Martin Jungkunz ab S. 84).

Eine informierte Entscheidung ermöglichen

Vor jeder genetischen Untersuchung ist es deshalb wichtig, die Patientinnen und Patienten oder die Sorgeberechtigten so aufzuklären, dass sie eine informierte Einwilligung in die genetische Diagnostik geben können. Die Herausforderung dabei ist, humangenetischen Laien die Komplexität genetischer Untersuchungen zu vermitteln und ihnen das Ergebnis einer humangenetischen Analyse in einer Weise mitzuteilen, dass sich die Patientinnen und Patienten trotz vieler Interpretationsmöglichkeiten orientieren und eine eigenständige Entscheidung treffen können. Dazu zählt auch ihre Entscheidung, welches Ergebnis sie mitgeteilt bekommen möchten – und welches nicht. Jeder Patient, jede Patientin, jedes Elternteil muss ermächtigt werden, eine für sich „richtige“ Entscheidung zu treffen, zumal genetische Befunde auch einen Blick in die Zukunft werfen. Die zentrale Frage also lautet: Wie muss eine humangenetische Aufklärung aussehen, um Patientinnen und Patienten eine eigenständige informierte Entscheidung zu ermöglichen?

Eine Orientierung kann die fachwissenschaftliche Leitlinie geben. Auch das seit dem Jahr 2010 geltende Gendiagnostikgesetz (GenDG) enthält Regelungen, wie die genetische Beratung und Aufklärung erfolgen soll. Die daran anknüpfende Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) wiederum legt die Anforderungen fest, wer eine genetische Aufklärung vornehmen darf. In Deutschland ist die genetische Aufklärung und Beratung – anders als im internationalen Kontext – speziell qualifizierten Ärztinnen und Ärzten vorbehalten, wobei dafür fachgebietsübergreifend ausschließlich Fachärztinnen und -ärzte für Humangenetik infrage kommen.

Fragt man sich nun, wie es hierzulande um die Qualität humangenetischer Aufklärung und Beratung in der Praxis bestellt ist, liefert der Stand der Forschung wenig sicheres Wissen. Vom Robert-Koch-Institut wurden zwar empirische Daten zur Inanspruchnahme und zur Beratungspraxis genetischer Beratungseinrichtungen in Deutschland erhoben, allerdings ohne dabei auch die Perspektive der beratenen Personen abzubilden. International gibt es derartige Untersuchungen. Die Ergebnisse der internationalen Studien beziehen sich zumeist auf die Beratungen eigens ausgebildeter genetischer Berater, sogenannter Genetic Counselors. Dabei handelt es sich um einen Gesundheitsberuf, der im Jahr 1969 zuerst in den USA und seit den 1990er-Jahren in Großbritannien sowie in vielen europäischen Ländern etabliert wurde. In Deutschland gibt es diesen Beruf nicht.

Auch wenn einheitliche Maßstäbe zum Beurteilen der Qualität genetischer Beratung bislang fehlen – es zeigt sich, dass genetische Beratungen zu mehr Wissen führen, dass sich damit die Ängste, Sorgen und Entscheidungskonflikte der Patientinnen und Patienten verringern lassen und diese mehr persönliche Kontrolle erreichen können. Gemäß Gendiagnostikgesetz dürfen in Deutschland genetische Beratungen nur von speziell qualifizierten Ärztinnen und Ärzten erfolgen, nicht ärztliches Personal mit in speziellen Studiengängen erworbener Qualifikation (z.B. Genetic Counselors) dürfen nicht selbstständig humangenetisch beraten – obwohl der Deutsche Ethikrat schon vor zehn Jahren empfohlen hat, die Erfahrungen anderer Länder mit Genetic Counselors zu prüfen und darüber nachzudenken, diesen Beruf auch in Deutschland einzuführen. Hierzulande hält der im internationalen Vergleich ungewöhnliche, tradierte Arztvorbehalt weiterhin an.

Qualitätsansprüche definieren

Wie kann eine gute, kompetente und erfolgreiche Beratung und Aufklärung in der Humangenetik unter Einbeziehen der Perspektive der Beratenen aussehen? Wie also berät man „richtig“? Damit beschäftigen wir uns interdisziplinär an der Universität Heidelberg und profitieren dabei von wichtigen Vorarbeiten: Zum einen von den Erfahrungen, die aus den Studien zur Aufklärung von Eltern stammen, die ein Kind mit angeborenem Herzfehler erwarten. Diese Untersuchungen erfolgen bereits seit dem Jahr 2016 gemeinsam mit dem Kinderkardiologen Alexander Kovacevic am Klinikum der Universität Heidelberg. Auf der Basis eines eigens dafür entwickelten Fragebogens ließen sich mehrere Dimensionen von Beratungs- und Aufklärungserfolg nachweisen. Es ließ sich zudem zeigen, wovon dieser Erfolg abhängig ist und wie sich Beratung und Aufklärung verbessern lassen.

Unsere Idee ist es, dieses inzwischen multizentrisch eingesetzte Erhebungsinstrument an den humangenetischen Kontext anzupassen – ein Vorhaben, das vom Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg unterstützt wurde. Erste Ergebnisse aus bereits geführten Experteninterviews konnten wir mit der Fellowklasse 2022/2023 diskutieren und unser Programm gezielt weiterentwickeln. Damit sind wir unserem Ziel, den Beratungs- und Aufklärungserfolg im Feld der Humangenetik zu operationalisieren und einen standardisierten Fragebogen für beratene Personen zu entwickeln, einen wesentlichen Schritt nähergekommen. Zudem können wir zu den rechtlichen und ethischen Aspekten die Kolleginnen und Kollegen des vom Marsilius-Kolleg getragenen Projekts „Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“ (EURAT) zu Rate ziehen, die sich mit diesen Fragen bereits seit dem Jahr 2011 beschäftigen.



PROF. DR. MAJA HEMPEL ist seit 2021 W3-Professorin für Allgemeine Humangenetik am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Heidelberg und leitet die Genetische Poliklinik und das Zentrum für syndromale Entwicklungsstörungen. Schwerpunkt ihrer klinischen und wissenschaftlichen Arbeit ist die Diagnosefindung bei seltenen, wahrscheinlich genetisch bedingten Erkrankungen, wofür sie die Implementation von neusten genetischen und nicht genetischen Analysemethoden in die klinische Versorgung vorantreibt. Die sich in diesem Zusammenhang stellenden Fragen zur erfolgreichen humangenetischen Beratung und Aufklärung bearbeitet sie seit 2022 gemeinsam mit Stefan Bär und gefördert vom Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg.

Kontakt: maja.hempel@med.uni-heidelberg.de

THE RIGHT ADVICE

PATIENT INFORMATION AND COUNSELLING IN HUMAN GENETICS

MAJA HEMPEL & STEFAN BÄR

Technology improvements in human genetics and the enormous increase in our knowledge of genetic variants and their pathological relevance make genetic diagnostics and the interpretation of its results a highly specialised, complex and closely regulated field. In spite of this – or perhaps because of it –, there is a growing need for genetic tests, because genetic findings are playing an increasingly important role in patient care. The law requires that patients receive all relevant information, and in some cases also genetic counselling, before a genetic analysis is performed. In Germany, that task is reserved for doctors, and in cases involving different subjects for doctors with special qualifications. However, there are no criteria that define the “right” way of informing or counselling a patient. While there are international studies on how patient information and counselling for genetic testing are perceived by patients, such studies are yet missing in Germany. ●

PROF. DR MAJA HEMPEL joined Heidelberg University Hospital's Institute of Human Genetics in 2021 as a W3-Professor of Human Genetics; she also heads the Genetic Polyclinic and the Centre for Syndromic Developmental Disorders. Her clinical and scientific work focuses on the diagnostics of rare diseases presumed to be of genetic origin; to this end, she is promoting the implementation of state-of-the-art genetic and non-genetic analytical methods in clinical care. Her work has given rise to a number of questions on effective patient information and counselling in human genetics, which she attempts to answer in collaboration with Stefan Bär; their joint project was launched in 2022 and is funded by the Marsilius Kolleg of Heidelberg University.

Contact: maja.hempel@
med.uni-heidelberg.de

ASSOC. PROF. DR STEFAN BÄR has been researching questions of organisational and medical sociology at Heidelberg University's Max Weber Institute of Sociology since 2007, focusing on institutional change and economisation in hospitals. Since 2022 he and Maja Hempel have been investigating theoretical and methodological questions relating to patient counselling and patient information in the field of human genetics in a project funded by Heidelberg University's Marsilius Kolleg. Stefan Bär is also a member of the Heidelberg Research Center for Law, Society and Institutions (HCLSI) and the Heidelberg Research Group for Organization Studies (heiGOS).

Contact: stefan.baer@
mwi.uni-heidelberg.de

“What should good, competent and successful counselling and patient information in human genetics look like from the doctor’s AND the patient’s perspective?”



PRIV.-DOZ. DR. STEFAN BÄR forscht seit dem Jahr 2007 am Max-Weber-Institut für Soziologie der Universität Heidelberg zu Fragen der Organisations- und Medizinsoziologie, insbesondere zu institutionellem Wandel und Ökonomisierung im Krankenhaus. Seit 2022 beschäftigt er sich gemeinsam mit Maja Hempel und gefördert vom Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg mit theoretischen und methodischen Fragen im Kontext humangenetischer Beratung und Aufklärung. Stefan Bär ist zudem Mitglied der Forschungsstelle Heidelberg Research Center for Law, Society and Institutions (HCLSI) und der Heidelberg Research Group for Organisation Studies (heiGOS).

Kontakt: stefan.baer@
mwi.uni-heidelberg.de

Anhand der ersten Auswertungen lässt sich sagen, dass die vorhandene humangenetische Leitlinie die Beratungspraxis wenig instruiert: Die Leitlinie ist zwar weithin bekannt, sie orientiert aber die konkrete Beratung nicht wirklich. Das ist im ersten Zugriff erstaunlich, denn der in der Leitlinie vorgenommene Wirklichkeitszuschnitt ist durchaus kompatibel zum Praxisgeschehen. Die soziale Wirklichkeit, wie sie in der Leitlinie konzeptualisiert ist und das Handeln der Aufklärenden anleiten soll, ist eine medizinisch-humangenetisch verstandene soziale Wirklichkeit: Auf eine einfache Formel gebracht, wird das Schicksal des Menschen von seinen Genen bestimmt, was eine naturwissenschaftliche Perspektive auf den Gegenstand von Beratung und Aufklärung impliziert. Regulative Aspekte (Gesetze) und normative Aspekte (Patientenautonomie und informierte Entscheidung) werden in der Leitlinie zwar durchaus berücksichtigt, sie stehen aber nicht im Mittelpunkt der Betrachtung. Die überwiegenden Inhalte der Leitlinie folgen einem Denkschema der humangenetischen Medizin, wobei quantitativ der Wissenstransfer im Fokus steht. Psychosoziale Aspekte kommen nur am Rande vor. Im Wesentlichen ist die Aufklärung beziehungsweise Beratung einseitig auf den Arzt zentriert. Die zu Beratenden erscheinen lediglich als Objekte oder Empfänger von (Fach-)Informationen.

Brachliegendes Erfahrungswissen

Auf Basis unserer nunmehr abgeschlossenen Experteninterviews können wir sagen, dass die Leitlinie die Komplexität der Beratung zwar abzubilden vermag, diese aber

nicht entscheidend reduziert. Zugleich zeigen unsere Expertengespräche, dass die aufgrund der Komplexität notwendige Beratungsflexibilität in erster Linie durch Erfahrungswissen und durch erfahrungsgesättigte Kompetenz erreicht werden kann – also einzig auf individueller Ebene.

Dieser Befund sollte beachtet werden, vor allem wenn man bedenkt, dass es keine strukturelle Weitergabe dieses Erfahrungswissens gibt. Anders als im internationalen Kontext scheint es in Deutschland auch keine Tandem-Modelle zu geben, bei denen in der Beratung erfahrene Personen neue Kolleginnen und Kollegen systematisch einarbeiten. Nimmt man nun noch hinzu, dass die Entwicklung von Beratungskompetenz in der fachärztlichen Fort- und Weiterbildung unserer Kenntnis nach nicht systematisch vorgesehen und eine Arbeitsteilung mit Genetic Counselors rechtlich nicht möglich ist, liegt vorhandenes Erfahrungswissen brach, das die Qualität von Beratung und Aufklärung anzunehmenderweise entscheidend verbessern könnte.

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Frage, wie eine gute, wie eine „richtige“ humangenetische Beratung und Aufklärung aussehen muss, um Patientinnen und Patienten eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, deutlich an Brisanz. ●

„Wie kann eine gute, kompetente und erfolgreiche Beratung und Aufklärung in der Humangenetik unter Einbeziehen der Perspektive der Beratenen aussehen?“