

ETHISCHE

LEITPLANKEN

ETHISCHE LEITPLANKEN

GENETISCHE ZUSATZBEFUNDE BEI MINDERJÄHRIGEN

EVA WINKLER & MARTIN JUNGKUNZ

Wie ist mit genetischen Befunden umzugehen, die während einer molekularbiologischen Analyse des Erbguts zufällig zutage treten? Bei minderjährigen Patientinnen und Patienten ist die Antwort auf die Frage, was hier richtig und falsch ist, besonders komplex. Hilfestellung leistet die Heidelberger EURAT-Gruppe, die für diese Problematik ethische Leitplanken und konkrete Handreichungen erarbeitet.

V

Vor sechs Jahren kam Paul mit einer „Mikrozephalie“ zur Welt. Pauls Kopf ist deutlich kleiner als bei anderen Kindern seines Alters und er hat Lernschwierigkeiten. Um seine Entwicklungsstörung weiter abzuklären, haben die Humangenetiker:innen sein Erbgut (Genom) analysiert. Eine genetische Ursache ließ sich nicht finden – die Analyse von Pauls Genom offenbarte aber eine andere Auffälligkeit: In seinem Erbgut ist ein Gen namens MLH1 verändert (mutiert). Von dieser Genvariante ist bekannt, dass sie mit dem „Lynch-Syndrom“ zusammenhängt, einer erblichen Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko einhergeht, im Erwachsenenalter an Darmkrebs oder einem anderen Tumor zu erkranken. Zurzeit ist die bedenkliche Erbanlage für Paul gesundheitlich noch nicht relevant, die Kenntnis davon könnte ihn möglicherweise belasten. Für seine Eltern indes ist das Ergebnis der

Genomanalyse schon jetzt bedeutsam: Wahrscheinlich trägt ein Elternteil die gleiche Anlage und hat damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken.

Die Heidelberger EURAT-Gruppe

Die interdisziplinäre und interinstitutionell besetzte EURAT-Gruppe widmet sich in Heidelberg den ethischen und rechtlichen Aspekten der Translationalen Medizin. Das Forschungsprojekt wurde zunächst im Rahmen des universitären Zukunftskonzepts in der Exzellenzinitiative mit einem Schwerpunkt auf ethischen und rechtlichen Aspekten der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms gefördert und war am Marsilius-Kolleg angesiedelt. Die enge Anbindung an das Kolleg besteht weiterhin, die Förderung der EURAT-Gruppe – mittlerweile erweitert auf ethische und rechtliche Aspekte der Translationalen Medizin – haben inzwischen das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen und das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg übernommen.

Je nach Themenschwerpunkt setzt sich die EURAT-Gruppe unterschiedlich zusammen und wird von Wissenschaftler:innen der Universität mit fachlicher Expertise unterstützt. Ziel der Gruppe ist es, Antworten auf ethische und rechtliche Fragen aus der translationalen Forschung zu erarbeiten und anwendungsnahe Handlungsempfehlungen vorzuschlagen, damit sie im Sinne einer Best-Practice-Leitlinie am Standort genutzt und umgesetzt werden können.

Die Gruppe hat bislang drei Stellungnahmen veröffentlicht: „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“ (2013, zweite Auflage 2015), „Zur Herausgabe genomischer Rohdaten an Patient_innen und Studienteilnehmende“ (2019) und aktuell „Zur Rückmeldung genetischer Zusatzbefunde Minderjähriger“ (2023).

www.eurat.info

ken. Wirkungsvolle Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung sollten dringend wahrgenommen werden. Die behandelnde Ärztin steht vor einer schwierigen Frage: Wie soll mit dem Wissen über die zufällig entdeckte MLH1-Mutation umgegangen werden?

Dieses Beispiel zeigt, dass Fragen nach dem richtigen oder falschen Handeln den medizinischen Arbeitsalltag stark prägen können. Es ist daher wichtig und hilfreich, einen ethisch gut begründeten Handlungsrahmen abzustecken, um den einzelnen Akteur:innen bei diesen schwierigen Fragen eine Orientierung zu geben. Die ethische Reflexion hilft auch, die Sensibilität für wertbasierte Fragen zu erhöhen und kann in einer Institution zu einer Kultur ethischen Handelns beitragen.

Mit dem Erarbeiten konkreter ethischer Handreichungen und dem Aufzeigen ethischer Leitplanken beschäftigt sich die Heidelberger EURAT-Gruppe. Das Kürzel steht für „Ethische und rechtliche Aspekte der Translationalen Medizin“. Die Gruppe wurde ursprünglich im Jahr 2011 im Rahmen der Exzellenzinitiative in der Universität Heidelberg mit dem Ziel etabliert, ethische und rechtliche Fragen der Durch-

musterung (Sequenzierung) des Erbguts und die Umsetzung (Translation) neuer Technologien in die Klinik zu begleiten.

Verzahnung von Wissenschaft und Patient:innenversorgung

Die Geschwindigkeit, mit der Wissen aus der Genomforschung für die Behandlung von Patient:innen derzeit relevant wird, ist enorm. Der schnelle Transfer ist Folge der technischen Revolution molekularer Methoden, die es heute erlauben, das Erbgut eines Menschen rasch und kostengünstig zu analysieren. Zusätzlich befeuert wird dies durch die Möglichkeit, große Mengen an medizinischen und wissenschaftlichen Daten zu sammeln und daraus zu lernen.

Der derzeit zu beobachtende Wandel ist darüber hinaus das Ergebnis der angestrebten beschleunigten Translation – der möglichst raschen Übertragung von Wissen aus der biomedizinischen Grundlagenforschung in die Praxis. Ein institutionelles Beispiel sind die in Deutschland eingerichteten Nationalen Tumorzentren, die Schritte vom Labor bis hin zur Versorgung von Patient:innen erleichtern sollen. Für die translationale Krebsmedizin wurden jüngst weitere Standorte ausgelobt, so dass

„Die Geschwindigkeit, mit der Wissen aus der Genomforschung für die Behandlung von Patient:innen derzeit relevant wird, ist enorm.“

„Je stärker verzahnt Forschungs- und Behandlungskontext sind, desto eher können die ethischen Prinzipien beider Handlungsfelder in Konflikt miteinander geraten.“

es bald sechs Nationale Tumorzentren in Deutschland geben wird.

Gerade diese enge Verzahnung von Forschung und Patient:innenversorgung wirft ethische Fragen auf. Denn in den beiden Praxisfeldern „Forschung“ und „Krankenversorgung“ leiten unterschiedliche ethische Prinzipien das Handeln. In der ärztlichen Ethik ist es etwa ein wichtiges Prinzip, dass die Daten der Patient:innen vertraulich behandelt und nicht an andere weitergeben werden. In der Wissenschaft hingegen wird erwartet, dass Daten mit anderen Forscher:innen geteilt werden, um Transparenz zu schaffen und weitere Forschung mit den Daten zu ermöglichen. Ärzt:innen unterliegen zudem den Prinzipien guter klinischer Praxis: Sie sollen nach dem aktuellen Stand der ärztlichen Heilkunst behandeln. Forscher:innen wiederum sind einer guten wissenschaftlichen Praxis verpflichtet: Sie sind nicht für einzelne Patient:innen verantwortlich – sie sollen verallgemeinerbares Wissen generieren. Je stärker verzahnt Forschungs- und Behandlungskontext sind, desto eher können die ethischen Prinzipien beider Handlungsfelder in Konflikt miteinander

geraten – und desto eher stellt sich die Frage nach dem „richtigen“ Handeln.

Selbstbestimmung und Fürsorge

Bei der Genomsequenzierung wird das gesamte Erbgut eines Menschen durchmustert. Die dabei zu gewinnenden Daten umfassen theoretisch auch alle genetischen Informationen, die gesundheitsrelevant sind. Wie mit diesen Informationen umzugehen ist, wird derzeit in deutschen wie internationalen Forschungsprojekten intensiv diskutiert: Sollen gesundheitsrelevante genetische Informationen aus dem Forschungskontext an die betroffenen Personen rückgemeldet werden? Dürfen wir – entgegen dem Grundsatz der human-genetischen Beratung – auch Zusatzbefunde rückmelden, über deren mögliches Auftreten im Vorfeld nicht aufgeklärt werden konnte?

Bereits in einer ihrer ersten Stellungnahmen hat die EURAT-Gruppe hierzu Empfehlungen entwickelt und sich dabei zunächst auf entscheidungsfähige, erwachsene Studienteilnehmer:innen konzentriert. Genomdaten werden aber auch in Studien mit Kindern erhoben, um die Diagnose

und Therapie zu verbessern. Die Frage, welche der möglichen Zusatzbefunde an die Eltern der Minderjährigen oder an reife Minderjährige zurückgemeldet werden müssen, ist hier noch einmal komplexer. Die erhöhte Komplexität entsteht dadurch, dass Eltern selbst betroffen sein können und zugleich eine stellvertretende Entscheidung im Sinne des Kindeswohls treffen müssen, bei der auch das Recht der Heranwachsenden auf Nichtwissen geschützt werden soll, soweit keine anderen Interessen des Kindes entgegenstehen.

Die aktuell erarbeitete EURAT-Stellungnahme fokussiert insbesondere auf folgende Frage: Wie soll der Aufklärungs- und Einwilligungsprozess im Vorfeld einer genetischen Untersuchung bei Minderjährigen hinsichtlich der Rückmeldemöglichkeit von Zusatzbefunden gestaltet werden? (Mit den Herausforderungen bei der Gestaltung einer für die Betroffenen und ihre Angehörigen verständlichen Aufklärung im genetischen Kontext beschäftigt sich der Beitrag von Maja Hempel und Stefan Bär ab Seite 76). Die Konzentration auf Aufklärung und Einwilligung ist aus zwei Gründen wichtig: Zum einen beschreiben



PROF. DR. DR. EVA C. WINKLER ist seit 2013 Sprecherin der EURAT-Gruppe. Sie ist Heisenberg-Professorin für Translationale Medizinethik an der Universität Heidelberg und Leiterin der gleichnamigen Sektion am Universitätsklinikum Heidelberg. Als Oberärztin arbeitet sie in der Abteilung für Medizinische Onkologie im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg und ist dort Mitglied des geschäftsführenden Direktoriums. Nach ihrem Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg und der FU Berlin wurde sie 2000 am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg im Bereich Onkologische Diagnostik und Therapie promoviert, 2010 folgte an der Universität Basel ihre Promotion im Bereich Medizin- und Gesundheitsethik. 2012 habilitierte sich Eva Winkler an der LMU München, im selben Jahr erfolgte die Umhabilitation an die Universität Heidelberg. Von 2002 bis 2004 forschte sie an der Harvard University in Cambridge und Boston (USA) in den Bereichen Medizinische sowie Politische Ethik.

Kontakt: eva.winkler@med.uni-heidelberg.de

genetische Zusatzbefunde Erkrankungsrisiken immer als Wahrscheinlichkeiten – die Genomdaten erlauben keine sicheren Aussagen darüber, wann die Erkrankung ausbrechen oder wie schwer sie verlaufen wird. Eine der Herausforderungen ist es, Eltern und Kinder über dieses Wahrscheinlichkeitswissen und seine Unsicherheiten aufzuklären. Erschwerend kommt hinzu, dass zum Zeitpunkt der Aufklärung und Einwilligung noch nicht bekannt ist, ob überhaupt Zusatzbefunde gefunden werden und welcher Art sie sind.

Fünf unterschiedliche Kategorien

Folglich kann man nur allgemein über unterschiedliche Kategorien möglicher Zusatzbefunde aufklären. Folgende Kategorien sind dabei zu unterscheiden:

- Kategorie 1: Zusatzbefunde, die eine Prädisposition für eine behandelbare Erkrankung anzeigen, für die im Kindes- oder Jugendalter Vorsorge- und/oder Behandlungsmöglichkeiten existieren;
- Kategorie 2: Zusatzbefunde, die eine Prädisposition für eine behandelbare Erkrankung anzeigen, für die erst im Erwachsenenalter Vorsorge- und/oder Behandlungsmöglichkeiten existieren;
- Kategorie 3: Zusatzbefunde, die Informationen über einen Anlageträgerstatus enthalten (das Kind selbst erkrankt nicht, kann eine Genveränderung aber weitervererben);
- Kategorie 4: Zusatzbefunde, die eine Prädisposition für eine nicht behandelbare Erkrankung anzeigen, die im Kindes- oder Jugendalter auftritt;
- Kategorie 5: Zusatzbefunde, die eine Prädisposition für eine nicht behandelbare Erkrankung anzeigen, die erst im Erwachsenenalter auftritt.

Die Heidelberger EURAT-Gruppe hat anhand ethisch und rechtlich relevanter Aspekte folgende Fragen beurteilt und begründet: Welche dieser Kategorien von Zusatzbefunden sollen zur Rückmeldung angeboten werden? Welche sollen nicht mitgeteilt werden? Im Zentrum steht hierbei das Kindeswohl, das die körperliche und psychische Gesundheit des Kindes, aber auch die Gesundheit seiner Familie umfasst. Es muss zudem beachtet werden,

dass das betroffene Kind ein Recht darauf hat, bestimmtes Wissen über sich selbst abzulehnen – oder sich erst später, im Erwachsenenalter, für oder gegen dieses Wissen zu entscheiden. Zu klären ist auch, ob das Kind in der Lage ist, die Entscheidung über die Rückmeldung selbst zu treffen: Ist das Kind dafür schon reif genug, oder obliegt die Entscheidung den Eltern?

Falls die Entscheidung bei den Eltern liegt, kommen weitere Fragen ins Spiel: Bei welchen Kategorien von Zusatzbefunden sollten die Eltern die Entscheidung über die Rückmeldung treffen? Gibt es Fälle, in denen sie mit Blick auf das Kindeswohl keine Entscheidungsmöglichkeit haben sollten? Nicht zuletzt müssen neben diesen Aspekten auch immer die Pflichten von Ärzt:innen und Forschenden beachtet werden.

Leitplanken anbieten

Vor diesem Hintergrund ist die EURAT-Gruppe in ihrer aktuellen Stellungnahme unter anderem zu folgenden Empfehlungen gekommen:

- Zusatzbefunde aus der Kategorie 1, deren Rückmeldung einen akuten Schaden abwenden können, sollten zum Schutz des Kindeswohls stets zurückgemeldet werden. Die Eltern sollten die Rückmeldung nicht ablehnen können, auch wenn das bestimmte Informationsrechte des Kindes verletzt.
- Wenn keine akute Gefahr für Leib und Leben besteht (Zusatzbefunde Kategorie 2 und 3), sollte das Recht des Kindes nicht übergangen werden, selbst über eine Rückmeldung zu entscheiden (beziehungsweise in Stellvertretung durch seine Eltern).
- Gleiches gilt, wenn das Wissen über eine Prädisposition keinen medizinischen, jedoch einen Nutzen für die Lebensplanung mit sich bringt (Kategorie 4).
- Die Entscheidungshoheit der Eltern endet auch dann, wenn der entsprechende Zusatzbefund seinen Nutzen für die Lebensplanung erst im Erwachsenenalter des Kindes entwickelt, aber kein medizinischer Nutzen durch die Rückmeldung ersichtlich ist (Kategorie 5). Diese Zusatzbefunde werden den Eltern also nicht zur Rückmeldung angeboten.



DR. MARTIN JUNGKUNZ ist seit 2022 wissenschaftlicher Koordinator der EURAT-Gruppe. Zuvor war er wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Sektion für Translationale Medizinethik an der Medizinischen Fakultät Heidelberg und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen. Nach seinem Studium der Soziologie, Philosophie und Psychologie in Heidelberg wurde er am Lehrstuhl für Menschenrechte und Menschenrechtspolitik der Universität Erlangen-Nürnberg promoviert. Martin Jungkunz' Arbeitsschwerpunkte liegen im Bereich der Forschungs- und Medizinethik mit einem Fokus auf datenreiche Medizin. Zudem hat er jahrelange praktische Erfahrung als Datenmanager in der psychosomatischen Grundlagen- und Therapieforschung.

Kontakt: martin.jungkunz@dkfz-heidelberg.de

ETHICAL CRASH BARRIERS

ADDITIONAL GENETIC FINDINGS IN MINORS

EVA WINKLER & MARTIN JUNGKUNZ

The rightness or wrongness of decisions about patient care in a clinical or research setting is not just a theoretical question for medical researchers and personnel, but one that affects their everyday work. Ethical reflection and guidelines offer much-needed orientation for actors dealing with ethically difficult questions. Moreover, they help raise awareness of value-based questions and establish a culture of ethical conduct in institutions.

The EURAT group was established in 2011 in the context of the Excellence Initiative to offer advice on the ethical and legal implications of genome sequencing and the translation of new technologies into clinical practice. Since 2013 it has published several position papers in German and English language. To stakeholders within the university, the group offers a platform for ethical and legal reflection and self-regulation in the form of recommended courses of action, while also contributing to the public discussion about ethical and legal challenges of translational medicine and potential solutions.

The authors describe the work of the EURAT group and how it helps establish and implement concrete ethical support structures and guidelines in the Heidelberg research community. By way of example, they describe the latest EURAT position paper on the return of additional genetic findings in minors. ●

“The close integration of research and patient care raises ethical questions because different ethical principles guide actions in the two fields of practice.”

PROF. DR DR EVA C. WINKLER has been Speaker of the EURAT group since 2013. She is a Heisenberg Professor of Translational Medical Ethics at Heidelberg University and heads the eponymous section at Heidelberg University Hospital. In addition, she is a senior physician in the Medical Oncology Department of the National Center for Tumor Diseases (NCT) in Heidelberg and one of the NCT's managing directors. Prof. Winkler studied medicine at Heidelberg University and FU Berlin. She earned a doctorate in oncological diagnostics and therapy at the German Cancer Research Center in 2000 and another doctorate in medical and health ethics at the University of Basel in 2010. In 2012 Eva Winkler completed her habilitation at LMU Munich; in the same year, she was granted a habilitation transfer to Heidelberg University. From 2002 to 2004 she held a research position in medical and political ethics at Harvard University in Cambridge and Boston (USA).

Contact: eva.winkler@med.uni-heidelberg.de

DR MARTIN JUNGKUNZ has been the scientific coordinator of the EURAT group since 2022. He previously worked as a research assistant in the Section of Translational Medical Ethics at the Medical Faculty Heidelberg and at the National Center for Tumor Diseases. Dr Jungkunz studied sociology, philosophy and psychology in Heidelberg and obtained his PhD at the Chair of Human Rights and Human Rights Policy of the University of Erlangen-Nuremberg. His work centres on medical and research ethics with special focus on data-rich medicine. In addition, he has many years of practical experience as a data manager in psychosomatic basic and therapy research.

Contact: martin.jungkunz@dkfz-heidelberg.de

Minderjährige, die als einwilligungsfähig eingestuft werden, dürfen hingegen prinzipiell alle Zusatzbefunde erhalten oder ablehnen.

Die normativ-theoretische Analyse ist immer nur der erste Schritt der Empfehlungen der EURAT-Gruppe. Um die Umsetzung in die Praxis sicherzustellen und zu erleichtern, werden alle Stellungnahmen ergänzt durch anwendungsorientierte Materialien. Auch die aktuelle Stellungnahme enthält Textmodule, beispielsweise für Aufklärungs- und Einwilligungsfomulare, sowie eine ausführliche Informationsbroschüre für Eltern und reife Minderjährige, die wichtige Fragen rund um genetische Zusatzbefunde in für Lai:innen verständlicher Sprache präsentiert. Auch auf institutioneller Ebene trägt die EURAT-Gruppe dazu bei, dass die Handlungsempfehlungen wahrgenommen und in die Praxis umgesetzt werden: Die Mitglieder der Gruppe arbeiten zumeist in Führungspositionen in Klinik und Forschung und können den erarbeiteten Empfehlungen die notwendige Autorität verleihen.

Mit diesem Gesamtpaket möchte die EURAT-Gruppe für wertbasierte Fragen in der translationalen Medizin sensibilisieren und die Akteur:innen dabei unterstützen, in schwierigen Entscheidungen im Berufsalltag „richtig“ zu handeln. ●

„Ethische Reflexionen sind wichtig, um den einzelnen Akteur:innen bei schwierigen Fragen eine Orientierung zu geben.“