

Diplomarbeit

**ONKOGENETISCHE ZUFALLSBEFUNDE IM
WHOLE EXOME SEQUENCING
Auswirkungen auf das Gesundheitsverhalten**

eingereicht von

Jenny Fantitsch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Bernd Geigl

Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisabeth Schreiner

Graz, 28.07.2025

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 28.07.2025

Jenny Fantitsch eh.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während des Verfassens meiner Diplomarbeit, sowie während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

In erster Linie gilt mein Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Bernd Geigl, der es mir ermöglichte, meine Diplomarbeit am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik in Graz zu schreiben und dafür ein spezielles Forschungsmodul am Institut zu absolvieren. Außerdem bin ich sehr dankbar für die Möglichkeit, dass ich am österreichweiten Exomtreffen im April 2024 teilnehmen und Teile meiner Arbeit präsentieren durfte.

Ein sehr großer Dank geht an meine Zweitbetreuerin Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisabeth Schreiner, die mir stets unterstützend zur Seite und für jegliche Fragen zur Verfügung stand. Durch ihre hilfreichen Anregungen und ihr Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit habe ich wertvolle Impulse erhalten, dass diese Arbeit so entstehen konnte. Sie hat sich außerdem wesentlich dafür eingesetzt, dass die Ergebnisse dieser Diplomarbeit im Rahmen eines Posters bei der Europäischen Tagung der ESHG im Mai 2025 präsentiert wurden. Ihre kontinuierliche Unterstützung, sowie die stets motivierenden Worte waren für mich von unschätzbarem Wert.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Freund Maximilian, meinen Eltern Brigitte und Dietmar sowie meinem Bruder Sandro, die mich während meines gesamten Studiums mit viel Liebe, Geduld und Verständnis begleitet und unterstützt haben. Ohne ihren Rückhalt und Bestätigung wäre dieser Weg für mich nicht möglich gewesen.

Durch das Verfassen dieser Diplomarbeit zum Erwerb des akademischen Grades vollende ich mein Studium der Humanmedizin und es schließt sich ein bedeutendes Kapitel in meinem Leben.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Diskussion betreffend der Berichterstattung onkogenetischer Zufallsbefunde ist von zentraler Bedeutung für den klinischen Alltag. Onkogenetische Zufallsbefunde können wichtige Informationen für die individuelle Therapieplanung Betroffener liefern. Neben diesen möglichen Vorteilen für Prävention und Gesundheit sind aber auch Nachteile, wie zum Beispiel die psychische Belastung zu berücksichtigen. Es stellt sich die Frage, wie man mit diesen zusätzlichen Informationen verantwortungsbewusst umgeht und Patient*innen im Rahmen der Aufklärung nicht überfordert.

Methode

Neben einer Literaturrecherche zu onkogenetischen Zusatz- bzw. Zufallsbefunden, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch eine Follow-up-Umfrage, die gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Psychologie entwickelt wurde, durchgeführt. Dabei wurden die persönlichen Auswirkungen von Patient*innen, bei denen im Zeitraum von 2019 bis 2023 im Rahmen eines WES ein onkogenetischer Zufallsbefund erhoben und berichtet wurde, evaluiert. Die betroffenen Familien wurden mittels Briefes (10) oder telefonisch (22) kontaktiert und eingeladen, an der Studie teilzunehmen. An der Befragung haben 16 Personen, in den meisten Fällen ein Elternteil eines betroffenen Kindes (14/16, 88%) teilgenommen.

Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 32 von 1432 Personen, die ein WES erhielten, ein onkogenetischer Zufallsbefund berichtet. Der Großteil der Befragten (13/16, 81%) erhielt eine genetische Beratung in Graz. Alle waren mit der Kommunikation der Ergebnisse zufrieden. Fünfzehn Familien (94%) wurden über die empfohlenen Vorsorgemaßnahmen informiert. Sieben Personen (44%) änderten ihr Vorsorgeverhalten entsprechend den Empfehlungen. Allerdings handelt es sich bei den befragten Personen Großteils um den Elternteil eines betroffenen Kindes, von denen die Hälfte (8/16, 50%), die betreffende Variante selbst nicht trägt und damit keine Veränderung der Vorsorgemaßnahmen empfohlen worden ist. Somit haben 87,5% (7/8) der Betroffenen ihr Vorsorgeverhalten geändert. Elf Familien (69%) gaben an, durch den Erhalt des onkogenetischen Zufallsbefundes von psychischen Auswirkungen, wie Ängsten und Sorgen betroffen gewesen zu sein. Drei Familien (19%) haben eine psychologische Unterstützung in Anspruch genommen. Drei Familien (19%) hätten sich mehr Informationen zu präventiven Maßnahmen oder einen gesonderten Termin zur Besprechung der Zufallsbefunde gewünscht. Zum Zeitpunkt der Befragung würde die Mehrheit (14/16, 88%) einer neuerlichen Berichterstattung von Zufallsbefunden zustimmen.

Konklusion

Die Mehrheit der Familien erhielt eine genetische Beratung zur Besprechung der Ergebnisse inklusive onkogenetischer Zufallsbefunde, sie mussten jedoch etwaige aufkommende psychische Konsequenzen alleine bewältigen. Für den zukünftigen Prozess der Befundmitteilung könnte man einen eigenen Termin unter Anwesenheit eines*einer Psychologen*Psychologin in Erwägung ziehen.

Mehr als die Hälfte der Betroffenen wusste zum Zeitpunkt der Befragung nicht, was Zusatz- bzw. Zufallsbefunde sind. Um Familien besser über die möglichen Ergebnisse aufzuklären, könnte man den unterstützenden Einsatz von Videomaterialien im Rahmen der Aufklärung in Betracht ziehen. Patient*innen könnten sich vorab mit der Thematik auseinandersetzen und Fragen formulieren, die im Beratungsgespräch beantwortet werden können. Außerdem bekämen Patient*innen eine Überlegungszeit, die Gefahr einer Informationsüberladung im genetischen Beratungsgespräch würde minimiert und ein Mehrzeitaufwand für Ärzt*innen durch eine detaillierte Aufklärung würde verhindert.

Abstract

Introduction

The discussion about reporting of cancer-associated incidental findings (CAIF) is highly important for clinical practice. CAIF can provide important information for planning individual treatment of affected patients. Despite these benefits for prevention and health, disadvantages such as psychological burden must also be considered. The question arises of how to responsibly handle this additional information and not overwhelm patients during genetic counseling.

Methods

As part of this paper, not only a review of the literature on CAIF was conducted. In corporation with the Department of Medical Psychology we developed a follow-up survey to evaluate the personal impact of reported CAIF on affected families receiving phenotype-based whole exome sequencing at our institute between 2019 and 2023. Affected families were invited to participate in the study via letter (10) or via phone (22). Sixteen representatives, in most cases one parent of an affected child (14/16, 88%), participated and answered the survey.

Results

CAIF were reported in 32 out of 1432 phenotype-based exome analyses. The majority of the affected families (13/16, 81%) received genetic counselling. All of them were satisfied with the communication of the results. Fifteen families (94%) have been informed about the recommended surveillance measures. Seven people (44%) changed their own surveillance plan according to the recommendations. However, most of the surveyed individuals were parents of an affected child, and half of them (8/16, 50%) did not carry the variant themselves, which means no change in preventive measures was recommended. Therefore, 87,5% (7/8) of affected parents changed their preventive behaviour. Eleven families (69%) reported being affected by psychological impacts such as anxiety and worries due to receiving CAIF. Three families (19%) received professional psychological support. Three families (19%) would have preferred more details about the surveillance measures or a second appointment to discuss exclusively CAIF. The majority (14/16, 88%) would agree to a re-reporting of CAIF.

Conclusion

Most of the families received genetic counseling for discussing the CAIF, nevertheless they had to cope with the psychological consequences on their own. For the future, a separate appointment with the presence of a psychologist should be considered.

More than half of the participants did not know what CAIF were at the time of the survey. To improve education of patients during genetic counseling process, the supportive use of video materials could be considered. Patients could inform themselves about the topic in advance and questions can be answered during counseling session. Additionally, patients would have time to reflect, the risk of information overload in genetic counseling could be minimized, and the extra time burden on doctors caused by detailed explanations would be avoided.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
1. EINLEITUNG	3
1.1 Begriffserklärungen	4
1.2 Genetische Untersuchungsmethoden.....	7
1.3 Die humangenetische Beratung.....	9
1.4 Aufklärungsgespräch und Einwilligung	10
1.5 Ablauf der Befunderstellung	11
1.6 Technisch pathogene Einstufung der Varianten (Richards, Aziz (6)).....	12
1.7 Forschungsfragen und Ziele	14
2. METHODE UND MATERIAL	15
2.1 Literaturrecherche.....	15
2.2 Erstellung eines Fragebogens	15
3. ERGEBNISSE DER LITERATURRECHERCHE	17
3.1 Zufallsbefunde und die dazugehörige Rechtsgrundlage.....	17
3.2 Ethische Überlegungen in Zusammenhang mit Zufallsbefunden.....	18
3.3 Psychosoziale Aspekte	20
3.4 Existierende Leitlinien und Empfehlungen	23
3.5 Literatur zur Rückmeldung von Zufallsbefunden	28
3.6 Literatur zur Aufklärung über Zufallsbefunde	33
4. ERGEBNISSE DER BEFRAGUNG.....	35
5. DISKUSSION	38
5.1 Vergleich vorhandener Leitlinien.....	38
5.2 Ergebnisse der Präferenzen von Expert*innen und Patient*innen.....	39
5.2.1 Gründe für das Berichten von Zufallsbefunden	39
5.2.2 Gründe gegen das Berichten von Zufallsbefunden	39
5.3 Psychologische und gesellschaftliche Implikationen	40
5.4 Die Bedeutung der Aufklärung	40
5.5 Schlussfolgerung	41

6. KONKLUSION	42
LITERATURVERZEICHNIS	43
ANHANG	46

Abkürzungsverzeichnis

ACMG.....	American College of Genetics and Genomics
ESHG.....	European Society of Human Genetics
EURAT..	Ethische & Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms
GFH.....	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GTG.....	Gentechnikgesetz
HPO.....	Human Phenotype Ontology
IRB.....	Institutional Review Board
MAG.....	Medically Actionable Genes
PAG.....	Patient Actionable Genes
VUS.....	Variant of Uncertain Significance
WES.....	Whole Exome Sequencing
WGS.....	Whole Genome Sequencing

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Befragten, die selbst von der Variante betroffen sind.	35
Abbildung 2: Anzahl Betroffener, die ihr Vorsorgeverhalten geändert haben.....	36
Abbildung 3: Personen, die psychische Auswirkungen erfahren haben.	36
Abbildung 4: Personen, die der Mitteilung im Nachhinein auch zustimmen würden.....	37
Abbildung 5: Personen, die wissen was Zufallsbefunde sind.	38

1. EINLEITUNG

Bereits seit vielen Jahren wird der Umgang mit Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik diskutiert. Bei Zufallsbefunden handelt es sich um entdeckte genetische Varianten, die in keinem Zusammenhang mit dem ursprünglichen Grund für die Untersuchung stehen, aber eine große Bedeutung für die Gesundheit der Betroffenen haben können. Mit kontinuierlichen Verbesserungen der Technologie und wissenschaftlichen Fortschritten wächst auch das Problem solcher Zufallsbefunde. Hat man früher eher einzelne Gene und kleine Genpanels untersucht, so ermöglichen die stetigen Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie und die sinkenden Kosten heute die Analyse großer Genpanels, sowie sogar des gesamten Exoms (Whole Exome Sequencing, WES) oder Genoms (Whole Genome Sequencing, WGS). Dies bietet erhebliche Vorteile im Sinne von besserer und schnellerer Diagnosestellung, führt aber im Gegenzug auch zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Feststellung von Zufallsbefunden. (Wolf, Paradise (1))

Je nach Art der gefundenen Varianten ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen für die untersuchte Person. Wird eine Variante gefunden, die Auslöser einer behandelbaren Erkrankung ist, haben die Betroffenen durch das Berichten dieses Befundes, die Möglichkeit, ihr Vorsorgeverhalten dementsprechend zu verändern. Wird eine Variante gefunden, die zu einer nicht behandelbaren Erkrankung führt, kann es den Betroffenen zum Beispiel helfen, die Krankheit möglichst früh zu erkennen, aber es kann auch zu einer erheblichen psychischen Belastung kommen.

Bisher gibt es für den Umgang mit solchen Zufallsbefunden im klinischen Alltag zwar Empfehlungen von verschiedenen Instituten und Fachgesellschaften, aber keine klar gültige Leitlinie. Auch die existierenden Empfehlungen unterscheiden sich darin, ob und welche Arten von Zufallsbefunden mitgeteilt werden sollen. (Wolf, Paradise (1))

Diese Arbeit gliedert sich in zwei Abschnitte, wobei es sich beim ersten Teil um eine Literaturübersicht handelt und im folgenden zweiten Abschnitt eine Befragung von Betroffenen mittels Fragebögen durchgeführt wird.

Im ersten Teil geht es darum, einen kurzen theoretischen Überblick zu geben und die bereits vorhandene Literatur zum Thema Zufallsbefunde in der genetischen Diagnostik in Bezug auf existierende Leitlinien und Empfehlungen im Umgang mit solchen, rechtliche Grundlagen zur Thematik sowie ethische Überlegungen durchzuarbeiten.

Im folgenden zweiten Teil geht es darum, die Ergebnisse eines Fragebogens, der von Betroffenen beantwortet wurde, zu analysieren und daraus Erkenntnisse für den zukünftigen Umgang mit Zufallsbefunden zu gewinnen. Es werden mithilfe bereits vorhandener Daten Patient*innen herausgefiltert, bei denen in einem gewissen Zeitraum am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik in Graz onkogenetische Zufallsbefunde erhoben wurden. Diese ~30 Patient*innen, bei denen eine Diagnostik bereits erfolgt ist und die bereits humangenetisch beraten wurden, sollen erneut kontaktiert werden. Ziel ist es, mithilfe eines Fragebogens herauszufinden, ob und wie genau die Patient*innen damals über die erhobenen Zufallsbefunde aufgeklärt wurden und ob sich in weiterer Folge daraus Konsequenzen in Form von höherfrequentierten Vorsorgeuntersuchungen oder anderweitige Folgen für die Patient*innen ergeben haben. In Zusammenarbeit mit dem Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik, insbesondere Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med.

Geigl und Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Schreiner wird den Betroffenen eine neuerliche Beratung angeboten, falls sich aufgrund der erneuten Kontaktaufnahme Fragen ergeben.

Ziel der Arbeit ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, die für eine zukünftige Leitlinie herangezogen werden können und so in Zukunft eventuell ein einheitliches Vorgehen im Umgang mit Zufallsbefunden ermöglichen.

1.1 Begriffserklärungen

Gendiagnostik

Das Ziel der Gendiagnostik als medizinisches Verfahren ist, die genetische Information eines Individuums zu analysieren, um Erbkrankheiten zu erkennen, genetische Risiken zu bewerten oder bestimmte Krankheitsbilder besser zu verstehen. Konkret bezieht sich die Gendiagnostik auf Tests, die verwendet werden, um Mutationen bzw. Veränderungen im Erbgut (DNA) zu identifizieren. In weiterer Folge können diese gefundenen Veränderungen mit unterschiedlichsten Symptomen von Patient*innen, Erbkrankheiten oder einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten zusammenhängen. (Christian P. Schaaf (2))

Ausgangspunkt einer genetischen Untersuchung stellt häufig das Gewinnen einer Blutprobe dar, andere Gewebeproben sind aber ebenfalls möglich (zum Beispiel Fruchtwasser, Mundschleimhaut oder Hautstanzen). Aus den weißen Blutkörperchen wird die DNA isoliert und eine Untersuchung gestartet. Früher wurde fast ausschließlich die Chromosomenanalyse durchgeführt, wobei der gesamte Chromosomensatz auf numerische und strukturelle Veränderungen untersucht wurde. Die Auflösungsgrenze war dabei die Auflösungsgrenze des Lichtmikroskops, also etwa 5-10 Megabasen (Mb). Heute verwendet man bei vielen Fragestellungen die Gensequenzierung. Dabei untersucht man ein Gen oder mehrere Gene im Detail und kann somit sehr kleine genetische Mutationen, aber auch eine falsche Abfolge einzelner Basenpaare identifizieren. Um nicht das gesamte genetische Material untersuchen zu müssen, werden beim WES sogenannte Gen-Panels verwendet. In einem Gen-Panel werden mehrere Gene zusammengefasst, die mit einer bestimmten Krankheitsgruppe assoziiert sind und damit eine Erklärung für die Symptome der untersuchten Person darstellen können. Trotz einer bereits sehr detaillierten Diagnostik und kontinuierlicher Fortschritte, bleibt die Krankheitsursache trotzdem weiterhin oft unklar. (Christian P. Schaaf (2)) Das kann verschiedene Gründe haben: Entweder, die Erkrankung ist durch nicht-genetische Ursachen bedingt, oder die genetische Ursache ist aufgrund von methodologischen Limitationen oder fehlendem Hintergrundwissen aktuell nicht feststellbar.

Genetische Varianten

Bei genetischen Varianten handelt es sich um Unterschiede in der DNA, die von Person zu Person variieren. Diese Variationen im Genom sind verantwortlich für unsere biologische Vielfalt, da sie bestimmte Merkmale wie Aussehen, Augenfarbe, Haarfarbe oder unser Verhalten beeinflussen und uns damit zu einzigartigen Individuen machen. (Jan Murken (3))

Bei Chromosomenmutationen unterscheidet man zwischen numerischen und strukturellen Veränderungen. Bei numerischen Chromosomenveränderungen ist die Anzahl der Chromosomen verändert, es kann sowohl ein Chromosom zu viel als auch ein Chromosom zu wenig vorhanden sein. Strukturelle Chromosomenveränderungen können zum Beispiel

in Form von Deletionen oder Duplikationen auftreten. Bei einer Deletion fehlt ein bestimmter DNA-Abschnitt, bei einer Duplikation ist ein Abschnitt verdoppelt. (Capalbo, Rienzi (4))

Zu den Genmutationen gehören Punktmutationen, Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen und Spleißvarianten. Bei Punktmutationen handelt es sich um Veränderungen in der DNA, bei denen ein einzelnes Nukleotid durch ein anderes ersetzt wird. Punktmutationen können in verschiedenen Bereichen eines Gens auftreten und damit unterschiedliche Auswirkungen auf die Funktion, des durch das Gen codierte Protein haben. Ist die Mutation in einem wichtigen Bereich des Gens, kann eine Funktionsstörung des Proteins resultieren. Funktionell kann eine Punktmutation verschiedene Auswirkungen haben: Bei Missense-Mutationen wird eine andere Aminosäure an dieser Stelle in die Proteinstruktur eingebaut und so der Aminosäure-Code im resultierenden Protein verändert. Je nach Ort der Mutation werden Struktur und Funktion des Proteins unterschiedlich stark beeinflusst. Nonsense-Mutationen führen zum Einfügen eines Stoppcodons anstelle eines normalen Aminosäurecodons, was zum Abbruch der Aminosäurekette führt. Die Translation des Proteins wird vorzeitig abgebrochen und es entsteht ein verkürztes, meist funktionsunfähiges Protein. Deshalb sind Nonsense-Mutationen sehr häufig Ursache für genetische Krankheiten, wie zum Beispiel Mukoviszidose. Bei Spleißvarianten wird der Vorgang des Spleißens beeinflusst, wodurch wiederum eine Fülle von funktionellen Auswirkungen für das Protein möglich sind. (Pagani, Buratti (5))

Mutationen sind Genvarianten, die die Funktion eines Proteins beeinflussen und damit eine genetische Erkrankung verursachen. Dabei kann man zwischen verschiedenen Krankheitsgruppen unterscheiden. Es gibt Krankheiten, die von Geburt an bestehen und Krankheiten, die erst im Laufe des Lebens auftreten. Zusätzlich besteht aber auch die Möglichkeit, dass es bei einer betroffenen Person durch die vorhandene Mutation nie zum Ausbruch einer Krankheit kommt (reduzierte Penetranz). (Jan Murken (3))

Es gibt auch genetische Varianten, die Anlageträgerschaften für bestimmte rezessiv vererbte Krankheiten sind. Tragen Personen eine solche Variante, werden sie als „Carrier“ bezeichnet und können die Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an Nachkommen weitergeben. (Christian P. Schaaf (2))

Bereits von Geburt an spielen Genvarianten eine gewisse Rolle in unserem Leben, da jeder von uns mit neuen genetischen Varianten, die bei den eigenen Eltern noch nicht vorhanden waren, auf die Welt kommt. Davon haben die meisten Varianten keine spürbare Auswirkung auf unser Leben im Sinne einer Erkrankung. Es gibt aber auch Mutationen, die die Ursache einer genetischen Erkrankung sein können oder das Risiko im Laufe unseres Lebens an einer bestimmten Krankheit zu erkranken, erhöhen können. (Jan Murken (3))

Nach dem American College of Medical Genetics and Genomics kann man Varianten in 5 Kategorien klassifizieren: krankheitsverursachend, wahrscheinlich krankheitsverursachend, Varianten unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich gutartig und gutartig. (Richards, Aziz (6))

Zusatzbefunde/Zufallsbefunde

Aufgrund kontinuierlicher Verbesserungen der Technologie und wissenschaftlicher Fortschritte im Bereich der Genetik ergeben sich erhebliche Vorteile im Sinne von besserer

und schnellerer Diagnosestellung, dies führt aber im Gegenzug auch zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Feststellen von Zusatz- bzw. Zufallsbefunden. In der Literatur werden Zufallsbefunde als „secondary“, „incidental“ oder auch „additional findings“ bezeichnet. (Kalia, Adelman (7))

Bei Zufallsbefunden handelt es sich um Befunde, die im Rahmen einer genetischen Untersuchung entdeckt wurden, die aber in keinem Zusammenhang mit der ursprünglichen Fragestellung stehen und nach denen auch nicht aktiv gesucht wurde. Solche Zufallsbefunde können in weiterer Folge eine große Bedeutung sowohl für die Gesundheit selbst, als auch für das Vorsorgeverhalten betroffener Personen haben, wie zum Beispiel beim Vorliegen eines erhöhten Krebsrisikos. (EURAT (8))

Bezüglich der genauen Unterscheidung zwischen Zufallsbefunden und Zusatzbefunden gibt es immer wieder Änderungen der Begriffsdefinitionen. Geht man nach den neuesten Entwürfen für eine Stellungnahme der ÖGH sind diese wie folgt voneinander abzugrenzen. Zufallsbefunde werden im Rahmen einer genetischen Analyse unbeabsichtigt erhoben und stehen nicht mit der ursprünglichen Fragestellung in Verbindung. Da sie aber dennoch Bedeutung für die Gesundheit der untersuchten Person selbst und/oder ihrer Verwandten haben können, sollten Voraussetzungen geschaffen werden, darüber berichten zu können.

Von Zufallsbefunden zu unterscheiden sind sogenannte Zusatzbefunde, die ebenfalls mit der primären Fragestellung nicht in Verbindung stehen, nach denen jedoch aktiv gesucht wird. Für die gezielte Erhebung von Zusatzbefunden wurde der Begriff des opportunistischen genomischen Screenings (OGS) eingeführt. In der Praxis ist der Übergang zwischen Zusatz- und Zufallsbefunden oft fließend, da bei der Auswertung eines Exom- oder Genomdatensatzes eine nicht geringe Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer pathogenen Variante in jedem beliebigen Gen besteht. (GfH (9))

Je nach Art der gefundenen Varianten ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen für die untersuchte Person, die sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf deren Gesundheit und Leben haben können. Wird eine Variante gefunden, die Auslöser einer behandelbaren Erkrankung ist, haben die Betroffenen durch das Berichten dieses Befundes, die Möglichkeit, ihr Gesundheitsverhalten dementsprechend zu verändern. (Krier, Kalia (10)) So können die Patient*innen frühzeitig regelmäßige Vorsorge-Untersuchungen in Anspruch nehmen, zum Beispiel regelmäßige Mammographien oder Brust-Sonographien bei Patient*innen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko oder regelmäßige Coloskopien bei Patient*innen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko. (Ute Moog (11)) Wird eine Variante gefunden, die zu einer nicht behandelbaren Erkrankung führt, kann es den Betroffenen zum Beispiel helfen, die Krankheit möglichst früh zu erkennen, aber es kann auch zu erheblicher psychischer Belastung kommen. Das Wissen über eine gefundene genetische Veränderung kann Sorgen und Ängste bei der betroffenen Person selbst oder bei Familienmitgliedern auslösen und zu potenziellen Konflikten innerhalb der Familie führen. (Cho (12))

Es ist außerdem wichtig zu beachten, dass nicht alle genetischen Zufallsbefunde eine klinische Relevanz aufweisen. Es gibt Varianten und Mutationen, die bereits gut erforscht sind und eine klare Empfehlung für das zukünftige Gesundheitsverhalten und die damit verbundene Vorsorge geben können. Im Gegensatz dazu gibt es aber auch unklare Varianten und Mutationen, die erst genauer erforscht werden müssen, um eine Aussage über etwaige Bedeutung und notwendige Verhaltensmaßnahmen treffen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass genetische Zufallsbefunde wertvolle Informationen liefern können, die über die ursprüngliche Fragestellung hinausgehen, jedoch mit Vorsicht und unter Berücksichtigung der individuellen Umstände interpretiert werden sollten.

In dieser Arbeit beschränken wir uns auf die sogenannten onkogenetischen Zufallsbefunde. Das sind Zufallsbefunde, die in Zusammenhang mit einem erblich bedingten erhöhten Risiko für eine bestimmte Krebserkrankung stehen.

Da die Arbeit Teil eines laufenden Prozesses innerhalb der Humangenetik ist, wurde zum Zeitpunkt der Befragung, sowohl im Fragebogen als auch in den Einverständniserklärungen noch der Begriff Zusatzbefunde verwendet.

1.2 Genetische Untersuchungsmethoden

Genanalyse

Sanger Sequenzierung

Bei der Sanger Sequenzierung handelt es sich um eine Methode zur Bestimmung der genauen Reihenfolge von Nukleotiden im DNA-Molekül. Entwickelt wurde diese Methode, auch als Kettenabbruch-Sequenzierung bekannt, 1975 von Frederick Sanger. Die zu analysierende DNA wird isoliert und in viele kleine Bruchstücke zerlegt. Diese Fragmente werden mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) vervielfältigt, bis ca. eine Million Kopien des DNA-Stranges vorliegen. Die Wasserstoffbrückenbindung des Doppelstranges wird durch Denaturierung getrennt und ein Primer bindet am 5'-Ende an den Einzelstrang. Im Anschluss daran werden die mit Primern markierten Einzelstränge mit einer DNA-Polymerase, den normalen Nukleotiden (Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin) und modifizierten Fluoreszenzfarbstoff-markierten Nukleotiden, sogenannten Dideoxynukleotiden (ddATP, ddTTP, ddGTP, ddCTP) behandelt. Die Dideoxynukleotide haben im Vergleich zu den normalen Nukleotiden keine Hydroxygruppe. Sollte also an einer bestimmten Stelle ein modifiziertes Nukleotid eingebaut werden, führt dies zum Kettenbruch an dieser Stelle. Die so entstehenden DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge werden im Anschluss daran mittels Elektrophorese nach Größe getrennt. Die Fragmente wandern durch ein Gel je nach Größe schneller oder langsamer zum negativen und positiven Pol und können so getrennt werden. Durch fluoreszierende Farbstoffe, die an die ddNTPs gebunden sind, können die Fragmente detektiert und vom Computer übersetzt werden. Es lässt sich damit die genaue Nukleotidsequenz bestimmen und genetische Variationen oder Mutationen können identifiziert werden. Obwohl neuere Technologien, wie das Next-Generation-Sequencing (NGS) immer mehr an Stellenwert gewinnen, bleibt die Sanger-Sequenzierung wegen ihrer Genauigkeit ein wichtiger Bestandteil genetischer Diagnostik. (Jan Murken (3))

Next Generation Sequencing

Aufgrund kontinuierlicher Zunahme des Wissens in der medizinischen Grundlagenforschung und Fortschritten der Sequenzierungstechnologien, gewinnt das Next Generation Sequencing (NGS) zunehmend an Bedeutung. (Behjati and Tarpey (13))

Diese moderne Methode zur DNA-Sequenzierung ermöglicht es, im Vergleich zur Sanger Sequenzierung, die nur kurze DNA-Fragmente sequenziert, mithilfe höherer Geschwindigkeiten Millionen von DNA-Fragmenten gleichzeitig zu sequenzieren und somit

große Mengen an genetischer Information schnell und kostengünstig zu analysieren. (Jan Murken (3), Sabour, Sabour (14))

Anwendung findet das NGS in der Onkogenetik vor allem bei der Untersuchung des genetischen Materials mithilfe sogenannter Gen-Panels. Ein Gen-Panel ist eine Auswahl an mehreren Genen, die mit einem bestimmten Symptomenkomplex oder einer gewissen Krankheitsgruppe assoziiert sind und in einer Untersuchung parallel auf das Vorhandensein von Mutationen analysiert werden können. Beispiel für solche Gen-Panels im Bereich der Onkogenetik ist ein Gen-Panel mit Brustkrebs-assoziierten Genen. (EURAT (15))

Obwohl die genetische Untersuchung mittels Gen-Panel für manche Patient*innen den Durchbruch in einer langen Suche nach der Krankheitsursache darstellt, gibt es immer noch eine Vielzahl an seltenen Erkrankungen, für die sich auch mit Hilfe des NGS keine Diagnose finden lässt. (EURAT (15))

Die größten Erfolge konnte das NGS derzeit im Bereich der Onkologie generieren. Im Rahmen des NGS können die molekularen Grundlagen von Tumoren untersucht werden und so wichtige Erkenntnisse für die Klassifikation und zielgerichtete Therapien von bestimmten Tumorerkrankungen gewonnen werden. (Sarhadi and Armengol (16))

Exomsequenzierung und ihre Anwendungen

Bei der Exomdiagnostik wird nicht jedes Gen einzeln auf Mutationen untersucht. Die Exomsequenzierung ermöglicht die gezielte Analyse der Protein-kodierenden Regionen der knapp 20.000 Gene des gesamten menschlichen Genoms, die zusammengefasst als Exom bezeichnet werden. Obwohl diese Exons weniger als 2% des gesamten Genoms ausmachen, findet man genau dort ca. 85% der bekannten krankheitsverursachenden Varianten. Mit der Analyse genau dieser Bereiche, erlangt man demnach mit einem geringeren Zeitaufwand fast den gleichen Prozentsatz an gestellten Diagnosen wie beim WGS. (Ng, Turner (17))

Anwendung findet die Exomdiagnostik vor allem dann, wenn man die mögliche auslösende Genveränderung einer bestehenden Krankheit oder Auffälligkeit bei einem*iner Patient*in, nicht präzise genug eingrenzen kann und die Kosten zu groß wären, jedes in Frage kommende Gen einzeln zu testen. (Christian P. Schaaf (2))

Großer Vorteil der Exomdiagnostik ist außerdem die Möglichkeit, seltene genetische Varianten zu entdecken, die mit komplexen genetischen Erkrankungen assoziiert sind. Eine Studie von Yang et al. (2013) zeigte, dass mithilfe der Exomdiagnostik, die zuvor unklare Ursache seltener genetischer Erkrankungen gefunden werden konnte. Aus einem Patient*innen-Kollektiv bestehend aus 250 Patient*innen mit unklaren genetischen Erkrankungen, konnte man durch WES bei 25% der untersuchten Personen eine ursächliche Variante feststellen. (Yang, Muzny (18))

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Exomsequenzierung ist ihr Einsatz im Rahmen der Abklärung von Entwicklungsverzögerungen oder -störungen. Entwicklungsverzögerungen sind ein sehr variables Krankheitsbild sowohl in der klinischen Ausprägung, als auch in der Diagnostik zugrundeliegender Genvarianten. Eine Studie von Gilissen et al. (2014) zeigte das Potenzial der Exomdiagnostik in der Ursachenfindung genau solcher Krankheiten. Es konnten neue genetische Varianten, die in Zusammenhang mit Entwicklungsverzögerungen

stehen, gefunden werden und damit signifikant die Beratung und Behandlung betroffener Menschen verbessert werden. (Gilissen, Hehir-Kwa (19))

Das WES dient insgesamt der Ursachenfindung von seltenen Erkrankungen und Krankheitsbildern mit einem sehr heterogenen Erscheinungsbild. Ein Beispiel stellt hier die Untersuchung von Kindern mit Entwicklungsverzögerungen dar, die sehr variabel ausgeprägt sein können und damit die Diagnosefindung erschweren. (Jo, Choi (20))

1.3 Die humangenetische Beratung

Eine zentrale Rolle im Bereich der Humangenetik nimmt die humangenetische Beratung ein. Durch wissenschaftliche Fortschritte und wachsende diagnostische Möglichkeiten wird die genetische Beratung immer komplexer. Im Rahmen eines Beratungsgesprächs müssen Ärzt*innen bereits vor der genetischen Untersuchung über die Bedeutung der möglichen Befundergebnisse, potenzielle Auswirkungen auf Familienmitglieder, die Auswirkung auf einen eventuellen zukünftigen Kinderwunsch, sowie die unmittelbaren Folgen im Sinne von engmaschigen Vorsorgeuntersuchungen oder Therapieansätzen aufklären. (Christian P. Schaaf (2))

Die Aufgabenbereiche für Humangenetiker*innen sind vielfältig und umfassen neben der Diagnosestellung von genetischen Erkrankungen auch ausführliche genetische Beratungsgespräche sowohl vor einer genetischen Untersuchung als auch im Rahmen eines Befundgesprächs nach durchgeführter genetischer Diagnostik. Bei Betroffenen ergeben sich häufig Fragen zu Ursache und Auswirkung einer genetischen Erkrankung, insbesondere auch zu Erkrankungs- und Vererbungsrisiko bei familiärer genetischer Disposition. All diese Fragen müssen von dem*der beratenden Arzt*Ärztin im Rahmen der genetischen Beratung beantwortet werden. (Jan Murken (3), Ute Moog (11), Christian P. Schaaf (2))

Zudem soll die humangenetische Beratung zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung dienen, weshalb Berater*innen sicherstellen müssen, dass die Ratsuchenden die Informationen verstehen und in der Lage sind, informierte Entscheidungen zu treffen.

Laut Gentechnikgesetz §69 Absatz 1 *„darf eine genetische Analyse nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung, der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, wenn sie zuvor durch eine/einen in Humangenetik ausgebildete Fachärztin/ ausgebildeten Facharzt über das Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat“*. (Gentechnikgesetz (21))

Die informierte Einwilligung ist ein zentrales Element der humangenetischen Beratung, da Ratsuchende umfassend über Risiken, Chancen und mögliche Konsequenzen genetischer Tests informiert werden müssen. Eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigt, dass die Kommunikation zwischen Berater*innen und Klient*innen entscheidend für den Erfolg der Beratung ist. Die Forscher*innen betonen, dass eine verständliche und empathische Kommunikation nicht nur dazu beiträgt, Ängste zu verringern, sondern auch das Vertrauen der Klient*innen stärkt. (Paul, Metcalfe (22))

In §69 Absatz 4 GTG steht geschrieben, dass die Beratung nach Durchführung einer genetischen Untersuchung die *„sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen, sowie mögliche medizinische,*

soziale und psychische Konsequenzen“ umfassen muss. Laut §69 Absatz 6 GTG sind genetische Beratungen vor und nach der Untersuchung „mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgespräches in allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind“. (Gentechnikgesetz (21))

Gemäß §70 GTG muss der*die behandelnde Arzt*Ärztin seinem*seiner Patienten*Patientin empfehlen, Familienmitglieder miteinzubeziehen und zu einer genetischen Untersuchung raten, „wenn zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder wenn anzunehmen ist, daß eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht“.

(Gentechnikgesetz (21))

Zusammenfassend ist es von entscheidender Bedeutung, dass die verschiedenen Möglichkeiten und potenziellen Auswirkungen einer Untersuchung vor jeder diagnostischen Maßnahme in einer persönlichen und individuell angepassten Beratung mit den Patient*innen ausführlich erörtert werden. In diesem Gespräch sollten alle Fragen und Bedenken der Betroffenen Raum finden, um ein umfassendes Verständnis zu gewährleisten. Darüber hinaus ist es unerlässlich, dass der*die Ratsuchende der Durchführung der Analyse ausdrücklich und schriftlich zustimmt. Diese Zustimmung ist nicht nur ein rechtlicher Schritt, sondern auch ein Zeichen des Vertrauens in den medizinischen Prozess. Schließlich muss die Aufklärung durch den*die betreuende*n Arzt*Ärztin sorgfältig dokumentiert werden, um die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Beratung zu gewährleisten.

(Christian P. Schaaf (2))

1.4 Aufklärungsgespräch und Einwilligung

Eine genetische Untersuchung stellt, ebenso wie jede andere Art des medizinischen Eingriffs, einen Eingriff in die Rechte des*der Patienten*Patientin dar. Dafür ist, wie im vorigen Kapitel erläutert, eine schriftliche Einverständniserklärung des*der Patienten*Patientin notwendig. Voraussetzung dafür wiederum ist es, dass der*die Patient*in ausführlich über die Maßnahmen und möglichen Konsequenzen aufgeklärt wurde und diese auch verstanden hat. (EURAT (23))

Ein besonderes Augenmerk sollte hier auf das Auftreten möglicher Zufallsbefunde gelegt werden. Patient*innen sollen darüber aufgeklärt werden, was Zufallsbefunde genau sind und welche möglichen Konsequenzen sich aus einem Zufallsbefund ergeben können. Die Mitteilung eines Zufallsbefundes kann Betroffene und Angehörige vor eine neue Lebenssituation stellen und sowohl positive als auch negative Folgen mit sich bringen. Mithilfe von Beispielen kann man versuchen, den Patient*innen das Ausmaß eines Zufallsbefundes zu erläutern. Sollte man beispielsweise einen onkogenetischen Zufallsbefund erheben, kann dies ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Art von Krebserkrankung darstellen. Betroffene können durch die Erlangung dieses Wissens höherfrequentierte Vorsorgen zur Früherkennung in Anspruch nehmen, es kann aber auch eine enorme psychische Belastung für Patient*in und/oder Familie darstellen. Nach ausführlich erfolgter Aufklärung sollte der*die Patient*in in der Lage sein, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob er oder sie sich eine Rückmeldung von Zufallsbefunden wünscht. (GfH (9))

Im Abschnitt Untersuchungsergebnisse des GTG finden Zufallsbefunde ebenfalls eine Erwähnung. §71 Absatz 4 GTG besagt, „*der untersuchten Person sind unerwartete Ergebnisse mitzuteilen, die von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen sie ausdrücklich gefragt hat.*“ *Sollten Personen nicht nach der Rückmeldung solcher Befunde gefragt haben, ist diese Mitteilung „so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt; in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben“.* Unter Grenzfälle in Zusammenhang mit Zufallsbefunden, versteht man in der Genetik solche Zufallsbefunde, die keine unmittelbare klinische Konsequenz haben, nicht behandelbare Erkrankungen und die Information einer Anlageträgerschaft für eine Erkrankung. Laut §69 Absatz 5 GTG ist der*die Patient*in außerdem darüber aufzuklären, dass „*auch nach erfolgter Einwilligung zur genetischen Analyse oder nach erfolgter Beratung*“ jederzeit die Möglichkeit besteht, mitzuteilen, „*dass er das Ergebnis der Analyse und der daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte*“. (Gentechnikgesetz (21))

Im klinischen Alltag spielt also neben dem Patient*innen-Willen häufig auch die Einschätzungsfähigkeit des*der beratenden Arztes*Ärztin eine Rolle, ob Zufallsbefunde mitgeteilt werden oder nicht.

1.5 Ablauf der Befunderstellung

Zwischen Anforderung einer genetischen Untersuchung und dem Befunderhalt liegen zahlreiche, für Patient*innen oftmals als nebensächlich oder nicht direkt relevant erscheinende, Arbeitsschritte. Diese spielen jedoch eine wichtige Rolle in der Qualitätssicherung und Ergebnisinterpretation. Nach Überweisung durch einen*eine Facharzt*Fachärztin, erfolgt in einem Erstgespräch mit der betroffenen Person die Erhebung der Anamnese und das Erfassen des Stammbaumes. Anhand dieses Gespräches werden Art und Umfang der genetischen Untersuchung festgelegt. Sollten die Indikationskriterien für eine genetische Untersuchung erfüllt sein, erfolgt eine Blutabnahme.

Im Anschluss daran vergibt der*die behandelnde Arzt*Ärztin für alle vorliegenden phänotypischen Merkmale sogenannte HPO-Termini (Human Phenotype Ontology), die eine systematische Klassifizierung von Symptomen ermöglichen und die gezielte Zuordnung genetischer Varianten zu möglichen Krankheitsbildern erlauben.

Am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik in Graz gliedert sich die Befunderstellung in 5 grundlegende Schritte:

1. **Sequenzierung:** Im ersten Schritt erfolgt die Sequenzierung des genetischen Materials. Nach erfolgter Sequenzierung werden durch das Programm Golden Helix alle unwichtigen und nicht passenden Varianten herausgefiltert. Golden Helix ist eine kommerzielle Software, deren Filter, wenn nötig auch händisch angepasst werden können.
2. **Variantenklassifikation durch Molekularbiolog*innen:** Danach findet eine grundlegende Variantenklassifikation durch Molekularbiolog*innen statt. Die Varianten werden zuerst durch Kontrolle der Coverage auf ihre Echtheit überprüft. Die Coverage gibt an, wie oft eine bestimmte Region des Genoms und damit auch die Variante im Rahmen der Sequenzierung gelesen wurde. Nach internen Qualitätskriterien müssen mindestens 90% des Datensatzes mindestens 20-mal gelesen worden sein (20-fache Coverage). Varianten, die sehr selten gelesen wurden, deuten damit auf ein Artefakt der

Untersuchung hin und könnten auf Fehler im Sequenzierungsprozess hinweisen. Eine Ausnahme wäre ein Mosaikbefund, bei dem die Variante nicht in allen Körperzellen der untersuchten Person vorkommt. Sollte also eine Variante zum Phänotyp der betroffenen Person passen und damit auffällig erscheinen, muss diese vor einer weiteren Klassifizierung überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht um ein Artefakt handelt.

Weiters wird überprüft, ob die Variante homozygot in beiden Allelen, also an beiden Strängen, oder heterozygot in einem Allel und damit nur an einem Strang vorkommt. Außerdem wird die Art der Mutation festgestellt, handelt es sich zum Beispiel um eine Missense-Mutation, Frameshift-Mutation, Deletion oder Duplikation. Nun folgt die Bewertung der Häufigkeit der Variante in der Bevölkerung und die Suche nach Publikationen in genetischen Datenbanken. Daraus lässt sich feststellen, ob die Variante bereits mit einem entsprechenden Krankheitsbild in Verbindung steht. Varianten, die sehr häufig in der allgemeinen Bevölkerung vorkommen, sind eher nicht als krankheitsverursachend einzustufen.

Der nun vorsortierte Datensatz kommt im Anschluss daran in den „Exompool“, eine Liste, die alle durch Molekularbiologen*innen vorsortierten Datensätze enthält, die für die weitere Bearbeitung durch Ärzt*innen freigegeben worden sind.

3. **Auswertung nach Phänotyp:** Der dritte Schritt ist die Phänotypeinschätzung durch Ärzt*innen. Mithilfe genomischer Datenbanken wie OMIM, GnomAD oder Orphanet werden die gefundenen Varianten auf Korrelation zum Phänotyp des*der Patienten*Patientin analysiert. Alle passenden Varianten werden farblich markiert und der Datensatz zur weiteren Bearbeitung zurück an die Molekularbiolog*innen gesendet.
4. **Detaillierte Variantenklassifikation:** Nun erfolgt die genaue Variantenklassifikation all jener Varianten, die ein Korrelat zum Phänotyp der untersuchten Person darstellen. Varianten werden nach den ACMG-Kriterien in 5 Kategorien „benign“ (gutartig), „likely benign“ (wahrscheinlich gutartig), „variant of uncertain significance (VUS)“ (Variante unklarer Bedeutung), „likely pathogenic“ (wahrscheinlich krankheitsverursachend) und „pathogenic“ (krankheitsverursachend) eingeteilt. Dabei sind viele Faktoren zu berücksichtigen, darunter zum Beispiel die Art der Mutation, die Häufigkeit der Variante in der allgemeinen Bevölkerung, die Konservierung der Base (Wie viele Wirbeltiere haben dieselbe Base an derselben Stelle?), befindet sich die Position der Variante in einer funktionellen Domäne und welche Vorhersageprognosen können durch die in silico Tools wie PHRED oder REVEL gemacht werden. Sollte eine Variante bereits in ClinVar oder HGMD beschrieben worden sein, ist auch dies in die Klassifikationskriterien miteinzubeziehen.
5. **Abschließende Exombesprechung:** Am Ende werden alle Datensätze in einer wöchentlichen Exombesprechung besprochen, die relevanten Varianten diskutiert und finalisiert, welche Varianten, dem*der jeweiligen Patient*Patientin mitgeteilt werden. Der so erstellte Befund wird im Anschluss daran mit dem*der Patienten*Patientin besprochen.

1.6 Technisch pathogene Einstufung der Varianten (Richards, Aziz (6))

Die genaue Einstufung von genetischen Varianten erfolgt nach den Kriterien des ACMG aus dem Jahr 2015. Anhand zweier Tabellen, in denen detaillierte Kriterien zur Klassifizierung pathogener und benigner Varianten angeführt sind, sollen die Varianten also in 5 Kategorien

eingeteilt werden können. In Kategorie 1 (benign) befinden sich alle Normvarianten ohne klinische Relevanz. Kategorie 2 (likely benign) bezeichnet Varianten, die man wahrscheinlich zu Normvarianten zählen kann. In Kategorie 3 (VUS) sind alle Varianten mit einer unklaren klinischen Relevanz. Kategorie 4 (likely pathogenic) steht für wahrscheinlich pathogene Varianten. In Kategorie 5 (pathogenic) werden pathogene Varianten eingestuft. Um die Zuordnung zu diesen Kategorien so einheitlich wie möglich zu gestalten, gibt es klare Kriterien dafür, die im Folgenden erläutert werden.

Einteilung pathogener Varianten

Ein **sehr starkes** Kriterium, das für eine pathogene Variante spricht, ist das Vorliegen einer Null-Variante, wie zum Beispiel Nonsense- oder Frameshift-Mutationen, die zu einem Funktionsverlust (Loss of function (LOF)) führen. Diese Varianten sind außerdem in einem Gen, das für einen sogenannten krankheitsverursachenden Loss of function (LOF)-Mechanismus bekannt ist.

Starke Kriterien, die für eine pathogene Variante sprechen, sind:

- Ein gleicher Aminosäuren-Austausch, wie bei einer bekannten pathogenen Variante. Das heißt, die Variante führt zum gleichen Aminosäuren-Austausch, der schon als pathogen beschrieben wurde.
- Eine nachgewiesene *de novo* Mutation bei einem*einer Patienten*Patientin mit der Krankheit und keine weiteren Krankheitsfälle in der Familie.
- Funktionelle Studien, die die krankheitsverursachende Eigenschaft der Variante unterstützen.
- Die Prävalenz, also das Vorkommen der Erkrankung ist bei Betroffenen signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen.

Moderate Kriterien sind:

- Die Lokalisation der Variante ist in einem Hot Spot für Mutationen und/oder in einer gut erforschten funktionellen Domäne.
- Abwesenheit bzw. extrem seltenes Vorkommen der Variante in großen Kontrollpopulationen.
- Nachweis einer pathogenen Variante in *trans* (auf einem anderen Chromosom) bei rezessiven Erkrankungen.
- Varianten, die zu einer Proteinlängenveränderung durch eine Insertion oder Deletion führen.
- Neue Missense-Mutation an einer Aminosäureposition, wo bereits eine andere Missense-Mutation als pathogen beschrieben wurde.
- Verdacht auf eine *de novo* Mutation ohne Bestätigung der Mütterlichkeit und Väterlichkeit.

Unterstützende Kriterien sind:

- Missense-Varianten in einem Gen, das selten benigne Missense-Varianten enthält, in dem aber Missense-Varianten häufig als krankheitsverursachend gelten.
- Die Vorhersage einer schädlichen Wirkung der Variante auf das Gen oder Genprodukt durch mehrere *in silico* Programme.

- Der Phänotyp des*der Betroffenen oder die Familienanamnese ist hochspezifisch für eine Krankheit mit einer einzigen genetischen Ursache.
- Die Variante wurde vor kurzem von einer vertrauenswürdigen Quelle als pathogen gemeldet, aber man hat nicht genügend Beweise, um eine unabhängige Einstufung vorzunehmen.

Einteilung benigner Varianten

Alleinstehendes Kriterium: Wenn eine Variante im Exome Sequencing Project oder 1000 Genomes Project mit einer Allelfrequenz von über 5% vorkommt, kann man die Variante aufgrund ihrer Häufigkeit meist als gutartig und harmlos einstufen. Ausnahmen bilden krankheitsassoziierte Polymorphismen.

Starke Kriterien für benigne Varianten sind:

- Die Allelfrequenz der Variante in der Population ist höher als erwartet und passt damit nicht zur Häufigkeit der vermuteten Krankheit.
- Vorkommen der Variante in einem gesunden Erwachsenen, der die Veränderung einer homozygoten, heterozygoten oder x-chromosomal vererbten Krankheit trägt, deren vollständige Ausprägung bereits in jungen Jahren erwartet wird. Dies kann als Hinweis einer nicht krankheitsverursachenden Eigenschaft der Variante verstanden werden.
- Wenn funktionelle Studien keinen schädigenden Effekt der Variante auf Proteinfunktion oder Splicing zeigen.
- Wenn die Variante und die dazugehörige Krankheit nicht gemeinsam in betroffenen Familienmitgliedern vorkommen.

Unterstützende Kriterien sind:

- Eine Missense-Variante in einem Gen, in dem hauptsächlich die Varianten, die zu einem Stopp des Proteins führen, die krankheitsverursachenden Varianten sind.
- Wenn die Variante in *trans* mit einer pathogenen Variante in einem Gen mit vollständiger Penetranz oder unabhängig vom Vererbungsmuster mit einer pathogenen Variante in *cis* (am selben Chromosom) vorliegt.
- In-Frame-Deletionen oder Insertionen in einem repetitiven Bereich ohne bekannte Funktion.
- Mehrere *in silico* Programme sagen keinen Einfluss der Variante auf Gen oder Genprodukt voraus.
- Wenn bei einer betroffenen Person eine andere molekulare Ursache der Krankheit gefunden wurde, ist die Variante selbst vermutlich nicht die eigentliche Ursache.
- Die Variante wurde vor kurzem von einer vertrauenswürdigen Quelle als benign gemeldet, aber man hat nicht genügend Beweise, um eine unabhängige Einstufung vorzunehmen.

(Richards, Aziz (6))

1.7 Forschungsfragen und Ziele

Onkogenetische Zufallsbefunde sind ein sehr sensibles Thema und stellen die Humangenetik vor große Herausforderungen im Umgang mit solchen. Bisher gibt es zwar Empfehlungen von verschiedenen Instituten und Fachgesellschaften, aber keine klar gültige Leitlinie für den Umgang mit Zufallsbefunden im klinischen Alltag. Auch die existierenden

Empfehlungen unterscheiden sich darin, ob und welche Arten von Zufallsbefunden mitgeteilt werden sollen.

Die Forschungsfragen dieser Diplomarbeit sind:

- Wie denken Patient*innen selbst über das Berichten von onkogenetischen Zufallsbefunden?
- Gibt es Verbesserungsvorschläge von Patient*innen?
- Was kann man am derzeitigen Ablauf und bei Befunden verbessern und wie könnte man das im Alltag umsetzen? (Befunderstellung)
- Welche Auswirkungen hat das Berichten von onkogenetischen Zufallsbefunden auf das individuelle Vorsorgeverhalten von Betroffenen?
- Welche Auswirkungen hat das Berichten von onkogenetischen Zufallsbefunden auf die Psyche der Patient*innen?

Ziel der Arbeit ist es, durch eine Befragung Betroffener Erkenntnisse zu gewinnen, die für eine zukünftige Leitlinie herangezogen werden können und so in Zukunft eventuell ein einheitliches Vorgehen im Umgang mit Zufallsbefunden ermöglichen.

2. METHODE UND MATERIAL

Diese Arbeit gliedert sich in zwei Abschnitte. Der erste Teil umfasst eine Literaturrecherche zum Thema onkogenetische Zufallsbefunde, insbesondere zur zugehörigen Rechtsgrundlage und zu den ethischen und psychosozialen Aspekten. Zudem beinhaltet es einen Vergleich bestehender Leitlinien und Empfehlungen im Umgang mit Zufallsbefunden sowie eine Erhebung zur Rückmeldung und Aufklärung über Zufallsbefunde. Der zweite Teil ist ein wissenschaftlicher Teil, bestehend aus der Erstellung eines Fragebogens und der Befragung betroffener Familien, die im Rahmen einer genetischen Untersuchung einen onkogenetischen Zufallsbefund erhalten haben. In diesem Abschnitt wird auf die Vorgehensweise zur Erarbeitung der beiden Teile eingegangen.

2.1 Literaturrecherche

Um einen Überblick über die vorhandene Literatur in Bezug auf Zufallsbefunde zu erhalten, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Erarbeitet wurden dabei die Fragen, welche Richtlinien und Empfehlungen existieren bereits und wie derzeit der Umgang mit Zufallsbefunden im klinischen Alltag ist. Für die Literaturrecherche wurde die medizinische Datenbank PubMed verwendet. Aus dem Thema der Diplomarbeit und den Forschungsfragen ergaben sich die Schlüsselwörter für die Literaturrecherche. Aufgrund der überwiegend englischen Literatur zu diesem Thema wurde die Suche auf englischer Sprache durchgeführt. Verwendet wurden dabei die Suchbegriffe „incidental findings“, „secondary findings“, „oncogenetic“, „cancer-associated“, „psychological“, „recommendations“, „exome sequencing“, „informed consent“, „return of results“ und „law“.

2.2 Erstellung eines Fragebogens

Abgesehen von der Literaturrecherche, geht es in dieser Arbeit außerdem darum, herauszufinden, wie es betroffenen Menschen und deren Familien nach dem Erhalt eines onkogenetischen Zufallsbefundes in weiterer Folge ergangen ist.

Ziel war es, die persönlichen Erfahrungen von Betroffenen zu erfassen und im Anschluss zu analysieren, um ein besseres Verständnis für die psychosozialen und emotionalen Auswirkungen von onkogenetischen Zufallsbefunden zu gewinnen. Dafür wurde ein strukturierter Fragebogen mit speziellen Fragen an Betroffene entwickelt. (Der Fragebogen befindet sich im Anhang). Im Fragebogen enthalten waren:

- Allgemeine Fragen zu Ablauf und Art der Befundmitteilung.
- Fragen betreffend Einfluss auf das Vorsorgeverhalten innerhalb der Familie.
- Fragen zu den psychischen Auswirkungen durch den onkogenetischen Zufallsbefund.
- Die Frage, ob sich Betroffene zum derzeitigen Zeitpunkt erneut für das Berichten von Zufallsbefunden entscheiden würden.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik Graz, sowie dem Institut für Medizinische Psychologie an der Medizinischen Universität Graz, wurde der Fragebogen mehrmals überarbeitet, um sicherzustellen, dass die Fragen klar formuliert und verständlich sind.

Vor Durchführung der Befragung wurde ein Ethikantrag bei der zuständigen Ethikkommission gestellt. Im Antrag wurde ausführlich auf Ziele, Methodik und Maßnahmen zur Patient*innensicherheit eingegangen. Es wurden außerdem vier verschiedene Einwilligungserklärungen für alle Patient*innengruppen erstellt, sodass alle Teilnehmer*innen über Zweck der Befragung und Art der Datenverarbeitung sowie deren Rechte informiert sind. (Als Beispiel befindet sich die Einwilligungserklärung für Erwachsene im Anhang). Nach Genehmigung des Antrages durch die Ethikkommission im März 2024 konnte mit der Kontaktaufnahme zu den Betroffenen gestartet werden.

Zielgruppe waren alle Familien, bei denen am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik Graz in den Jahren 2019 bis 2023 ein WES durchgeführt und dabei ein onkogenetischer Zufallsbefund erhoben wurde. Daraus ergab sich ein Befragungskollektiv von 32 Familien, die per Brief oder Anruf kontaktiert wurden. Es erfolgte die telefonische und freiwillige Befragung von 16 Familien in einem Zeitraum von 2 Wochen.

Die gesammelten Daten wurden statistisch ausgewertet. Quantitative Daten wurden mittels deskriptiver Statistiken analysiert, um Trends und Muster zu erkennen. Qualitative Antworten aus offenen Fragen wurden thematisch ausgewertet, um Einblicke in persönliche Erfahrungen der Betroffenen zu gewinnen.

Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, die Auswirkungen von onkogenetischen Zufallsbefunden besser zu verstehen und den zukünftigen Umgang mit diesen zu optimieren.

3. ERGEBNISSE DER LITERATURRECHERCHE

3.1 Zufallsbefunde und die dazugehörige Rechtsgrundlage

Da die rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen dieses Vorgehens in Österreich noch nicht vollständig geklärt sind, stellt die Rückmeldung von Zufallsbefunden eine zentrale Herausforderung im Bereich der Humangenetik dar. Im Umgang mit Zufallsbefunden ist eine Abwägung zwischen dem Recht der Patient*innen auf Information sowie dem Schutz ihrer Privatsphäre erforderlich. *„Die Erwartbarkeit von Zufallsbefunden bei der Ganzgenomsequenzierung wirft ethische und rechtliche Fragen auf, die die einschlägigen Normen im geltenden Recht nur ansatzweise beantworten.“* (EURAT (23))

In Österreich sind die rechtlichen Grundlagen für den Umgang mit genetischen Befunden im österreichischen Gentechnikgesetz (GTG), aber auch im Allgemeinen Gesundheitsrecht verankert. Außerdem dienen der europäische Kodex der genetischen Beratung sowie Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) als Anhaltspunkte für Ärzt*innen und Humangenetiker*innen.

Im Gentechnikgesetz ist in erster Linie die allgemeine Durchführung genetischer Untersuchungen beim Menschen geregelt. Da Zufallsbefunde allerdings im Rahmen von genetischen Untersuchungen als potenzielle Ergebnisse auftreten können, fällt auch der Umgang mit solchen unter die Regelungen des Gentechnikgesetzes. Laut §69 Absatz 1 muss eine genetische Untersuchung, sowie die Mitteilung von Untersuchungsergebnissen basierend auf einer Zustimmung der betroffenen Person erfolgen. *„Eine genetische Analyse [...] darf nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden“*. Zufallsbefunde müssen dabei laut §71 Absatz 4 gesondert behandelt werden. *„Der untersuchten Person sind unerwartete Ergebnisse mitzuteilen, die von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen sie ausdrücklich gefragt hat. Diese Mitteilung ist insbesondere dann, wenn die untersuchte Person nicht danach gefragt hat, so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt; in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben“*. (Gentechnikgesetz (21))

Das Recht auf Information findet in unterschiedlichen Rechtsvorschriften Erwähnung und nimmt daher eine zentrale Rolle im österreichischen Gesundheitsrecht ein. Geht es nach dem Patientenrechtegesetz (PRG), so haben Patient*innen das Recht, über ihre Erkrankungen und die entsprechenden Behandlungsmöglichkeiten in verständlicher Form informiert zu werden. Außerdem müssen Patient*innen über Konsequenzen genetischer Untersuchungen und Zufallsbefunde aufgeklärt werden. (Patientenrechtegesetz (24))

Da genetische Daten als besonders sensitive Informationen gelten, sollte im Umgang mit diesen ein besonderes Augenmerk auf die Regelungen zum Datenschutz gelegt werden. In der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union ist festgelegt, wie personenbezogene genetische Daten zu behandeln sind. Um die Privatsphäre von Betroffenen zu wahren, müssen genetische Daten sicher gespeichert und verarbeitet werden. Voraussetzung für die Mitteilung von Zufallsbefunden, ist eine informierte Einwilligung von Patient*innen. Dabei ist außerdem sicherzustellen, dass der Missbrauch von Daten verhindert wird. (DSGVO (25))

Ob Zufallsbefunde nun mitgeteilt werden oder nicht, hängt von einigen wesentlichen Faktoren ab. Ein zentrales Kriterium dabei ist die informierte Einwilligung. Patient*innen müssen in die Durchführung des genetischen Testverfahrens und der damit verbundenen Risiken und Chancen ausdrücklich einwilligen. Dies beinhaltet unter anderem auch die Mitteilung potenzieller Zufallsbefunde unklarer klinischer Relevanz. Laut Artikel 6 DSGVO ist die Verarbeitung personenbezogener Daten „*nur rechtmäßig, wenn [...] die betroffene Person ihre Einwilligung zu der Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten für einen oder mehrere bestimmte Zwecke gegeben hat*“. (DSGVO (25))

Einen weiteren zu berücksichtigenden Aspekt, stellen etwaige rechtliche Konsequenzen durch einen falschen Umgang mit Zufallsbefunden dar. Ärzt*innen könnten durch eine Nicht-Mitteilung oder Fehlinterpretation von unklaren Zufallsbefunden mit Haftungsrisiken konfrontiert werden. So könnte eine nicht erfolgte Berichterstattung eines relevanten Zufallsbefundes, der rechtzeitige medizinische Maßnahmen ermöglicht hätte, als Behandlungsfehler interpretiert werden. Solche Fehler im Rahmen der Mitteilung von Zufallsbefunden können sowohl zivilrechtliche als auch strafrechtliche Konsequenzen nach sich ziehen. Laut §1301 ABGB können Ärzt*innen für Schäden durch falsche Behandlung oder Unterlassung haftbar gemacht werden. Außerdem können sich Ärzt*innen laut §88 StGB im Sinne einer „Fahrlässigen Körperverletzung“ strafrechtlich haftbar machen, wenn durch das Unterlassen der Mitteilung eines relevanten Zufallsbefundes einem*iner Patienten*in Schaden zugefügt wurde. (ABGB (26), StGB (27))

Abschließend kann man sagen, dass der Umgang mit Zufallsbefunden eine Herausforderung bezüglich ethischer und rechtlicher Aspekte darstellt. Wenngleich die rechtlichen Rahmenbedingungen durch Gesetze wie das Gentechnikgesetz und die Datenschutz-Grundverordnung vorgegeben sind, ist im Alltag stets ein sorgfältiges Abwägen von Patientenrechten, ethischen Prinzipien und rechtlichen Verpflichtungen notwendig. Klare Kommunikation mit Patient*innen sowie eine informierte Einwilligung sind dabei wichtige Grundprinzipien, um rechtlichen Risiken vorzubeugen und das Wohl von Patient*innen, sowie deren Rechte zu wahren.

3.2 Ethische Überlegungen in Zusammenhang mit Zufallsbefunden

Um die ethischen Aspekte im Umgang mit onkogenetischen Zufallsbefunden zu erläutern, beschäftigen wir uns zuerst mit genetischen Daten und den dazugehörigen ethischen Grundsätzen im Allgemeinen.

Das Genom macht jeden von uns individuell und ist somit das wichtigste Identifikationsmerkmal jedes Menschen. Mithilfe genetischer Daten kann man Aussagen über den Gesundheitsstatus einer Person treffen, aber auch das Erkrankungsrisiko für bestimmte Krankheiten oder Krebsformen abschätzen. Darüber hinaus erhält man durch genetische Daten nicht nur Informationen über die untersuchte Person, sondern gleichzeitig auch über Verwandte. (EURAT (23))

Der Umgang mit genetischen Daten stellt also einen sehr sensiblen Bereich dar und erfordert deshalb besondere Regeln für all jene, die mit solchen Daten arbeiten. Die acht folgend aufgelisteten ethischen Grundsätze sollen laut EURAT als Anhaltspunkt für den Umgang mit genetischen Daten im Allgemeinen dienen. (EURAT (23))

1. Achtung der Person und Selbstbestimmung der Patient*innen: Der*die Patient*Patientin ist als Person zu achten und seine*ihre Entscheidungen stets zu respektieren.
2. Schadensvermeidung und Sorgfalt gegenüber dem*der Patienten*in: Genetische Untersuchungen sind nur nach Abwägen von Nutzen und Risiken durchzuführen, wobei der Schaden für die untersuchte Person bestmöglich zu minimieren ist.
3. Nichtdiskriminierung: Dies setzt die Gleichberechtigung aller Personen voraus, jede Person muss unparteiisch respektiert, vor Schäden geschützt und sorgfältig behandelt werden.
4. Schutz der Privatsphäre und vertrauensvoller Umgang mit personenbezogenen Daten.
5. Unentgeltlichkeit: Es darf kein finanzieller Gewinn durch das menschliche Genom in seinem natürlichen Zustand gemacht werden.
6. Gute wissenschaftliche Praxis: Dazu zählen Professionalität, Ehrlichkeit und Transparenz im Umgang mit genetischen Daten, Proben und Untersuchungsergebnissen.
7. Gesellschaftlicher Nutzen: Da Forschungsergebnisse aus dem Bereich der Genetik dem Wohl der Menschheit dienen, ist die Teilhabe der Öffentlichkeit zu gewährleisten.
8. Schutz künftiger Generationen: Da das menschliche Genom die Vielfalt aller Menschen repräsentiert, ist die Forschung daran, dem Schutz künftiger Generationen verpflichtet.

(EURAT (23))

In einer Übersichtsarbeit vorhandener Literatur, wurden 2013 zahlreiche ethische Faktoren bezüglich Zufallsbefunden und deren Mitteilung an Patient*innen herausgearbeitet. Vielfach erwähnt wurden in den verschiedenen Artikeln die Prinzipien der Nutzen-Maximierung und Schaden-Minimierung. In einer Interview-Studie wurden diese beiden Aspekte sowohl als Gründe für, aber auch gegen eine Berichterstattung von Zufallsbefunden genannt. Zu den möglichen Schäden einer Mitteilung von Zufallsbefunden gehören insbesondere der Einfluss auf Privatsphäre und Vertraulichkeit, Diskriminierung am Arbeitsplatz, Benachteiligungen bei Versicherungen und vor allem auch psychologische Auswirkungen in Form von Ängsten und Sorgen. (Christenhusz, Devriendt (28))

Einen weiteren zu berücksichtigenden Aspekt stellt der Respekt vor Autonomie und Entscheidungsfreiheit dar. In einer Fokusgruppenstudie zum WGS wurde von medizinischen Laien der Respekt vor Autonomie und Entscheidungsfreiheit sogar als Grundlage für die Berichterstattung von Zufallsbefunden benannt. Mediziner*innen hingegen sahen die Behandelbarkeit eines Zufallsbefundes als wichtigste Grundlage für dessen Mitteilung. Der Respekt vor Autonomie habe einen höheren Stellenwert als die Behandelbarkeit einer möglichen Erkrankung und würde im Rahmen der schriftlichen Einverständniserklärung ausreichend respektiert werden. Fachleute der medizinischen Genetik hingegen sehen Behandelbarkeit und Vorsorgerelevanz der Zufallsbefunde über der Entscheidungsfreiheit der Patient*innen. Es würde eine Herausforderung für genetische Spezialisten darstellen, wenn Patient*innen dem Berichten von Zufallsbefunden widersprochen hätten, aber ein klinisch relevanter und behandelbarer Zufallsbefund gefunden worden wäre. Einige IRB (Institutional Review Board) -Vorsitzende waren in einer verwandten Interviewstudie der

Meinung, dass der Meinung des medizinischen Experten zur Mitteilung oder Nicht-Mitteilung eines Zufallsbefundes mehr Gewicht beizumessen ist, als der Eigenmeinung der Patient*innen. In diesem Zusammenhang wurde von der „Notwendigkeit zu wissen“ in lebensbedrohlichen oder lebensverändernden Situationen gesprochen. Das Recht auf Nichtwissen wurde nicht immer von den Befragten anerkannt. (Christenhusz, Devriendt (28)) Daraus ist ein klarer Konflikt zwischen der Meinung von Expert*innen bezüglich der, aus ihrer Sicht notwendigen Berichterstattung klinisch relevanter Zufallsbefunde und dem Recht der Patient*innen auf Nichtwissen zu erkennen.

Ebenfalls relevant ist die Frage nach der Pflicht und Verantwortung im Entscheidungsprozess. Genetiker*innen sahen sich in der Pflicht, individuelle Wünsche bezüglich der Berichterstattung von Zufallsbefunden zu respektieren, während Hausarzt*innen sich in der Pflicht sahen, ihren Patient*innen Zufallsbefunde, insbesondere zu behandelbaren Erkrankungen, mitzuteilen. Forscher*innen fühlten außerdem eine gewisse Verantwortung gegenüber den Teilnehmenden, aufgrund des Vertrauens, das ihnen und ihrer Expertise durch die Teilnehmenden entgegengebracht wurde. (Christenhusz, Devriendt (28))

3.3 Psychosoziale Aspekte

Die Kommunikation vor allem onkogenetischer Zufallsbefunde ist ein sensibler Prozess, da sie potenziell erhebliche emotionale und psychologische Auswirkungen auf die betroffenen Personen und ihre Familien haben können. Daher ist es entscheidend, dass Fachleute, die mit genetischen Informationen arbeiten, eine klare und einfühlsame Beratung anbieten, um den Betroffenen zu helfen, die Bedeutung dieser Befunde zu verstehen und informierte Entscheidungen über ihre Gesundheit zu treffen.

Neben der Frage nach dem klinischen Nutzen von Zufallsbefunden, stellt man sich zunehmend die Frage, welcher persönliche Nutzen sich für Patient*innen aus solchen Befunden ergibt. In einer Studie aus dem Jahr 2020 wurden semi-strukturierte Interviews mit Erwachsenen, die an einer Krebserkrankung leiden oder ein vermutetes familiäres Krebsrisiko haben, geführt. Die Auswertung der Interviews erfolgte thematisch. Zentrales Motiv im Prozess der Entscheidungsfindung, ob die Teilnehmer*innen über Zufallsbefunde informiert werden wollten, war die Lebensqualität. Einerseits wurde der Erhalt der Lebensqualität als Grund für die Zustimmung zur Berichterstattung genannt. Patient*innen würden über Maßnahmen zum Erhalt der Gesundheit aufgeklärt werden oder könnten sich emotional auf eine Krankheit vorbereiten. Andererseits gab es auch Teilnehmer*innen, die sich aufgrund der Lebensqualität gegen eine Mitteilung von Zufallsbefunden entscheiden würden, da diese ihre Lebensqualität, zum Beispiel durch psychologische Auswirkungen ruinieren könnten. Für die Interviews wurden Zufallsbefunde in 5 Kategorien eingeteilt, aus denen die Teilnehmer*innen jene wählen konnten, die sie gerne erfahren würden. (Mighton, Carlsson (29))

Die Teilnehmer*innen wählten solche Kategorien, die sie mit einer positiven Auswirkung auf ihr Leben in Verbindung gebracht haben. Viele Teilnehmer*innen gaben im Rahmen der Interviews an, dass sie alle Arten von Zufallsbefunden als „*actionable*“ empfinden. „*Everything that I've seen as examples here, there is action that can be taken, either in my own life or the life of someone that is close to me through this knowledge.*“ Die Teilnehmer*innen waren der Meinung, dass jede Art von Zufallsbefund positive

Auswirkungen haben und durch verschiedene Maßnahmen zu einer guten Lebensqualität beitragen könne. *„I’ve got to know everything. And, if it can’t be treated well, so be it, but what other steps can I take to have a good quality of life?“* Viele Teilnehmer*innen gaben an, dass die Vorteile für die Lebensqualität alle möglichen Nachteile durch das erlangte Wissen eines Zufallsbefundes überwiegen würden. So wurden von vielen Teilnehmer*innen alle Kategorien der Zufallsbefunde für die Berichterstattung ausgewählt. *„I think more information is better than less. Even if it isn’t for the goal at hand, I think it’s important for someone to be able to control their destiny and their future well-being.“* Im Gegensatz dazu, gaben andere Teilnehmer*innen an, dass vor allem die Mitteilung von Zufallsbefunden bezüglich Krankheiten, bei denen der Krankheitsverlauf nicht beeinflusst werden kann, die Lebensqualität beeinträchtigen und zu psychologischen Auswirkungen und übermäßiger Sorge führen könnte. *„I think I just wouldn’t want to know. [...] It would be driving me crazy trying to figure out, am I going to get it or not? And, it could ruin your quality of life.“* (Mighton, Carlsson (29))

In Bezug auf die körperliche Gesundheit beschrieben die Teilnehmer*innen, dass Zufallsbefunde aus allen Kategorien das Potenzial haben, diese zu verbessern. Informationen zu präventiven Maßnahmen, Verzögerung des Krankheitsausbruchs und Symptommanagement würden sich positiv auf die physische Gesundheit auswirken. Als wichtigste Kategorie für eine Mitteilung von Zufallsbefunden wurden vor allem Krankheiten, die medizinisch behandelbar sind, genannt. In Bezug auf Krankheiten, für die es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt, gaben viele Teilnehmer*innen an, dass sie durch deren Mitteilung an Lebensqualität verlieren würden. *„To me, the wondering would kill me. And I think it would ruin every aspect of my life, because it would totally consume me. [...] And then I’m going to spend more time thinking about that when I should be in there talking to my kids. Or sitting in a doctor’s office waiting for results of a...you know, completely fabricated...what’s the word? Symptom, right that I completely made up, instead of doing other things, so no. I definitely don’t want to.“* (Mighton, Carlsson (29))

Wenn es um das emotionale und psychologische Wohlbefinden geht, beschrieben einige Teilnehmer*innen, dass das Wissen über Zufallsbefunde einen positiven Einfluss darauf haben könne. Über das Erlangen einer möglichst breiten Palette an Wissen, würde sich ein Gefühl der Kontrolle einstellen. Außerdem könne frühzeitiges Wissen über eine potenzielle Krankheit dabei helfen, sich emotional darauf vorzubereiten, anstatt überrascht zu sein, falls die Krankheit tatsächlich eintritt. Betroffene würden dazu angeregt werden, ihr eigenes Leben im Moment zu leben und es nicht auf nächste Woche zu verschieben. Andere Teilnehmer*innen hingegen äußerten Bedenken, dass sich das Wissen über Zufallsbefunde negativ auf ihr emotionales und psychologisches Wohlbefinden auswirken könne. Dabei bezogen sich die Teilnehmer*innen vor allem auf Krankheitskategorien, von denen sie glaubten, keine Kontrolle über Krankheitsverlauf oder das Ergebnis zu haben. Dazu zählen nicht behandelbare Erkrankungen und Erkrankungen, die früh im Leben einsetzen und von einem schweren Krankheitsverlauf begleitet sind. Von den Teilnehmenden wurde die Sorge geäußert, dass sie ständig darüber nachdenken würden, ob und wann die Krankheit ausbrechen und dadurch ihre Lebensqualität beeinträchtigen könne. Einige Teilnehmer*innen hatten auch Bedenken, dass sie Schuldgefühle gegenüber Familienmitgliedern entwickeln würden, wenn sie in der Familie über den Zufallsbefund sprechen, weil vor allem auch Kinder betroffen sein könnten. (Mighton, Carlsson (29))

Wenn es um Vorbereitungen hinsichtlich einer möglichen Krankheit geht, nannten die Teilnehmer*innen viele Beispiele, wie das Wissen über Zufallsbefunde ihre Lebensqualität positiv beeinflussen könne. Dazu zählten eine vorzeitige finanzielle Planung, aber auch das Schaffen eines sozialen Netzwerkes, um im Falle einer Krankheit bestmögliche Unterstützung durch Familie und Umfeld zu erlangen. Im Falle eines erhöhten Risikos für eine Krankheit, die zu einer Einschränkung der Mobilität führen könnte, könnte man frühzeitig die Organisation von barrierefreien Wohnverhältnissen planen. „*You can't prevent the disease in itself, but you can take actions to make your life easier when it does happen, or as it starts to develop.*“ Diese frühzeitigen Maßnahmen könnten so die Belastung für Familienangehörige und Kinder der Betroffenen in der Akutsituation verringern. (Mighton, Carlsson (29))

Insgesamt war für die Teilnehmer*innen sowohl der persönliche als auch der klinische Nutzen durch das Wissen eines Zufallsbefundes von großer Relevanz. Der persönliche Nutzen bezog sich auf die Maßnahmen, die sie dadurch ergreifen konnten, wie Planung und das Teilen mit Verwandten, aber auch auf den inneren Wert der Information („*knowledge is power*“). Krankheitsprävention durch klinische Maßnahmen hingegen verdeutlichte den Wert des klinischen Nutzens für die Teilnehmer*innen. Einige genannte Aspekte, wie Lebensstiländerungen oder psychologische Auswirkungen in Form von Ängsten und Sorgen liegen zwischen dem persönlichen und klinischen Nutzen. Die Lebensqualität umfasst dabei all diese Aspekte und stellte den übergeordneten Motivator für Teilnehmer*innen im Prozess der Entscheidungsfindung bezüglich Berichterstattung von Zufallsbefunden dar. (Mighton, Carlsson (29))

In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurden die Präferenzen von Patient*innen und deren Familien in Bezug auf die Berichterstattung von Zufallsbefunden erhoben. Befragt wurden Eltern von Patient*innen mit unklaren seltenen Erkrankungen sowie Patient*innen, die von einer Erkrankung der ACMG Gen-Liste betroffen sind. (Houdayer, Putois (30))

Für die Mitteilung von Zufallsbefunden sprachen sich vor allem Eltern von Kindern mit einer bisher nicht diagnostizierten Krankheit aus, da sie der Meinung waren, es gebe nichts Schlimmeres, als es nicht zu wissen. Durch eine Offenlegung von Zufallsbefunden erwarteten sie sich medizinische Vorteile. Als Argumente gegen das Berichten von Zufallsbefunden, wurden die psychologischen Konsequenzen und die erhöhte Frequenz sowie Art der Präventionsmaßnahmen genannt. Teilnehmer*innen äußerten die Sorge, ihre Lebensfreude zu verlieren. (Houdayer, Putois (30))

Einige Kriterien sind für die Teilnehmer*innen im Rahmen der Entscheidungsfindung als besonders wichtig hervorgehoben worden. Bevor die Entscheidung für oder gegen die Mitteilung von Zufallsbefunden getroffen werden kann, wünschen sie sich eine ausführliche Aufklärung über die verschiedenen Arten von Zufallsbefunden und die damit verbundenen Konsequenzen. Außerdem wünschen sich die Teilnehmenden, dass ihre eigene Entscheidung respektiert wird. Weiters genannt wurde die Wichtigkeit einer Bedenkzeit, da es so viele Informationen gleichzeitig für Patient*innen zu verarbeiten gebe. Darüber hinaus würden sich die Teilnehmer*innen neben der Aufklärung durch einen*eine Arzt*Ärztin auch ein Gespräch mit einem*einer Psychologen*Psychologin wünschen. Aufgrund der enormen psychologischen Auswirkung, die im Folgenden über Jahre andauern könne,

würden sich die Teilnehmer*innen schon von Beginn an eine psychologische Unterstützung wünschen. (Houdayer, Putois (30))

Generell kann man sagen, dass vor allem Menschen, die von einer bisher undiagnostizierten Krankheit betroffen sind, aktiver nach medizinischen Informationen suchen und aufgeschlossener gegenüber dem Erhalt von Zufallsbefunden sind als gesunde Menschen. Die Ergebnisse der Studie zeigen somit eindeutig, dass sich die Teilnehmer*innen abhängig von ihren individuellen Lebenssituationen und bisherigen Erfahrungen, für oder gegen das Berichten von Zufallsbefunden aussprechen. Dies unterstreicht die enorme Bedeutung von Timing und die Notwendigkeit der Berücksichtigung der individuellen Lebensumstände im Entscheidungsprozess. Eine patient*innenzentrierte Kommunikation dient als wichtige Grundlage, um eine informierte Einwilligung zu gewährleisten. (Houdayer, Putois (30))

3.4 Existierende Leitlinien und Empfehlungen

Bisher herrscht in den bestehenden Richtlinien Uneinigkeit bezüglich des Umgangs mit Zufallsbefunden im klinischen Kontext. Um einen Überblick über die thematischen Unterschiede zu bekommen, wurden die Leitlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Green, Berg (31), Kalia, Adelman (7), Miller, Lee (32), Miller, Lee (33)), der European Society of Human Genetics (ESHG) (van El, Cornel (34), Matthijs, Souche (35)), der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) (Sabine Rudnik-Schöneborn (36)) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) (GfH (37), GfH (9)) miteinander verglichen. Da die Empfehlungen der ÖGH 2017 auf Basis der Stellungnahme der GfH aus dem Jahr 2013 erstellt wurden, wird diese nicht gesondert erwähnt. Da die überarbeitete Stellungnahme der GfH 2023 allerdings einige Neuerungen im Vergleich zur Vorversion beinhaltet und eine Überarbeitung dahingehend von Seiten der ÖGH in Zukunft zu erwarten ist, wird diese zusätzlich angeführt.

3.4.1 Aufklärung über Zufallsbefunde:

Dass die Aufklärung von Patient*innen in der Humangenetik eine zentrale Rolle einnimmt, ist in allen Empfehlungen zu erkennen.

Laut ÖGH und GTG muss es „Bestandteil der Aufklärung und Einwilligung sein, inwieweit Zufallsbefunde mitgeteilt werden“. Dies setzt eine ausführliche Erklärung über mögliche Befunde und Zufallsbefunde, die im Rahmen der Untersuchung auftreten können, von Seiten des*der Arztes*Ärztin voraus. Unter Berücksichtigung der persönlichen sowie familiären Situation, wird gemeinsam entschieden, welche Befunde mitgeteilt werden sollen. Die Aufklärung sollte möglichst familienzentriert erfolgen, da sich aus etwaigen Zufallsbefunden neben den unmittelbaren Folgen für die untersuchte Person auch Konsequenzen für weitere Familienmitglieder ergeben können. (Sabine Rudnik-Schöneborn (36), Gentechnikgesetz (21))

Erweiternd zu den vorherigen Empfehlungen, wird in der neuen Stellungnahme der GfH 2023, die schriftliche Festlegung von wem und wann die Mitteilung welcher Zufallsbefunde (Gruppe 1 bis 3) erfolgt, empfohlen. Patient*innen sollten für jede Gruppe separat in Form von Opt-in und Opt-out entscheiden können, ob Zufallsbefunde daraus mitgeteilt werden sollen. Aus Respekt vor Autonomie sollte unabhängig von der etwaigen klinischen Relevanz des Zufallsbefundes kein*e Patient*in zu einer Entscheidung für oder gegen die Rückmeldung von Zufallsbefunden gedrängt werden. Patient*innen sollte die Mitteilung

aller 3 Gruppen nach einer ausführlichen ärztlichen Aufklärung über wesentliche Vor- und Nachteile angeboten werden. (GfH (9))

In den Richtlinien der ESHG wird ebenfalls auf die Notwendigkeit eines vorausgehenden Beratungsgespräches hingewiesen. Bevor eine genetische Untersuchung angeboten wird, sollen Patient*innen in einem Aufklärungsgespräch über die Möglichkeit einer Erhebung von Zufallsbefunden aufgeklärt werden. Es darf also kein genetischer Test ohne Einverständniserklärung durchgeführt werden. Außerdem sollte den Patient*innen die Option, ihre Meinung zu ändern und ihr Recht auf Autonomie auszuüben, jederzeit, auch im Nachhinein zur Verfügung stehen. Wenn sich die Ratsuchenden gegen die Mitteilung von Zufallsbefunden entscheiden und damit vom Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen, bedeutet dies nicht automatisch eine Aufhebung der Verantwortung der Ärzt*innen, wenn die Gesundheit von Betroffenen oder nahen Verwandten in Gefahr ist. Die Ratsuchenden sollen über die möglichen Auswirkungen und die Bedeutung von Zufallsbefunden nicht nur für sie selbst, sondern auch für deren Familienmitglieder, Bescheid wissen. (van El, Cornel (34))

Das ACMG empfiehlt in seiner ersten Version der Empfehlungen 2013, die Mitteilung von Zufallsbefunden anhand einer sogenannten Minimumliste, bestehend aus 56 Genen, die in Zusammenhang mit behandelbaren Erkrankungen stehen oder vorsorgerelevant sind. Diese 56 Gene sollen den Patient*innen unabhängig von der Primärindikation der genetischen Untersuchung mitgeteilt werden. Außerdem soll Patient*innen keine Möglichkeit gegeben werden, der Rückmeldung zu widersprechen. (Green, Berg (31))

In einer Überarbeitung der Stellungnahme drei Jahre später (ACMG SF v2.0) räumt das ACMG den Patient*innen die Möglichkeit einer Zustimmungsverweigerung nach entsprechender Aufklärung ein. Die Ratsuchenden sollten zuvor sowohl über die Möglichkeit von Zufallsbefunden, als auch die verschiedenen Arten von Zufallsbefunden aufgeklärt werden. (Kalia, Adelman (7))

2021 hat das ACMG erneut eine neue Stellungnahme herausgegeben (ACMG SF v3.0), die sich allerdings auf die Methoden zur Überarbeitung der Gen-Liste, also die Erläuterung spezieller Ein- und Ausschlusskriterien beschränkt. Durch dieses Vorgehen der getrennten Aktualisierung soll die allgemeine Richtlinie in Zukunft nur mehr nach Bedarf aktualisiert werden. Es gibt also keine neuen Empfehlungen bezüglich Aufklärung oder Rückmeldung von Zufallsbefunden. (Miller, Lee (32))

Im Rahmen der jährlichen Aktualisierung der Gene der Minimumliste, betont das ACMG in seiner Stellungnahme 2023 (ACMG SF v3.2), dass das Berichten von Zufallsbefunden keinen Ersatz für indikationsbasierte und diagnostische genetische Tests sowie kein Bevölkerungsscreening darstellen soll. (Miller, Lee (33))

3.4.2 Erhebung von Zufallsbefunden:

Mit Verweis auf das GTG besagt die Stellungnahme der ÖGH, dass der untersuchten Person unerwartete Ergebnisse mitzuteilen sind, die von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen sie ausdrücklich gefragt hat. Ausgangspunkt für die Erhebung von Zufallsbefunden stellt die Einwilligung des*der Patienten*Patientin dar, wobei die Datensicherheit, das Recht auf Nichtwissen und der Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen berücksichtigt werden müssen. Nach der abgeschlossenen Untersuchung und

Befundmitteilung endet der Behandlungsvertrag und der*die behandelnde Arzt*Ärztin darf keine weiteren Befunde erheben, wenn es nicht ausdrücklich vereinbart wurde. (Sabine Rudnik-Schöneborn (36))

In Bezug auf die Wahl des geeigneten Sequenzierungsverfahrens, ist die ÖGH der Meinung, dass bei diagnostischer Gleichwertigkeit der Methoden, nach Möglichkeit das Verfahren mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde eingesetzt werden sollte. Je nach Fragestellung sollen bevorzugt Gen-Panels untersucht werden. Im Rahmen von genomweiten Sequenzierungen sollte man sich auf eine Analyse der relevanten Sequenzen beschränken und nicht relevante Sequenzen bestmöglich ausblenden. Diese Maßnahmen sollen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Zufallsbefunden verringern. (Sabine Rudnik-Schöneborn (36))

Dies ist mit der neuesten Stellungnahme der GfH übereinstimmend. Es sollte stets die Auswertstrategie mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Zufallsbefunden gewählt werden. (GfH (9))

Laut ESHG sollten bevorzugt gezielte Analysen durchgeführt werden, um das Auftreten von Zufallsbefunden bestmöglich zu verhindern. Zusätzlich wird die Verwendung von Filtermethoden empfohlen, um die Analyse bei umfangreichen Sequenzierungen auf bestimmte Gene einzuschränken und genetische Varianten mit keinem oder geringem klinischen Nutzen herauszufiltern. (van El, Cornel (34))

Sind sich ÖGH und ESHG weitgehend darüber einig, dass stets das präziseste Verfahren mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Zufallsbefunden angewandt werden soll, so geht die Empfehlung des ACMG in eine gänzlich andere Richtung.

Die vom ACMG erstellte Minimumliste enthält demnach 56 Gene in Bezug auf krankheitsverursachende und wahrscheinlich krankheitsverursachende Varianten, nach denen im Rahmen von WES oder WGS aktiv gesucht werden soll. So sollen Erkrankungen oder Risiken für Erkrankungen möglichst früh festgestellt werden. Durch frühzeitige Intervention oder Therapie sollen Morbidität und Mortalität bei den betroffenen Personen gesenkt und im besten Fall sogar verhindert werden. (Green, Berg (31))

Die überarbeitete Liste aus dem Jahr 2015 enthält nach dem Hinzufügen von 4 Genen 59 Gene. Da man anhand der Liste gezielt nach Varianten in den genannten Genen sucht und die erhobenen Befunde deshalb keine zufällig erhobenen Befunde sind, wird von nun an, vom ACMG der englische Begriff „secondary findings“ anstelle von „incidental findings“ verwendet. (Kalia, Adelman (7))

Ziel der aktualisierten Stellungnahme aus dem Jahr 2021 ist, eine Liste von Genen zu empfehlen, die für Patient*innen und Mediziner*innen eine geringe zusätzliche Belastung darstellt und gleichzeitig zu Verringerung von Morbidität und Mortalität führt. Um die Größe der Minimumliste und damit den Mehraufwand für Expert*innen in Grenzen zu halten, wurden beispielsweise Krankheiten, die typischerweise klinisch diagnostiziert werden, nicht für eine Aufnahme in die Liste berücksichtigt. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe beschränkten sich bei Bewertung der Gene auf mehrere Aspekte des damit verbundenen Phänotyps, wie Behandelbarkeit, Schwere, Penetranz und Auswirkung und/oder Belastung durch verfügbare Behandlungsmethoden oder Screening-Empfehlungen. Die Liste enthält 73 Gene. (Miller, Lee (32)) Nach einer neuerlichen

Überarbeitung der Gen-Liste 2023 enthält die Liste 81 zu berichtende Gene. (Miller, Lee (33))

3.4.3 Einteilung von Zufallsbefunden:

Laut der zum Zeitpunkt der Befunderhebung aktuellen Empfehlung der ÖGH ist eine Kategorisierung von Zufallsbefunden nach ihrer Bedeutung für die untersuchte Person in 4 Kategorien sinnvoll. In die erste Kategorie gehören *„genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen“*. Zur zweiten Kategorie zählen *„genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen“*. In die dritte Kategorie fallen all jene Varianten, *„die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren“*. Zur vierten Kategorie zählen *„genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können“*. (Sabine Rudnik-Schöneborn (36))

In der neuesten Stellungnahme der GfH wird die Einteilung von Zufallsbefunden in 3 Gruppen empfohlen, wobei die Gruppen 1, 2 und 3 jeweils den ehemaligen Kategorien 1, 2 und 4 entsprechen und die ehemalige Kategorie 3 nun keine Erwähnung mehr findet. Gruppe 1 enthält (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in Genen, die mit einem hohen Risiko für die Krankheitsentstehung verbunden sind und eine Relevanz für Therapie und Prävention haben. Das Auftreten der Krankheit kann durch gezielte Maßnahmen verhindert oder der Grad der Ausprägung gemildert werden. In Gruppe 2 fallen (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in Genen, die mit einer nicht behandelbaren Erkrankung assoziiert sind. Zur Gruppe 3 gehören *„(wahrscheinlich) pathogene Varianten in Genen ohne medizinische Bedeutung für den Träger selbst, aber mit potenzieller Bedeutung für Familienplanung bzw. Nachkommen. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) sollen nur in begründeten Ausnahmefällen für eine Mitteilung in Betracht gezogen werden“*. (GfH (9))

Die ESHG empfiehlt ebenfalls eine Kategorisierung von Befunden, um Aufklärung und Rückmeldung zu vereinfachen und Patient*innen nicht mit zu vielen Informationen zu überladen. In der Leitlinie wird aber keine genaue Einteilung vorgeschlagen. (van El, Cornel (34))

Mithilfe der Minimumliste an Genen wurde von Seiten des ACMG eine Einteilung von Zufallsbefunden vorgenommen. Die Liste enthält all jene Varianten, die als Zufallsbefunde berichtet werden sollten. Ziel war es, Veränderungen im Erbgut zu identifizieren, für die eine bestätigende Diagnostik existiert, um eine endgültige Diagnose stellen zu können. In die Liste aufgenommen, wurden vor allem Erkrankungen, die vorsorgerelevant sind, für die Therapien verfügbar sind und die über lange Zeit asymptomatisch verlaufen. In der ursprünglichen Liste wird für alle Gene angegeben, ob sie als KP (known pathogenic, also krankheitsverursachend) oder EP (expected pathogenic, das heißt es wird erwartet, dass sie die Krankheitsursache sein können) einzustufen sind. Unklare Varianten (UVs, alte Bezeichnung für VUS) sollen laut ACMG nicht als Zufallsbefunde berichtet werden. (Green, Berg (31), Kalia, Adelman (7))

Im Rahmen der Überarbeitung der Liste 2021 wurden vom ACMG Zufallsbefunde in 4 Kategorien eingeteilt. In Kategorie 1 befinden sich 28 Gene in Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Kategorie 2 beinhaltet 33 Gene, die in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen stehen. Kategorie 3 enthält 4 Gene, die mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Verbindung stehen. In Kategorie 4 fallen 8 Gene, die mit anderen Phänotypen korrelieren. (Miller, Lee (32))

Im Rahmen der Überarbeitung der Liste 2023 wurden 8 weitere Gene hinzugefügt, wobei die Einteilung der Kategorien nicht verändert wurde. In Kategorie 2 befinden sich nach dem Hinzufügen 40 Gene und Kategorie 4 beinhaltet nun 9 Gene. Insgesamt besteht die zuletzt veröffentlichte Gen-Liste aus 81 Genen. (Miller, Lee (33))

3.4.4 Rückmeldung von Zufallsbefunden:

Laut ÖGH ist das Berichten von Zufallsbefunden aus Kategorie 1 sinnvoll. Diese Varianten mit einem relevanten Risiko für Krankheiten, für die es eine wirksame Therapiemethode oder Möglichkeiten zur Vorsorge gibt, sollen den Patient*innen mitgeteilt werden, sofern dies im Aufklärungsgespräch gewünscht wird. Das Ergebnis sollte durch eine zusätzliche diagnostische Methode bestätigt werden und die Befundmitteilung unter angemessenen Bedingungen erfolgen. Ärzt*innen sollen stets kontextbezogen handeln und unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation der untersuchten Person gemeinsam entscheiden, welche Befunde mitgeteilt werden. Dafür muss der*die beratende Arzt*Ärztin über eine umfassende Beratungskompetenz und große Erfahrung verfügen. Patient*innen kann der Zugriff auf ihre Sequenzdaten grundsätzlich nicht verwehrt werden. Eine Mitteilung von Befunden aus den Kategorien 2-4 sollte fallbasiert abgewogen werden, wobei die Berichterstattung von Befunden aus Kategorie 3 aus Sicht der ÖGH wenig sinnvoll ist. (Sabine Rudnik-Schöneborn (36))

Die erneuerte Stellungnahme der GfH ist in Bezug auf die Rückmeldung von Zufallsbefunden im Wesentlichen mit der Vorversion ident. Ergänzend wird die Mitteilung eines Zufallsbefundes in einem gesonderten genetischen Beratungstermin empfohlen. (GfH (9))

Patient*innen sollen laut ESHG genau informiert sein, welche Befunde mitgeteilt werden. Die Arbeitsgruppe der ESHG empfiehlt die Rückmeldung von Zufallsbefunden, die zu einer ernstzunehmenden Erkrankung bei der untersuchten Person selbst oder bei nahen Verwandten führen können, sofern Therapien oder gezielte Vorsorgen zur Verfügung stehen. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) sollen als Zufallsbefunde nicht mitgeteilt werden. (van El, Cornel (34), Matthijs, Souche (35))

In ihrer Stellungnahme gibt das ACMG zu, dass es keine ausreichende Evidenz zu Vorteilen, Risiken und Kosten gibt, um evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich einer verpflichtenden Mitteilung von Zufallsbefunden herauszugeben. Trotzdem wird die Rückmeldung von Zufallsbefunden unabhängig von Primärindikation der Untersuchung, sowie Alter der Patient*innen empfohlen. Da es sich um pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten handelt, sollen im Rahmen eines sogenannten „opportunistischen Screenings“ alle Zufallsbefunde entsprechend der Liste bei jedem WES und WGS rückgemeldet werden. Um stets an neue Erkenntnisse angepasst zu sein, wird die regelmäßige Überarbeitung der Liste empfohlen. (Kalia, Adelman (7))

Mit Veröffentlichung der Stellungnahme 2021 präsentierte das ACMG eine Möglichkeit, um Updates zu Richtlinien und Prinzipien für die Berichterstattung von Zufallsbefunden und Aktualisierungen der Gen-Liste zu trennen. So wird eine häufigere Aktualisierung der eigentlichen Gen-Liste und eine bedarfsorientierte Aktualisierung der allgemeinen Richtlinie ermöglicht. (Miller, Lee (33)) (Die aktuelle Gen-Liste aus 2023 mit 81 Genen befindet sich im Anhang).

3.5 Literatur zur Rückmeldung von Zufallsbefunden

Durch die stetigen wissenschaftlichen Fortschritte im Bereich der Genetik und die sinkenden Kosten kommt es zum zunehmenden Einsatz von WES und WGS. Durch diese breiten und genauen Untersuchungsmethoden steigt gleichzeitig die Gefahr für das Auftreten von Zufallsbefunden. Viele Leitlinien empfehlen die alleinige Berichterstattung prädisponierender Gene für behandelbare Krankheiten. Es gibt aber auch Leitlinien, die zusätzlich das Mitteilen der Gene, die eine nicht behandelbare Krankheit verursachen, empfehlen. Diese Diskrepanz der vorhandenen Leitlinien führt zu Unsicherheiten im Umgang mit Zufallsbefunden im klinischen Alltag. (Wolf and Green (38))

In einem Meeting im Jahr 2015 in den Niederlanden beschäftigten sich zahlreiche Expert*innen aus verschiedenen europäischen Ländern mit der Frage: Wie kommen wir zu einer europäischen Einigung für das Berichten von Zufallsbefunden durch NGS? Selbst nach Herausgabe der ACMG-Liste 2013, konnte man bei der European Society for Human Genetics Conference (ESHG) in Mailand 2014 keine Einigung erzielen. Im Meeting Report wurden die folgenden Schlüsselprobleme auf nationaler und europäischer Ebene bei der Erstellung von Empfehlungen für den Umgang mit Zufallsbefunden präsentiert. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

Eine der Hauptfragen ist, ob von Seiten der Ärzt*innen eine Verpflichtung besteht, Zufallsbefunde zu berichten. Geht man nach den Empfehlungen der ESHG, sollten genetische Untersuchungen so gezielt und präzise wie möglich durchgeführt werden, um das Auftreten von Zufallsbefunden zu minimieren. Es stellt sich also die Frage, ob man im Rahmen der genetischen Diagnosefindung zusätzliches Screening überhaupt betreiben darf. Geht man beispielsweise mit Halsschmerzen zu einem*einer Arzt*Ärztin und dieser entdeckt während der Untersuchung einen Knoten, so versteht man darunter Screening während Diagnosefindung. Sollte dies also auch in der Genetik umgesetzt werden? Es stellen sich viele Fragen, wie man mit Zufallsbefunden umgehen soll, was die Erstellung einer einheitlichen Leitlinie essenziell macht. Doch kommt es immer wieder zu Differenzen im Rahmen der Konsensfindung. Das ACMG hat eine Liste von Genen herausgegeben, die den Patient*innen als Zufallsbefunde berichtet und nach denen aktiv gesucht werden soll. Dabei soll Patient*innen im Rahmen der Aufklärung die Möglichkeit zum Opt-Out gegeben werden. Im Gegensatz dazu empfiehlt die ESHG das Beschränken genetischer Diagnostik auf die klinische Fragestellung. Mit der Opt-Out Möglichkeit haben die Patient*innen ein Mitspracherecht über die Menge an Informationen, die sie erhalten. Dies ist eines der Hauptprobleme vieler Diskussionen bis zum jetzigen Zeitpunkt. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

Im Rahmen einer Umfrage konnte kein einheitlicher Umgang mit Zufallsbefunden bisher durch verschiedene Labore und Institute erkannt werden. Manche berichten gar keine Zufallsbefunde, während andere nur Zufallsbefunde berichten, die zuvor in einem Board mit

externen Ärzt*innen, Ethiker*innen und Anwäl*innen diskutiert worden sind. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

Zu klären ist außerdem, wer über die erhobenen Zufallsbefunde berichtet. Um Zufallsbefunde berichten zu können, braucht es zusätzliche detaillierte Informationen und ein professionelles Beratungsgespräch durch Expert*innen. Berichtet werden sollten prädisponierende Gene mit geringen Auswirkungen auf den*die Patienten*Patientin und medizinisch behandelbare Gene. Sollte eine Krankheit erst spät ausbrechen oder große Auswirkungen auf den*die Patienten*Patientin haben, so muss im Rahmen der Beratung evaluiert werden, ob und wann der Zufallsbefund mitgeteilt wird. Zur Orientierung dient die Gen-Liste des ACMG, die regelmäßig reevaluiert werden sollte. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt die Festlegung der Umstände dar, unter denen behandelbare Zufallsbefunde mitgeteilt werden sollten. Wenn ein Zufallsbefund erhoben wird, bedeutet das nicht automatisch, dass er den Patient*innen auch mitgeteilt wird. Es liegt im Ermessen des*der Arztes*Ärztin, welche Zufallsbefunde dem*der Ratsuchenden auf Basis der klinischen und familiären Vorgeschichte übermittelt werden. Wenn ein*e Patient*in beispielsweise bereits von einer bestehenden genetischen Erkrankung in seiner*ihrer Familie weiß, sind die Auswirkungen des betreffenden Zufallsbefundes anders als bei jemandem, der keine familiäre Vorgeschichte zur spezifischen Krankheit hat. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

Zu berücksichtigen ist in weiterer Folge auch die Sicht von Patient*innen und Eltern von betroffenen Kindern. Patient*innen wünschen sich die Verwendung von Testverfahren, durch die das Auftreten von Zufallsbefunden weitestgehend minimiert wird. Sie bevorzugen eine Aufklärung und Beratung durch Ärzt*innen für Humangenetik, sowie eine Respektierung der Entscheidung der Familie, für oder gegen die Mitteilung von Zufallsbefunden. Dennoch möchten Eltern meistens alles über ihr Kind wissen, wobei besonderer Wert auf einen sorgfältigen und professionellen Umgang mit Zufallsbefunden von ärztlicher Seite gelegt wird. (Hehir-Kwa, Claustres (39))

2017 wurde innerhalb einer Studie eine Befragung in einer repräsentativen Stichprobe der dänischen Bevölkerung durchgeführt. Die Teilnehmer*innen wurden zu ihren Präferenzen für die Berichterstattung von Zufallsbefunden befragt. Aufgrund einer Abweichung der Präferenzen der Bevölkerung zu den Empfehlungen des ACMG, wurde eine neue Leitlinie, die sowohl MAG (Medically Actionable Genes) als auch PAG (Patient Actionable Genes) berücksichtigt, vorgeschlagen. Vorausgegangene Studien hätten sich hauptsächlich mit den Ansichtsweisen von medizinischem Fachpersonal beschäftigt. Einige wenige Studien, die sich auf die Sichtweise der Bevölkerung beziehen, zeigen, dass neben der Behandelbarkeit vor allem auch die Stärke der Krankheit eine Rolle für den Wunsch einer Rückmeldung von Zufallsbefunden spielt. (Ploug and Holm (40))

Im Rahmen der Studie konnte bezüglich der Rückmeldung von Zufallsbefunden klar eine Abweichung aus Bevölkerungssichtweise zu den Richtlinien des ACMG erkannt werden. Im Gegensatz zu den Empfehlungen des ACMG, orientieren sich die Wünsche der Bevölkerung weniger an der Behandelbarkeit oder den vorhandenen Vorsorgemöglichkeiten für eine Krankheit, sondern vor allem an Stärke und Eintrittsrisiko der jeweiligen Krankheit. Aus Sichtweise der Bevölkerung ist dies nicht verwunderlich, da auch eine nicht

behandelbare Erkrankung, die aber sehr schwer im Ausprägungsgrad ist, eine große Auswirkung auf die Zukunft und Zukunftsplanung der jeweiligen Person hat. Deshalb wurde in der Studie eine Berichterstattung mit Berücksichtigung der individuellen Präferenzen vorgeschlagen. Patient*innen sollen die Möglichkeit haben, selbst entscheiden zu können, welche Informationen sie haben möchten und welche nicht. (Ploug and Holm (40))

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 wurden aus der vorhandenen Literatur, Gründe für und gegen das Berichten von Zufallsbefunden erhoben. Hauptgrund für die Mitteilung von Zufallsbefunden ist die medizinische Behandelbarkeit oder Möglichkeit zur Vorsorge und Prävention. Gründe, die gegen das Berichten von Zufallsbefunden sprechen, sind vielfältiger. So sollten Zufallsbefunde nicht berichtet werden, wenn es dadurch keinen Nutzen für die betroffene Person gibt, die Krankheit nicht behandelbar ist, aber auch wenn Angst und potenzielle psychische Auswirkungen die potenzielle medizinische Handlungsfähigkeit überwiegen. Auch gegen die Mitteilung von Zufallsbefunden spricht die Informationsüberladung durch eine notwendige zusätzliche ausführliche Aufklärung über Zufallsbefunde. Es kann außerdem zu dem Missverständnis kommen, dass Patient*innen nach einer Aufklärung über potenzielle Zufallsbefunde glauben, wenn ihnen nach der Untersuchung keine berichtet werden, werden sie nie eine (weitere) Erkrankung bekommen. Ein spezielles Augenmerk sollte außerdem auf das Recht des Nicht-Wissens und die Autonomie der Patient*innen gelegt werden, sowie auf die mögliche Betroffenheit von Verwandten und damit verbundener Konflikte. (Christenhusz, Devriendt (41))

2014 wurde eine Studie veröffentlicht, in der 16 Eltern interviewt wurden, deren Kinder eine Array-CGH (Array-based Comparative Genomic Hybridization) Untersuchung, zur Ursachenfindung noch nicht diagnostizierter Entwicklungsstörungen oder angeborener Anomalien, hatten. Dabei wurden persönliche Erfahrungen, Erwartungen und Wünsche zum Ablauf der Befundmitteilung erhoben. Ob sich Eltern für oder gegen das Berichten von Zufallsbefunden entschieden, hing vor allem von den Parametern Handlungsfähigkeit, Wissen, Kontext und Art des Befundes ab. Die meisten wollten über jegliche Arten von Zufallsbefunden aufgeklärt werden. Trotz der Erwähnung von negativen psychischen Auswirkungen durch Zufallsbefunde als Gegenargument in vielen verschiedenen Studien bisher, wurden genau diese von den Eltern während der Interviews nur selten erwähnt. Die Eltern gaben dabei zu, dass es schwierig wäre, einen Zufallsbefund zu bekommen, aber sie es trotzdem befürworteten, auch wegen der möglichen Betroffenheit anderer Verwandter. Interessanterweise wollten nur Eltern, die, abgesehen vom betroffenen Kind, noch weitere gesunde Kinder hatten, nicht über spätere Erkrankungen Bescheid wissen. Sie waren der Meinung, dass diese als Erwachsene selbst nachfragen könnten. Alle anderen Eltern wollten auch diese Befunde wissen, mit der Begründung der Pflege des behinderten Kindes. Dies stellte die Limitation dieser Studie dar, da das Befragungskollektiv eine sehr bestimmte homogene Gruppe war. (Christenhusz, Devriendt (42)) Es stellt sich auch die Frage, inwiefern Kinder später die Untersuchungsergebnisse einsehen sollen, wenn sie möglicherweise gar nicht wissen, dass eine Untersuchung stattgefunden hat bzw. es im Fall von Geschwisterkindern nicht ihre eigene DNA war, die untersucht wurde.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 wurde die vorhandene Literatur, genauer gesagt 16 Artikel, auf Faktoren analysiert, die im Prozess der Entscheidungsfindung zur Offenlegung von Zufallsbefunden berücksichtigt werden sollen. Ein spezielles Augenmerk

liegt dabei auf den ethischen Aspekten bei der Berichterstattung von Zufallsbefunden. Zu Beginn des Entscheidungsprozesses stellt sich die grundlegende Frage, ob ein*e Patient*in überhaupt über mögliche Zufallsbefunde informiert werden möchte, oder ob dies keine Option darstellt. Einigkeit herrschte unter medizinischen Expert*innen darüber, dass vor allem klinisch relevante Zufallsbefunde mitgeteilt werden sollten. Auch bei den Patient*innen herrschte der allgemeine Wunsch zur Rückmeldung eben solcher Zufallsbefunde. Wenngleich dies der Minderheit entspricht, gab es dennoch einzelne Personen die den Wunsch äußerten, ihr Recht auf Nichtwissen auszuüben. Dies spiegelt einmal mehr die Schwierigkeit einer einheitlichen Regelung für die Berichterstattung oder Nicht-Berichterstattung von Zufallsbefunden wider. Es zeigt sich die Notwendigkeit einer individuell an die Bedürfnisse einzelner Patient*innen angepassten Entscheidungsfindung. (Christenhusz, Devriendt (28))

Außerdem sind bei der Entscheidung praktische und technische Faktoren zu berücksichtigen. Es stellt sich die Frage nach dem Nutzen der Befunde, dazu gehören vor allem Schwere, Dringlichkeit, Behandelbarkeit (abhängig von Kosten, Auswirkungen und Verfügbarkeit), potenzielle Auswirkungen auf die Lebensqualität von Betroffenen, Wahrscheinlichkeit und Krankheitsbezug. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Kommunikation, insbesondere Art und Umfang der Aufklärung, wer die Befundmitteilung übernimmt, ob ein*e Patient*in dazu in der Lage ist, den Befund und dessen Tragweite zu verstehen und auch die Berücksichtigung einer möglichen Involvierung weiterer Familienmitglieder und damit verbundener Konsequenzen innerhalb der Familie. (Christenhusz, Devriendt (28))

Des Weiteren sind diverse ethische Überlegungen im Rahmen der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Dazu zählen die Prinzipien der Nutzen-Maximierung und Schaden-Minimierung, der Einfluss von Zufallsbefunden auf Privatsphäre und Vertraulichkeit, Diskriminierung durch Versicherungen und am Arbeitsplatz, aber vor allem auch psychologische Auswirkungen in Form von Ängsten und Sorgen. Auch der Respekt vor Autonomie und Entscheidungsfreiheit ist ebenso wie die medizinische Behandelbarkeit einer Krankheit zu berücksichtigen. (Christenhusz, Devriendt (28))

Um dem aufwändigen Entscheidungsprozess entgegenzuwirken, wird nach Analyse der 16 Artikel auf die zu berücksichtigenden Faktoren bei der Rückmeldung von Zufallsbefunden, das Verwenden eines sogenannten Entscheidungsbaumes vorgeschlagen. Dieser Baum besteht aus zwei Hauptästen, einem, für zu berücksichtigende technische Faktoren und einem, für ethische Faktoren. Zu den technischen Faktoren gehören klinischer Nutzen, wissenschaftliche Faktoren und Kommunikation. Zu den ethischen Faktoren gehören Nutzen-Maximierung, Schaden-Minimierung, Gerechtigkeit, Autonomie, Pflicht/Verantwortung und die Anwesenheit Minderjähriger. (Christenhusz, Devriendt (28))

Am Beispiel einer *BRCA1*-Mutation als Zufallsbefund im Rahmen einer genetischen Untersuchung bei einem 4-jährigen Mädchen soll die Verwendung des Entscheidungsbaumes veranschaulicht werden. In Bezug auf den klinischen Nutzen, kann man sagen, dass eine *BRCA1*-Mutation eine sehr deutliche und bereits bestätigte klinische Relevanz aufweist. Trägerinnen haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko von 44-78%, an Brustkrebs, und von 18-54%, an Eierstockkrebs zu erkranken. Für das Mädchen selbst ist die Information derzeit noch nicht relevant – zu einem späteren Zeitpunkt aber schon. Eine

wichtige Information wäre es aber für Angehörige, vor allem weibliche Angehörige des Mädchens. Es gibt spezielle Vorsorgeempfehlungen und auch mögliche prophylaktische Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Mastektomie, Tubektomie und Ovariectomie. Betrachtet man den zweiten Ast des Entscheidungsbaumes und damit die ethischen Aspekte, so kann man folgende Überlegungen anstellen: Die Nutzen-Maximierung kann durch das Berichten des Zufallsbefundes und den damit verbundenen Screening-Maßnahmen zur Frühentdeckung der Krankheit und eine eventuelle prophylaktische Operation zu einer sehr großen Risikominimierung führen. Dem gegenüberzustellen ist die Minimierung von Schäden, wie übermäßiger Sorge und Angst um das Kind. In Bezug auf die Gerechtigkeit, ist zu klären, ob es gerecht ist, Ressourcen für die Berichterstattung dieses Zufallsbefundes zu verwenden. Wem gegenüber, der Respekt vor Autonomie zu wahren ist, ist in diesem Falle schwer zu sagen. Gilt es, die autonome Entscheidung des Mädchens selbst, des Kindes, wenn es volljährig ist oder die der Eltern, seiner gesetzlichen Vertreter, zu respektieren. (Casaubon, Kashyap (43), Christenhusz, Devriendt (28)) Würde man nämlich im umgekehrten Fall, von einer vorkommenden *BRCAl*-Variante in der Familie wissen, würde man für ein 4-jähriges Mädchen zum Beispiel noch gar keine genetische Untersuchung anbieten. Das Mädchen könnte sich erst ab Volljährigkeit auf die in der Familie vorkommende Variante untersuchen lassen. Allerdings ist die Variante in der Familie in diesem Fall schon bekannt. Außerdem kann man sich die Frage stellen, ob dem Kind die Information später durch dessen Eltern weitergegeben wird und es so überhaupt die Möglichkeit hat, sein Recht auf Information wahrzunehmen.

Auch wenn in der bisherigen Literatur beschrieben wird, dass die meisten Menschen für das Berichten von Zufallsbefunden sind, kann man das Recht auf Nichtwissen, vor allem in Bezug auf einige vulnerable Subgruppen, nicht gänzlich außer Acht lassen. In einer Studie mit 518 Teilnehmer*innen, bestehend aus medizinischem Fachpersonal, Patient*innen, Personen, die eine genetische Beratung erhalten haben und Teilnehmer*innen aus der allgemeinen Bevölkerung, wurden Variationen der Informationspräferenzen untersucht. Obwohl die meisten Teilnehmer*innen über Zufallsbefunde informiert werden wollten, war die Mehrheit auch der Meinung, dass sich aus dem Mitteilen eines Zufallsbefundes negative Konsequenzen, wie psychische Belastung und gesellschaftliche Diskriminierung ergeben können. Es konnte ein Zusammenhang zwischen bestimmten Krankheitsmerkmalen, wie Behandelbarkeit und Ausprägungsgrad sowie dem Wunsch, einen Zufallsbefund zu erfahren, festgestellt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung der Teilnehmenden zur Berichterstattung abhängig von der Information ist, die sie zu einem möglichen Zufallsbefund zur Verfügung gestellt bekommen haben. Wurden die Teilnehmer*innen also sehr allgemein gefragt, ob sie über alle Zufallsbefunde, die gefunden werden, informiert werden wollen, so wollte dies eine große Mehrheit. Wurden die Teilnehmer*innen allerdings sehr spezifisch gefragt und ihnen der mögliche Befund inklusive Name der Erkrankung und potenzieller Symptome, genau erklärt, so sank der Prozentsatz jener Personen, die einen Zufallsbefund wissen wollten, deutlich. (Flatau, Reitt (44))

Dies zeigt die Wichtigkeit einer ausführlichen und detaillierten Aufklärung. Sollten Patient*innen die Bedeutung von Zufallsbefunden bei deren Einwilligung nicht ausreichend verstehen, könnten sie die Ausmaße unterschätzen und dies später zu Konflikten führen. Im Gegenzug zeigen die Ergebnisse aber auch, dass Menschen mit genügend vorausgehender Information besser dazu in der Lage sind, zu entscheiden, ob sie mit den Konsequenzen

umgehen können. (Flatau, Reitt (44)) Eine Frage die sich in diesem Zusammenhang allerdings stellt ist, ob es organisatorisch überhaupt möglich ist, Patient*innen über alle möglichen Zufallsbefunde so umfassend aufzuklären, dass es sehr gut verstanden wird.

3.6 Literatur zur Aufklärung über Zufallsbefunde

In einer Studie aus dem Jahr 2014, wurden 254 Forscher*innen und Studienteilnehmer*innen einzeln befragt, um Vorschläge für die Gestaltung des Zustimmungsprozesses zur Rückgabe von Zufallsbefunden zu erhalten. In einer Online-Umfrage befürworteten sowohl Forscher*innen, als auch Teilnehmer*innen eine umfassende Aufklärung über Zufallsbefunde einschließlich Risiken, Vorteile, Auswirkungen auf Familienmitglieder, Datensicherheit und Verfahren zur Rückmeldung der Ergebnisse im Rahmen unvorhersehbarer Ereignisse wie Tod oder Handlungsunfähigkeit. Befragte Forscher*innen gaben an, für diesen Prozess nicht länger als 30 Minuten aufwenden zu wollen, was eine deutliche Diskrepanz zwischen der Menge an aufzuklärenden Informationen und zeitlichem Aufwand darstellt. Außerdem äußerten Forscher*innen, ebenso wie die Studienteilnehmer*innen selbst, Bedenken über die Aufnahmefähigkeit und das Verständnis der Studienteilnehmer*innen in Bezug auf sehr umfassende Aufklärung zu Zufallsbefunden. (Appelbaum, Waldman (45))

Es zeigte sich, dass es nicht nur relevant ist, herauszufinden welche Informationen den Studienteilnehmer*innen vorab mitgeteilt werden sollen, sondern auch wie der ganze Aufklärungsprozess in Art und Umfang überhaupt stattfinden soll. Eine vorgestellte mögliche Option war die Aufklärung über Zufallsbefunde mittels standardisierter Schulungsmaterialien und Videos im Voraus. Betroffene können sich so bereits vorab mit dem Thema beschäftigen, die Informationen wiederholt ansehen und aufkommende Fragen im Rahmen des Erstgespräches mit dem*der Arzt*Ärztin klären. Außerdem würde dies einen zusätzlichen Zeitaufwand für Genetiker*innen und Ärzt*innen verhindern. (Appelbaum, Waldman (45))

In einem Artikel aus dem Jahr 2013 wurden die ethischen und praktischen Probleme und Überlegungen in Bezug auf die informierte Zustimmung zur Rückmeldung von Zufallsbefunden aus multidisziplinärer Sicht erörtert. Dabei zeigt sich ein Konflikt zwischen dem „Recht, zu wissen“ und dem „Recht, nicht zu wissen“ der Patient*innen und deren Familien einerseits sowie der Fürsorgepflicht der Ärzt*innen andererseits. Großer Wert wird auf die Autonomie der Patient*innen gelegt. Im Rahmen genetischer Untersuchungen stellt sich allerdings die Frage, ob es umsetzbar ist, den Patient*innen dabei zu helfen, eine vollständig informierte Entscheidung zu treffen. Eine informierte Zustimmung erfordert ein Gleichgewicht zwischen Informationsüberladung und uninformatierter Zustimmung. Trotz möglichst genauer Einteilung von Zufallsbefunden, ist es aber eine Herausforderung für Ärzt*innen, die Komplexität aller möglichen Ergebnisse verständlich darzulegen. Die Bandbreite möglicher Ergebnisse ist in der Regel zu groß, um alle vor der Untersuchung zu besprechen und zu verstehen. Für die Betroffenen kann es schwierig sein, auf Basis der bereitgestellten Information eine Entscheidung zu treffen und die möglichen Konsequenzen ihrer Entscheidung abzusehen. Aus diesem Grund könnte es gerechtfertigt werden, dass behandelnde Ärzt*innen über Art und Umfang der Befundbesprechung entscheiden. (Rigter, Henneman (46))

Auf Basis der Fürsorgepflicht von Ärzt*innen sollten Zufallsbefunde, die eine sofortige Behandlung oder Prävention erfordern, berichtet werden, trotz Berücksichtigung des Rechts der Patient*innen auf Nichtwissen. Dies sollte den Patient*innen vor einer genetischen Untersuchung auch so mitgeteilt werden. Varianten unklarer Signifikanz sollten demnach nicht als Ergebnisse übermittelt werden. Bei der Berichterstattung von Zufallsbefunden bezüglich Krankheiten, die nicht behandelbar sind und spät auftreten, konnte man keine Einigung erzielen. Hier sollte die Entscheidung kontextabhängig unter Berücksichtigung der individuellen Umstände der Patient*innen getroffen werden. (Rigter, Henneman (46))

Im Prozess der informierten Zustimmung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Wer erteilt die Zustimmung: der*die Patient*in selbst oder sein*ihr gesetzlicher Vertreter*in? (Wie stark ist das „Recht, nicht zu wissen“?)
- Was ist die eigentliche klinische Fragestellung?
- Welche Zufallsbefunde sind zu erwarten?
- Wie können die verschiedenen möglichen Zufallsbefunde eingeteilt werden?
- Was soll den Patient*innen mitgeteilt werden?
 - o Was soll vor der Untersuchung besprochen werden?
 - o Welche Ergebnisse werden mitgeteilt?
- Was bedeutet das für den Zustimmungsprozess?
 - o Ist dieser eher allgemein oder detailliert?
 - o Erfolgt die Einwilligung in mündlicher oder schriftlicher Form?
 - o Gibt es ein Opt-in oder Opt-out für Zufallsbefunde im Rahmen der Einwilligung?

(Rigter, Henneman (46))

2025 wurde eine Studie durchgeführt, die die Beweggründe von Patient*innen zur Entscheidung für oder gegen die Mitteilung von verschiedenen Ergebnissen im Rahmen des Zustimmungsprozesses, analysierte. Dabei wurde der Einfluss ausgewählter Faktoren auf die Entscheidung von Patient*innen untersucht. 98,4% aller Befragten wollten unabhängig von Geschlecht, Alter und Vorliegen einer onkologischen Diagnose, dass ihnen Zufallsbefunde berichtet werden. (Kerševan, Kogovšek (47))

Vor einer genetischen Untersuchung und vor Probenentnahme müssen Patient*innen von dem*der behandelnden Arzt*Ärztin umfassend aufgeklärt und ein Zustimmungsförmular unterschrieben werden. Die Aufgabe von Ärzt*innen ist dabei, Patient*innen über Bedeutung, Nutzen, Risiken und Einschränkungen der genetischen Untersuchung, sowie die mögliche Relevanz für Verwandte aufzuklären. Außerdem soll über die potenziellen Ergebnisse und deren Konsequenzen, wie zum Beispiel spezielle Vorsorgeuntersuchungen, gesprochen werden. Es ist sicherzustellen, dass Patient*innen die bereitgestellten Informationen verstehen, bevor sie eine Zustimmung erteilen. Durch eine vorausgehende genetische Beratung wird das Wissen von Patient*innen verbessert, die Autonomie der Patient*innen gewahrt und eine individuelle Entscheidungsfindung ermöglicht. Außerdem kann durch entsprechende Aufklärung im Voraus Angst, Stress und Depressionen vorgebeugt werden. (Kerševan, Kogovšek (47))

4. ERGEBNISSE DER BEFRAGUNG

Ob die Berichterstattung von Zufallsbefunden einen Nutzen für Betroffene hinsichtlich veränderter Vorsorgemaßnahmen darstellt, wird häufig diskutiert. Umstritten ist außerdem die psychische Belastung, die ein onkogenetischer Zufallsbefund mit sich bringen kann. Um die persönlichen Auswirkungen von mitgeteilten onkogenetischen Zufallsbefunden auf betroffene Familien zu erheben, wurde eine Befragung mittels Fragebogen bei betroffenen Familien durchgeführt. Dabei wurden aus allen Personen (1432), die im Zeitraum von 2019 bis 2023 am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik in Graz ein WES erhielten, jene Personen herausgefiltert, bei denen ein onkogenetischer Zufallsbefund erhoben wurde. Diese 32 Familien wurden mittels Briefes (10) oder telefonisch (22) kontaktiert und eingeladen, an der Studie teilzunehmen. An der Befragung haben 16 Familien teilgenommen.

Die Mehrheit der befragten Personen (13/16, 81%) erhielt eine genetische Beratung durch einen*eine Facharzt*Fachärztin für Humangenetik. Mit dem Ablauf der Befundbesprechung und Kommunikation der Ergebnisse waren alle 16 Familien zufrieden. Der schriftliche Befund beinhaltete für sechs Personen (38%) zu viele Fachausdrücke. Fünfzehn Familien (94%) gaben an, über die empfohlenen Vorsorgemaßnahmen informiert worden zu sein, allen sechzehn Familien (100%) wurde eine genetische Beratung von nahen Verwandten angeboten.

Sieben Personen (44%) gaben an, dass sich ihr Vorsorgeverhalten seit der Befundmitteilung geändert habe. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei den Befragten größten Teils (14/16, 88%) um einen Elternteil von einem betroffenen Kind gehandelt hat und insgesamt 8 der befragten Personen, die Variante, die bei ihrem Kind gefunden wurde, selbst nicht tragen. (Abb.1) Deshalb wurde von Seiten der Ärzt*innen für diese 8 Personen im Rahmen des genetischen Beratungsgesprächs keine veränderte Vorsorge empfohlen. Somit hat, von den 8 Personen, denen eine veränderte Vorsorge empfohlen wurde, eine Person ihr Vorsorgeverhalten trotz der Empfehlung einer speziellen Vorsorge nicht geändert (1/8; 12,5%). (Abb.2)

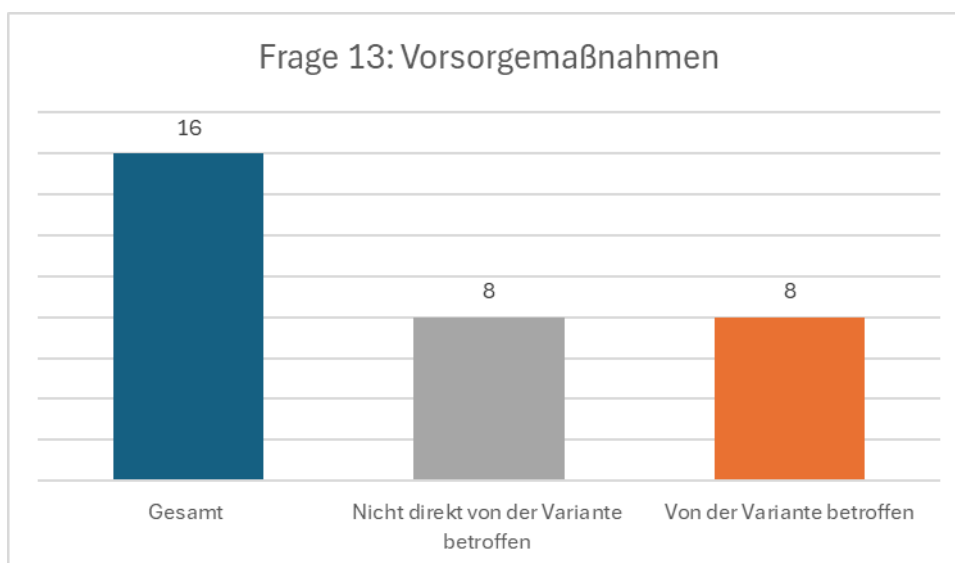


Abbildung 1: Anzahl der Befragten, die selbst von der Variante betroffen sind.

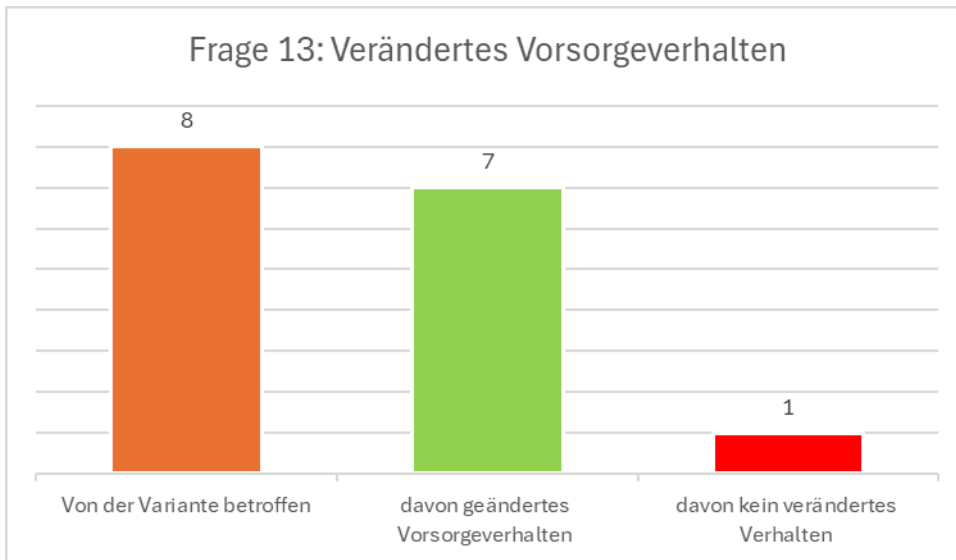


Abbildung 2: Anzahl Betroffener, die ihr Vorsorgeverhalten geändert haben.

Elf Familien (69%) berichteten, nach Erhalt der Ergebnisse psychische Auswirkungen in Form von Ängsten und/oder Sorgen verspürt zu haben (Abb.3), drei (19%) davon erhielten eine psychologische Betreuung. In allen Familien wurde über den erhobenen onkogenetischen Zufallsbefund gesprochen, in sechs Familien (38%) haben sich weitere Familienmitglieder auf den Risikofaktor untersuchen lassen. Drei Familien (19%) hätten sich nach Befunderhalt detailliertere Informationen zu Präventionsmaßnahmen gewünscht, wobei diese drei Familien keine genetische Beratung am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik Graz durch einen*eine Facharzt*Fachärztin für Humangenetik erhielten, sondern eine Besprechung mit dem*der zuweisenden Facharzt*Fachärztin durchgeführt wurde. Eine Person hätte sich einen zweiten Termin gewünscht, um ausschließlich über den onkogenetischen Zufallsbefund zu sprechen.

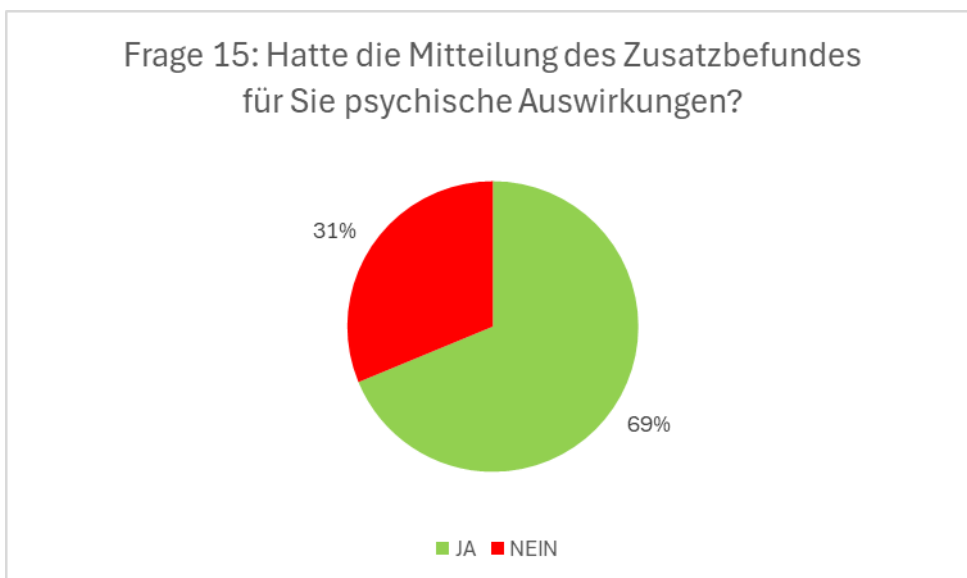


Abbildung 3: Personen, die psychische Auswirkungen erfahren haben.

Ein Großteil der Familien (14/16, 88%) würde zum Zeitpunkt der Befragung einer neuerlichen Mitteilung der Zufallsbefunde zustimmen. (Abb.4) Die beiden Personen, die

einer neuerlichen Mitteilung nicht zustimmen würden, gaben extreme psychische Auswirkungen durch Erhalt des Zufallsbefundes an, in Form von starken Ängsten und der Inanspruchnahme psychologischer Behandlung. Sie würden einer neuerlichen Mitteilung von Zufallsbefunden nicht zustimmen, um nachfolgende psychische Konsequenzen zu vermeiden.

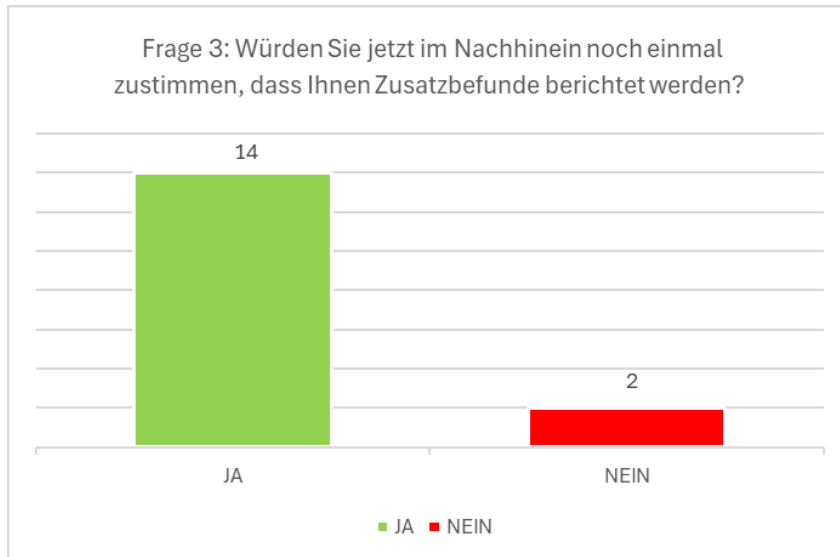


Abbildung 4: Personen, die der Mitteilung im Nachhinein auch zustimmen würden.

Nach der Befragung gaben vier Personen (25%) an, den Wunsch nach einem weiteren genetischen Beratungsgespräch zu haben. Diese Familien wurden von Seiten der Genetik neuerlich kontaktiert, um die aufgetretenen Fragen durch die Befragung zu klären.

Die meisten Familien erhielten eine genetische Beratung, in deren Rahmen Ergebnisse und Zufallsbefunde besprochen wurden. Mit den folgenden psychischen Auswirkungen mussten die Betroffenen allerdings alleine zurechtkommen. Man könnte in Zukunft einen separaten Termin unter Anwesenheit eines*r Psychologen*in in Betracht ziehen.

Elf Familien (69%) hatten zum Zeitpunkt der Befragung keine Ahnung, was ein Zufallsbefund genau ist. (Abb.5) Man könnte in Zukunft eine genauere Aufklärung in Form eines Videos in Erwägung ziehen. Patient*innen würden vor der genetischen Beratung das Video ansehen und im Rahmen der genetischen Beratung könnte man auf spezielle Fragen eingehen. So hätten Patient*innen eine längere Überlegungszeit und es würde im Rahmen der genetischen Beratung nicht zu einem potenziellen „Information Overload“ kommen. Außerdem würde die getrennte Aufklärung zu Zufallsbefunden in Form eines Videos keinen Mehrzeitaufwand für Ärzt*innen bedeuten.

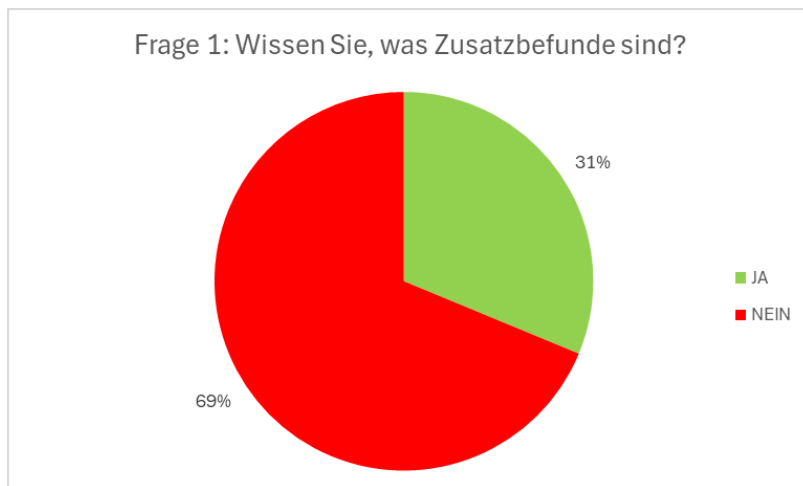


Abbildung 5: Personen, die wissen was Zufallsbefunde sind.

5. DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war es, Erkenntnisse zu gewinnen, die für den zukünftigen Umgang mit Zufallsbefunden im klinischen Alltag herangezogen und die Basis für eine einheitliche Vorgehensweise bilden können. Dazu wurden die bestehenden Leitlinien und Empfehlungen miteinander verglichen, sowie die Sichtweisen von Expert*innen und Patient*innen erhoben.

5.1 Vergleich vorhandener Leitlinien

Für eine Gegenüberstellung ausgewählt und miteinander verglichen, wurden die Leitlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Green, Berg (31), Kalia, Adelman (7), Miller, Lee (32), Miller, Lee (33)), der European Society of Human Genetics (ESHG) (van El, Cornel (34), Matthijs, Souche (35)), der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) (Sabine Rudnik-Schöneborn (36)) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) (GfH (37), GfH (9)).

Bezüglich der Aufklärung über Zufallsbefunde wird in allen genannten Empfehlungen auf die Notwendigkeit einer umfassenden und patient*innenzentrierten Aufklärung vor einer genetischen Untersuchung hingewiesen. Patient*innen sollen über die Möglichkeit informiert werden, dass Zufallsbefunde auftreten können. Im Rahmen der Aufklärung sollen Patient*innen zudem verstehen, welche Arten von Zufallsbefunden und Konsequenzen sich für ihre Gesundheit ergeben können. Allerdings unterscheiden sich die Stellungnahmen dahingehend, wie diese Aufklärung stattfinden soll. Während ÖGH, GTG, GfH und ESHG eine möglichst familienzentrierte Aufklärung unter Berücksichtigung der persönlichen sowie familiären Situation befürworten, verfolgt das ACMG in seiner ersten Stellungnahme eine wesentlich striktere Vorgehensweise. Demnach sollen den Patient*innen Zufallsbefunde anhand einer sogenannten Minimumliste an Genen, unabhängig von der Primärindikation berichtet werden. Den Patient*innen wird dabei keine Möglichkeit gegeben, der Rückmeldung von Zufallsbefunden zu widersprechen. In seiner zweiten Stellungnahme räumt das ACMG den Patient*innen allerdings die Möglichkeit einer Zustimmungsverweigerung nach entsprechender Aufklärung ein.

Bezüglich der Vorgehensweise bei der Erhebung von Zufallsbefunden gibt es ebenfalls gravierende Unterschiede zwischen den genannten Leitlinien. Sind sich ÖGH, GfH und ESHG weitgehend darüber einig, dass bei diagnostischer Gleichwertigkeit der Methoden, stets das präziseste Verfahren mit der geringsten Wahrscheinlichkeit für die Feststellung von Zufallsbefunden angewandt werden soll, so empfiehlt das ACMG eine vollkommen gegenteilige Vorgehensweise. Laut ACMG soll in Form eines „opportunistischen Screenings“ im Rahmen von WES oder WGS aktiv nach den Genen der Minimumliste gesucht werden. So sollen Morbidität und Mortalität durch die frühzeitige Erkennung von Krankheiten und Risiken weitestgehend gesenkt, bestenfalls sogar verhindert werden.

Geht es um die Rückmeldung von Zufallsbefunden, sind sich die genannten Stellungnahmen einig, dass man sich auf die Rückmeldung von Zufallsbefunden beschränken soll, die mit Krankheiten verbunden sind, für die es präventive Maßnahmen oder wirksame Therapiemethoden gibt. Die Rückmeldung von unklaren Varianten oder Zufallsbefunden bezüglich nicht behandelbarer Erkrankungen wird demnach nicht empfohlen.

5.2 Ergebnisse der Präferenzen von Expert*innen und Patient*innen

Die Diskussion, wie man mit Zufallsbefunden im klinischen Kontext umgehen soll, wirft eine Menge an rechtlichen, ethischen, psychologischen und praktischen Fragestellungen auf. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 präsentiert Gründe, die für und gegen eine Mitteilung von Zufallsbefunden sprechen. Als Hauptgrund für die Übermittlung von Zufallsbefunden, werden die medizinische Behandelbarkeit sowie Möglichkeit zur Vorsorge und Prävention genannt. Gegen eine Berichterstattung sprechen hingegen vielfältigere Gründe, die vor allem mit potenziellen Risiken und Herausforderungen für die Betroffenen verbunden sind. (Christenhusz, Devriendt (41))

5.2.1 Gründe für das Berichten von Zufallsbefunden

Einen wesentlichen Grund für die Mitteilung von Zufallsbefunden, stellt die medizinische Behandelbarkeit dar, die durch frühzeitige Diagnose und Intervention positiv beeinflusst werden kann. Zufallsbefunde sind häufig ein Indikator für Krankheiten, die ohne diese Information eventuell erst zu einem späteren Zeitpunkt, wenn eine Behandlung bereits weniger erfolgreich oder nicht mehr möglich ist, entdeckt würden. Durch das Setzen rechtzeitiger präventiver Maßnahmen, können die Risiken für schwerwiegende gesundheitliche Komplikationen gemildert werden.

Für eine Berichterstattung von Zufallsbefunden spricht außerdem, die Verantwortung von Ärzt*innen. Um die Autonomie von Patient*innen zu wahren und ihnen dabei zu helfen, informierte Entscheidungen über ihre Vorsorge zu treffen, sehen sich Ärzt*innen in der Verantwortung, Patient*innen umfassend über die gesundheitlichen Risiken aufzuklären. Durch eine Mitteilung von Zufallsbefunden wird außerdem das Recht der Patient*innen auf vollständige Information gewährleistet.

5.2.2 Gründe gegen das Berichten von Zufallsbefunden

Gründe, die gegen eine Mitteilung von Zufallsbefunden sprechen, sind vielfältig und umfassen sowohl psychologische als auch rechtliche Aspekte. Eines der Hauptargumente gegen die Mitteilung von Zufallsbefunden ist, dass Zufallsbefunde, die keiner unmittelbaren medizinischen Handlungen bedürfen oder für die es keine Behandlungsmöglichkeiten gibt,

den Patient*innen mehr schaden als nutzen können. Das Wissen über einen solchen Zufallsbefund, der auf eine Krankheit, die nicht behandelbar ist, hindeutet, kann zu unnötigen Ängsten bei Patient*innen führen, ohne dass es einen klaren Nutzen für Lebensqualität oder Wohlbefinden gibt. Die Lebensqualität der Patient*innen könnte durch solche psychischen Belastungen beeinträchtigt werden.

Kritisch zu betrachten ist außerdem der Aspekt der sogenannten „Informationsüberladung“. Die Notwendigkeit einer ausführlichen Aufklärung von Patient*innen über Zufallsbefunde, führt nicht nur zu einem erheblichen Mehraufwand für Ärzt*innen, sondern birgt auch noch weitere Risiken. Im Rahmen eines genetischen Beratungsgesprächs erhalten Patient*innen ohnedies schon viele Informationen. Diese zusätzlichen Informationen zu Zufallsbefunden können zu Verwirrung führen, vor allem wenn ein Zufallsbefund keine unmittelbaren Handlungen benötigt oder die Bedeutung schwer verständlich ist. Patient*innen könnten die Bedeutung und Konsequenzen von Zufallsbefunden, bei deren Einwilligung nicht ausreichend verstehen und die Ausmaße dadurch unterschätzen. Außerdem könnten Patient*innen durch die Aufklärung über Zufallsbefunde glauben, dass sie völlig gesund wären, wenn ihnen nach der genetischen Untersuchung keine Zufallsbefunde berichtet werden. (Christenhusz, Devriendt (41), Flatau, Reitt (44))

Einen weiteren wichtigen Aspekt, stellt das „Recht auf Nichtwissen“ dar. Vor allem für vulnerable Patient*innengruppen ist das Recht, nicht über mögliche Gesundheitsrisiken informiert zu werden, von entscheidender Bedeutung. Das Wissen über einen Zufallsbefund, kann zur Destabilisierung von Menschen führen, die psychisch belastet oder ängstlich sind. Ein Verzicht auf die Information kann in solchen Fällen als eine Art Selbstschutz gesehen werden. (Flatau, Reitt (44))

5.3 Psychologische und gesellschaftliche Implikationen

In einer Studie aus dem Jahr 2018 werden 518 Teilnehmer*innen bezüglich ihrer Informationspräferenzen zu Zufallsbefunden befragt. Die Ergebnisse zeigen die Bedeutung psychologischer und gesellschaftlicher Einflüsse auf die Entscheidung. Obwohl sich die Mehrheit der Teilnehmer*innen grundsätzlich für eine Berichterstattung von Zufallsbefunden aussprechen, zeigt sich auch eine signifikante Besorgnis über die möglichen negativen Konsequenzen, wie psychische Belastung und gesellschaftliche Diskriminierung. Durch diese widersprüchlichen Argumentationen wird deutlich, dass es nicht nur auf den Zufallsbefund selbst ankommt, sondern auch auf die Art und Weise, wie dieser kommuniziert wird. Wenn die Teilnehmer*innen über konkrete Details zur möglichen Krankheit und die Auswirkungen aufgeklärt werden, sinkt der Wunsch den betreffenden Zufallsbefund zu erfahren, signifikant. Dies verdeutlicht, die Wichtigkeit einer detaillierten und einfühlsamen Aufklärung von Patient*innen, um ihnen die Möglichkeit zu geben, fundierte Entscheidungen zu treffen und sie nicht unnötig zu belasten. (Flatau, Reitt (44))

5.4 Die Bedeutung der Aufklärung

Eine wesentliche Rolle im Umgang mit Zufallsbefunden, spielt die Aufklärung. Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2014 wird die unterstützende Verwendung von standardisierten Schulungsmaterialien und Videos für den Prozess der Aufklärung vorgeschlagen. Diese sollen dazu beitragen, dass sich Patient*innen bereits vorab mit dem Thema beschäftigen. Patient*innen könnten sich die Informationen öfter ansehen und im Rahmen des genetischen

Beratungsgespräch die aufkommenden Fragen klären. Dies würde sowohl Stress und Belastung für Ärzt*innen reduzieren, als auch Patient*innen dazu bewegen, sich aktiv mit den bereitgestellten Informationen auseinanderzusetzen. Dadurch könnten die Betroffenen ihre Präferenzen bereits im Vorhinein klarer definieren und der Zeitaufwand für Ärzt*innen würde trotz ausführlicher Aufklärung in Grenzen gehalten werden. (Appelbaum, Waldman (45)) Um den Patient*innen weiterhin die Möglichkeit zu geben, ihre Ängste und Sorgen in einem sicheren Rahmen zu äußern, sollte allerdings keine alleinige Aufklärung durch Schulungsmaterialien und Videos erfolgen. Die Durchführung einer persönlichen genetischen Beratung sollte zusätzlicher Bestandteil der Aufklärung bleiben.

5.5 Schlussfolgerung

Ob Zufallsbefunde berichtet werden oder nicht, ist eine komplexe Entscheidung und erfordert ein sorgfältiges Abwägen potenzieller Vorteile und Risiken. Trotz der Chance auf frühzeitige Intervention und präventive Maßnahmen, dürfen die psychischen und sozialen Auswirkungen auf eine Person durch das Wissen über einen Zufallsbefund, nicht außer Acht gelassen werden. Dies zeigt die Notwendigkeit einer individuellen, auf die Bedürfnisse der Patient*innen angepassten Aufklärung, um eine informierte und autonome Entscheidung zu ermöglichen. Dabei ist es wichtig, dass Patient*innen nicht nur darüber aufgeklärt werden, dass Zufallsbefunde auftreten können, sondern ihnen auch vermittelt wird, was Zufallsbefunde sind, welche Arten es gibt, was deren Bedeutung ist, und welche Arten von Zufallsbefunden nach erfolgter Zustimmung konkret mitgeteilt werden. Die Entscheidung, ob Zufallsbefunde berichtet werden, ist eine individuelle Entscheidung und sollte von Arzt*Ärztin und Patient*in gemeinsam getroffen werden.

Um Patient*innen bestmöglich aufzuklären und ihre Autonomie zu stärken, könnte eine Aufklärung mithilfe unterstützender Videomaterialien in Erwägung gezogen werden. In einer Studie aus dem Jahr 2025 wird vorgeschlagen, dass man Patient*innen bereits vor der genetischen Beratung spezielles Informationsmaterial zukommen lässt. So würden sich Betroffene bereits vorab mit dem Thema beschäftigen und innerhalb der Familie darüber sprechen. Aufkommende Fragen könnten im Rahmen des genetischen Beratungsgesprächs von Ärzt*innen beantwortet werden. (Kerševan, Kogovšek (47)) Im Vereinigten Königreich wurde vom Genomics Education Programme ebenfalls bereits ein solches Video erstellt, das die Patient*innen vorab über sogenannte „Incidental findings“ aufklären soll. (Programme (48))

Um die psychischen Belastungen für die betroffene Person ehestmöglich abzufangen und die Patient*innen bestmöglich zu unterstützen, könnte man die Anwesenheit eines*iner Psychologen*Psychologin bei einem eigenen genetischen Befundgespräch in Erwägung ziehen. In einer Studie 2019 wird von Patient*innen ebenfalls derselbe Wunsch geäußert. Aufgrund enormer psychologischer Auswirkungen durch einen Zufallsbefund, wünschen sich Patient*innen sofort nach Rückmeldung der Ergebnisse und in der Nachsorge psychologische Unterstützung. (Houdayer, Putois (30))

6. KONKLUSION

Mithilfe dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Entscheidungsfindung zur Übermittlung von Zufallsbefunden eine anspruchsvolle und verantwortungsvolle Aufgabe ist, die eine gründliche Abwägung der möglichen Vorteile und Risiken verlangt. So muss die Chance auf frühzeitige Intervention und präventive Maßnahmen stets in Verbindung mit den psychischen und sozialen Konsequenzen für die Betroffenen bewertet werden. Voraussetzung, um eine informierte und autonome Entscheidung zu ermöglichen, ist eine individuelle, auf die persönlichen Bedürfnisse der Patient*innen angepasste, Aufklärung. Im Zuge der Aufklärung sollen Patient*innen neben der Möglichkeit von erhobenen Zufallsbefunden, auch über deren Bedeutung, die unterschiedlichen Arten und welche man im Falle einer Zustimmung konkret berichten würde, aufgeklärt werden.

Um den Prozess der Aufklärung zu verbessern, könnte man den Einsatz von unterstützenden Videomaterialien in Erwägung ziehen. Patient*innen hätten so die Möglichkeit, sich bereits vor der genetischen Beratung mit dem Thema auseinanderzusetzen. Fragen, die sich dadurch ergeben, könnten im persönlichen Beratungsgespräch beantwortet werden. Außerdem könnte ein eigenes Befundgespräch für Zufallsbefunde unter Anwesenheit eines*iner Psychologen*Psychologin in Betracht gezogen werden. So würde man psychischen Belastungen entgegenwirken und Patient*innen helfen, besser mit den Auswirkungen umgehen und diese verarbeiten zu können. Durch die vorgeschlagenen Maßnahmen könnte der Grundstein für eine individuellere und empathischere Versorgung von Patient*innen gelegt werden.

Teile dieser Arbeit wurden bereits im Rahmen eines österreichweiten Exomtreffens im April 2024 sowie in Form eines Posters bei der Europäischen Tagung der ESHG im Mai 2025 präsentiert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weitere Forschung im Bereich der Humangenetik notwendig sein wird, um einen einheitlichen und bestmöglichen Umgang mit Zufallsbefunden und deren Auswirkungen zu ermöglichen. Österreichweit ist eine aktuelle Stellungnahme der ÖGH notwendig, um ein einheitliches nationales Vorgehen zu garantieren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Wolf SM, Paradise J, Caga-anan C. The law of incidental findings in human subjects research: establishing researchers' duties. *J Law Med Ethics*. 2008;36(2):361-83, 214.
2. Christian P. Schaaf JZ. *Basiswissen Humangenetik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. 495 p.
3. Jan Murken TG, Elke Holinski-Feder, Klaus Zerres. *Taschenlehrbuch Humangenetik*. München: Thieme Verlag; 2017. 612 p.
4. Capalbo A, Rienzi L, Ubaldi FM. Diagnosis and clinical management of duplications and deletions. *Fertil Steril*. 2017;107(1):12-8.
5. Pagani F, Buratti E, Stuani C, Baralle FE. Missense, nonsense, and neutral mutations define juxtaposed regulatory elements of splicing in cystic fibrosis transmembrane regulator exon 9. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26580-8.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
7. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(2):249-55.
8. EURAT P. Stellungnahme zur Rückmeldung genetischer Zusatzbefunde Minderjähriger. EURAT2023. p. 131.
9. GfH. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik2023. p. 9.
10. Krier JB, Kalia SS, Green RC. Genomic sequencing in clinical practice: applications, challenges, and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(3):299-312.
11. Ute Moog OR. *Medizinische Genetik für die Praxis: Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 418 p.
12. Cho MK. Understanding incidental findings in the context of genetics and genomics. *J Law Med Ethics*. 2008;36(2):280-5, 12.
13. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236-8.
14. Sabour L, Sabour M, Ghorbian S. Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. *Pathol Oncol Res*. 2017;23(2):225-34.
15. EURAT P. Stellungnahme zur Herausgabe genomischer Rohdaten an Patient_innen und Studienteilnehmende. EURAT2019. p. 40.
16. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*. 2022;12(8).
17. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461(7261):272-6.
18. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1502-11.
19. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511(7509):344-7.

20. Jo YH, Choi SH, Yoo HW, Kwak MJ, Park KH, Kong J, et al. Clinical use of whole exome sequencing in children with developmental delay/intellectual disability. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(5):445-50.
21. Gentechnikgesetz (GTG). Fassung vom 22.03.2025, (2007).
22. Paul J, Metcalfe S, Stirling L, Wilson B, Hodgson J. Analyzing communication in genetic consultations--a systematic review. *Patient Educ Couns.* 2015;98(1):15-33.
23. EURAT P. Stellungnahme. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. EURAT2015. p. 113.
24. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, (2013).
25. Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG, (2016).
26. Gesamte Rechtsvorschrift für Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch, Fassung vom 31.01.2024, (2024).
27. Gesamte Rechtsvorschrift für Strafgesetzbuch, Fassung vom 15.03.2022, (2022).
28. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. Disclosing incidental findings in genetics contexts: a review of the empirical ethical research. *Eur J Med Genet.* 2013;56(10):529-40.
29. Mighton C, Carlsson L, Clausen M, Casalino S, Shickh S, McCuaig L, et al. Quality of life drives patients' preferences for secondary findings from genomic sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(9):1178-86.
30. Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, Chaumet H, Joly L, Juif C, et al. Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives. *Eur J Med Genet.* 2019;62(10):103711.
31. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15(7):565-74.
32. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1381-90.
33. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(8):100866.
34. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(6):580-4.
35. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(1):2-5.
36. Sabine Rudnik-Schöneborn MS. Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. Österreichische Gesellschaft für Humangenetik2017. p. 4.
37. GfH. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik2013. p. 6.
38. Wolf SM, Green RC. Return of Results in Genomic Research Using Large-Scale or Whole Genome Sequencing: Toward a New Normal. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2023;24:393-414.

39. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1601-6.
40. Ploug T, Holm S. Clinical genome sequencing and population preferences for information about 'incidental' findings-From medically actionable genes (MAGs) to patient actionable genes (PAGs). *PLoS One.* 2017;12(7):e0179935.
41. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(3):248-55.
42. Christenhusz GM, Devriendt K, Peeters H, Van Esch H, Dierickx K. The communication of secondary variants: interviews with parents whose children have undergone array-CGH testing. *Clin Genet.* 2014;86(3):207-16.
43. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

44. Flatau L, Reitt M, Duttge G, Lenk C, Zoll B, Poser W, et al. Genomic information and a person's right not to know: A closer look at variations in hypothetical informational preferences in a German sample. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198249.
45. Appelbaum PS, Waldman CR, Fyer A, Klitzman R, Parens E, Martinez J, et al. Informed consent for return of incidental findings in genomic research. *Genet Med.* 2014;16(5):367-73.
46. Rigter T, Henneman L, Kristoffersson U, Hall A, Yntema HG, Borry P, et al. Reflecting on earlier experiences with unsolicited findings: points to consider for next-generation sequencing and informed consent in diagnostics. *Hum Mutat.* 2013;34(10):1322-8.
47. Kerševan T, Kogovšek T, Blatnik A, Krajc M. Analysis of informed consent forms of patients undergoing cancer genetic testing in the era of next-generation sequencing. *Hered Cancer Clin Pract.* 2025;23(1):8.
48. Programme GE. Let's talk about...Incidental findings. YouTube2021.

ANHANG

Fragebogen zum Thema Onkogenetische Zusatzbefunde

	Ja	Nein	Weiß ich nicht
Wissen Sie, was Zusatzbefunde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde Ihnen vor der Untersuchung erklärt, dass Zusatzbefunde festgestellt werden können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Würden Sie jetzt im Nachhinein noch einmal zustimmen, dass Ihnen Zusatzbefunde berichtet werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde der Zusatzbefund persönlich oder telefonisch mit Ihnen besprochen?			
Wurde der Befund mit einem:r Genetiker:in besprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War der Befund übersichtlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie zum Befund Änderungsvorschläge?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?			

Gibt es in Ihrer Familie Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Sie über die empfohlenen Vorsorgemaßnahmen informiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde Ihnen angeboten, dass untersucht wird, ob der gefundene Risikofaktor vererbt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn Sie selbst die Variante ebenfalls tragen:			
<ul style="list-style-type: none"> • Wissen Sie, welche Vorsorgemaßnahmen für Sie selbst empfohlen werden? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Hat sich Ihr Vorsorgeverhalten seit der Untersuchung geändert? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Welche Vorsorgemaßnahmen führen Sie seitdem zusätzlich durch? 			
<ul style="list-style-type: none"> • Gab es Probleme mit der Bezahlung der Vorsorgeuntersuchungen durch die Krankenkasse? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Hatte die Mitteilung des Zusatzbefundes für Sie psychische Auswirkungen (zum Beispiel: Ängste, Sorgen, Depression)? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn ja, welche? 			

<ul style="list-style-type: none"> • Haben Sie eine psychologische Betreuung in Anspruch genommen? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Haben Sie in der Familie über den vererbten Risikofaktor gesprochen? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Hat sich jemand aus der Familie ebenfalls untersuchen lassen? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Sie mit dem Ablauf der Befundbesprechung zufrieden oder haben Sie Änderungsvorschläge?			
Hätten Sie sich nach Erhalt des Befundes noch etwas gewünscht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, was genau?			
Besteht bei Ihnen jetzt der Wunsch nach einem weiteren ärztlichen Aufklärungsgespräch bzw. einer genetischen Beratung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls Sie sich ein weiteres Gespräch wünschen, bitten wir Sie um Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung unter 0316 385 73800 (Sekretariat des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz) oder per E-Mail an elisabeth.schreiner@medunigraz.at.



Studieninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

„Onkogenetische Zusatzbefunde im Rahmen des Whole Exome Sequencing“

Sehr geehrte/r Teilnehmer/in!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Medizinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer/in an dieser Studie im Klaren sind.

Zu dieser Studie, sowie zur Patient/inneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1) Warum wird diese Studie durchgeführt?

In den letzten Jahren haben sich durch neue technologische Möglichkeiten und sinkende Kosten große molekulargenetische Untersuchungsverfahren wie das Whole Exome Sequencing (WES) in der Routinediagnostik etabliert. Dadurch wurde der diagnostische Weg bei unklaren genetischen Erkrankungen deutlich erleichtert und verkürzt. Durch die neuen Untersuchungsmethoden entstehen aber auch neue Herausforderungen. Zum Beispiel können im Rahmen eines WES auch genetische Varianten gefunden werden, die nichts mit der Fragestellung zu tun haben, aber für die Gesundheit der betroffenen Person dennoch relevant sind. Solche Varianten nennt man **Zusatzbefunde**. Sie können verschiedene

Krankheitsrisiken abbilden, zum Beispiel ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens eine Krebserkrankung zu bekommen. Häufig sind solche Varianten vererbt, das heißt, auch die Familie der untersuchten Person sollte ausführlich beraten werden. Es geht darum, die Bedeutung der festgestellten Variante zu erklären und ein individuell angepasstes Vorsorgeprogramm zu erstellen.

Je nach Art der gefundenen Varianten ergeben sich unterschiedliche, positive und negative, Konsequenzen für die betroffenen Familien. Um Klarheit zu schaffen, gibt es vom American College of Medical Genetics (ACMG) bereits seit vielen Jahren eine Liste mit Genen bzw. Varianten, die als Zusatzbefunde berichtet werden sollen. Die Liste wird derzeit jährlich neu veröffentlicht. Besonders wichtig ist neben der Frage der Behandelbarkeit bzw. Vorsorgemöglichkeit auch die Klassifikation der einzelnen Variante („pathogen“ bzw. „wahrscheinlich pathogen“, also „krankheitsverursachend“ oder „wahrscheinlich krankheitsverursachend“). Im deutschsprachigen Raum gibt es bisher Empfehlungen von verschiedenen Instituten und Fachgesellschaften, aber keine klar gültige Leitlinie für den Umgang mit solchen Zusatzbefunden im klinischen Alltag. Auch die bereits existierenden Empfehlungen unterscheiden sich darin, ob und in welchem Umfang Zusatzbefunde mitgeteilt werden sollen.

2) Welche Ziele werden in dieser Studie verfolgt?

Es soll untersucht werden, welche Folgen onkogenetische Zusatzbefunde für die betroffenen Personen und ihre Familien haben. Dabei geht es einerseits um die Befundmitteilung, also um die Frage, ob Ihr Befund ausführlich und für Sie verständlich besprochen wurde. Andererseits geht es um konkrete Vorsorgeempfehlungen, darum, ob Ihnen angeboten wurde, die festgestellten Varianten auch bei weiteren Familienmitgliedern zu untersuchen und um die Frage, ob für die betroffenen Personen in der Familie klar ist, welche Vorsorgen für sie empfohlen werden. Sollte sich im Rahmen unserer Erhebung herausstellen, dass für Sie Fragen unbeantwortet geblieben sind, bieten wir eine erneute Beratung an unserem Institut an.

Das Ziel der Arbeit ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, die für eine zukünftige Leitlinie herangezogen werden können und so in Zukunft ein österreichweit einheitliches Vorgehen im Umgang mit Zusatzbefunden zu ermöglichen.

Die geplante wissenschaftliche Aufarbeitung soll z.B. im Rahmen eines wissenschaftlichen Vortrags, einer medizinischen Diplomarbeit und einer wissenschaftlichen Veröffentlichung erfolgen.

3) Wie ist der Ablauf der Studie?

Wir kontaktieren Personen, bei denen selbst oder bei deren Kindern im Rahmen einer WES-Untersuchung an unserem Institut onkogenetische Zusatzbefunde erhoben wurden. Das sind Zusatzbefunde, die ein erhöhtes Krebsrisiko im Lauf des Lebens mit sich bringen. Die Befundbesprechung bzw. genetische Beratung des ursprünglichen Befundes hat bereits stattgefunden. Wir möchten mit Ihnen gemeinsam einen Fragebogen durchgehen, um von Ihnen zu erfahren, wie Ihnen der betreffende Befund mitgeteilt wurde und was der Befund für Sie verändert hat. Für Sie bedeutet das einen zeitlichen Aufwand von **maximal 1 Stunde**. Die gesammelten Daten aus den Fragebögen werden danach von uns ausgewertet und zusammengefasst.

Falls sich aufgrund der erneuten Kontaktaufnahme für Sie Fragen ergeben, bieten wir Ihnen ein weiteres Befundgespräch und gegebenenfalls auch weitere molekulargenetische Untersuchungen für weitere Familienmitglieder an.

4) Gibt es Risiken, Beschwerden oder Begleiterscheinungen?

Da für die bei Ihnen durchgeführte Diagnostik bereits Blut abgenommen und DNA isoliert wurde, ist für diese Studie keine Blutabnahme mehr notwendig. Gesundheitliche Risiken bei einer Teilnahme an der Studie bestehen nicht.

5) Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr/e Prüfarzt/-ärztin wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser Studie neu überdenken.

Falls sich unsere Ansätze entgegen unseren Erwartungen doch nicht als vielversprechend herausstellen sollte, sodass eine Fortsetzung als nicht mehr sinnvoll erachtet wird, würden wir diese Studie ebenfalls abbrechen.

6) Datenschutz

Bei den Daten, die über Sie im Rahmen dieser Studie erhoben werden, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- a) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer Sie direkt identifizierbar sind (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse, Bildaufnahmen, ...),
- b) pseudonymisierten (verschlüsselten) personenbezogenen Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf Ihre Identität zulassen, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt werden. Dies bewirkt, dass die Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen und ohne unverhältnismäßig großen Aufwand nicht mehr Ihrer Person zugeordnet werden können und
- c) anonymisierten Daten, bei denen eine Rückführung auf Ihre Person nicht mehr möglich ist.

Der Code zur Verschlüsselung wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt.

Zugang zu Ihren nicht verschlüsselten Daten haben der/die Prüfarzt/-ärztin und andere Mitarbeiter/innen des Prüfzentrums, die an der Studie oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors Medizinische Universität Graz sowie Beauftragte von in- und/oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig bzw. vorgeschrieben ist.

Sämtliche Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie den österreichischen Anpassungsvorschriften in der jeweils gültigen Fassung.

Für etwaige Publikationen werden nur verschlüsselte Daten verwendet. Da die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen immer häufiger eine zur Verfügungstellung der generierten Rohdaten erfordert, kann es sein, dass diese an andere Wissenschaftler/innen bzw. Kollaborationspartner/innen weitergegeben werden. Mittels offen zugänglicher Forschungsdaten könnten andere Wissenschaftler/innen eine Studie mit vergleichsweise geringem Aufwand Ergebnisse reproduzieren und überprüfen. Eine Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich in verschlüsselter Form nach Prüfung der geplanten Verwendung der Daten. Eine Weitergabe zu kommerziellen Zwecken wird ausgeschlossen.

Sie können Ihre Einwilligung zur Erhebung Ihrer Daten jederzeit widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Sie erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser Studie verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben haben Sie außerdem, sofern dies nicht die Durchführung der Studie beeinträchtigt, das Recht auf Einsicht in die von Ihnen erhobenen Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls Sie Fehler feststellen.

Sie haben auch das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen (www.dsb.gv.at). Die Dauer der Speicherung Ihrer Daten über das Ende der Studie hinaus ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

Falls Sie Fragen zum Umgang mit Ihren Daten in dieser Studie haben, wenden Sie sich zunächst an die unten aufgeführten Kontaktpersonen am Institut für Humangenetik oder der Klinischen Abteilung für Onkologie oder an der Frauenklinik. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die am Studienzentrum für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten.

Datenschutzbeauftragte/r des Prüfzentrums und Sponsors:

- am LKH-Univ.Klinikum: datenschutz@medunigraz.at,
- in den Krankenanstalten der KAGes: datenschutz@kages.at

7) Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie keine Vergütung.

8) Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt/Ihre Prüfarztin und seine/ihre Mitarbeiter/innen gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient/in und Teilnehmer/in an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

9) Einwilligungserklärung

Name des/r Patienten/Patientin in Druckbuchstaben:

.....
.....

Geb. Datum:

Ich erteile meine Zustimmung für die Teilnahme der oben genannten Person an der Studie

„Onkogenetische Zusatzbefunde im Rahmen des Whole Exome Sequencing“.

Ich bin von Herrn/Frau _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Studieninformation und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, die freiwillige Mitwirkung von mir jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für die weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass die im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verwendet werden.

Für den Fall, dass ich aus der Studie ausscheide, bin ich einverstanden, dass die vorliegenden Proben weiterhin aufbewahrt und analysiert werden, wie in dieser Information und – wenn zutreffend – in den Informationen zu den Substudien beschrieben:

ja

nein

Eine Kopie dieser Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....

.....
(Datum und Unterschrift des/der Teilnehmers/Teilnehmerin)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes/der Ärztin)

ACMG Gen-Liste (Miller, Lee (33))

Phenotype	Gene	Inheritance	Variants to report
Genes related to cancer phenotypes			
Familial adenomatous polyposis	APC	AD	All P and LP
Familial medullary thyroid cancer/multiple endocrine neoplasia 2	RET	AD	All P and LP
Hereditary breast and/or ovarian cancer	BRCA1	AD	All P and LP
	BRCA2		
	PALB2		
Hereditary paraganglioma - pheochromocytoma syndrome	SDHD	AD	All P and LP
	SDHAF2		
	SDHC		
	SDHB		
	MAX		
	TMEM127		
Juvenile polyposis syndrome	BMPR1A	AD	All P and LP
Juvenile polyposis syndrome/hereeditary hemorrhagic telangiectasia syndrome	SMAD4	AD	All P and LP
Li-Fraumeni syndrome	TP53	AD	All P and LP
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	MLH1	AD	All P and LP
	MSH2		
	MSH6		
	PMS2		
Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1	AD	All P and LP
MUTYH-associated polyposis	MUTYH	AR	P and LP (2 variants)
NF2-related schwannomatosis	NF2	AD	All P and LP
Peutz-Jeghers syndrome	STK11	AD	All P and LP
PTEN hamartoma tumor syndrome	PTEN	AD	All P and LP
Retinoblastoma	RB1	AD	All P and LP
Tuberous sclerosis complex	TSC1	AD	All P and LP
	TSC2		
Von Hippel-Lindau syndrome	VHL	AD	All P and LP
WT1-related Wilms tumor	WT1	AD	All P and LP
Genes related to cardiovascular phenotypes			
Aortopathies	FBN1	AD	All P and LP
	TGFBR1		
	TGFBR2		
	SMAD3		
	ACTA2		
	MYH11		

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (a subcategory of arrhythmogenic cardiomyopathy)	PKP2	AD	All P and LP
	DSP		
	DSC2		
	TMEM43		
	DSG2		
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	RYR2	AD	All P and LP
	CASQ2	AR	P and LP (2 variants)
	TRDN	AR	
DCM	TNNT2	AD	All P and LP
	LMNA		
	FLNC		
	TTN		
	BAG3		
	DES		
	RBM20		
	TNNC1		
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	COL3A1	AD	All P and LP
Familial hypercholesterolemia	LDLR	SD	All P and LP
	APOB	AD	
	PCSK9	AD	
HCM	MYH7	AD	All P and LP
	MYBPC3		
	TNNI3		
	TPM1		
	MYL3		
	ACTC1		
	PRKAG2		
	MYL2		
LQTS types 1 and 2	KCNQ1	AD	All P and LP
	KCNH2		
LQTS3; Brugada syndrome	SCN5A	AD	All P and LP
LQTS types 14-16	CALM1	AD	All P and LP
	CALM2	AD	
	CALM3	AD	
Genes related to inborn errors of metabolism phenotypes			
Biotinidase deficiency	BTD	AR	P and LP (2 variants)
Fabry disease	GLA	XL	All hemi, het, homozygous P and LP
Ornithine transcarbamylase deficiency	OTC	XL	All hemi, het, homozygous P and LP
Pompe disease	GAA	AR	P and LP (2 variants)

Genes related to miscellaneous phenotypes			
Hereditary hemochromatosis	HFE	AR	HFE p.C282Y homozygotes only
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	ACVRL1	AD	All P and LP
	ENG		
Malignant hyperthermia	RYR1	AD	All P and LP
	CACNA1S		
Maturity-onset of diabetes of the young	HNF1A	AD	All P and LP
RPE65-related retinopathy	RPE65	AR	P and LP (2 variants)
Wilson disease	ATP7B	AR	P and LP (2 variants)
Hereditary TTR amyloidosis	TTR	AD	All P and LP