

DIPLOMARBEIT

Zusatzbefunde in der klinischen Anwendung der Exomdiagnostik mit einem Vorschlag zu einer einheitlichen Einverständniserklärung

Richtlinien – Patientenaufklärung - Rückmeldung

eingereicht von

Sarah Flicker

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik der Medizinischen

Universität Graz

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Sarah Verheyen
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Speicher

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.

Graz, 21.Jänner 2021

Sarah Flicker eh.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit, sowie während meiner gesamten Studienzeit durchwegs unterstützt haben.

Allen voran möchte ich meiner Diplomarbeitsbetreuerin Dr.ⁱⁿ med.univ. Sarah Verheyen für ihre kritischen und hilfreichen Anregungen, ihre Geduld und ihr Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Durch Dr.ⁱⁿ med.univ. Sarah Verheyen wurde es mir ermöglicht, bei zwei Exomtreffen der österreichischen Humangenetik Institute in Salzburg und Wien teilzunehmen und im Rahmen dieser Treffen, Vorträge über Teile meiner Arbeit zu halten.

Ein weiterer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Speicher, welcher es mir ermöglichte, meine Diplomarbeit am Humangenetik Institut der Medizinischen Universität Graz zu schreiben sowie ein spezielles Forschungsmodul am Institut zu absolvieren.

Das Verfassen der Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades stellt für mich den Abschluss des dritten Abschnitts und somit meines Studiums der Humanmedizin dar. Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Großeltern, meiner Schwester, meinem Freund Roland sowie meinen Freundinnen und Freunden, allen voran Flora und Avni bedanken, welche mich meine gesamte Studienzeit hinweg in allen Situationen unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG.....	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1 Erklärung wesentlicher Begriffe	2
1.2 Anwendung der Exomsequenzierung.....	5
1.3 Grundsätze der humangenetischen Beratung	6
1.4 Einwilligung und Untersuchungsergebnisse	8
1.5 Genetische Untersuchungsmethoden	9
1.6 Forschungsfragen und Ziele	11
2. METHODE UND MATERIAL	13
2.1.1 Literaturrecherche	13
2.1.2 Allgemeine Suchstrategie.....	13
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.1.4 Suchstrategie	14
2.1.5 Selektion relevanter Studien.....	15
2.2.1 Erstellung einer einheitlichen österreichischen Einverständniserklärung.....	16
3. ERGEBNISSE	17
3.1.1 Überblick der Ergebnisse der Literaturrecherche.....	17
3.1.2 Gegenüberstellung der Richtlinien.....	18
3.1.2.1 Aufklärung über Zusatzbefunde.....	18
3.1.2.2 Erhebung von Zusatzbefunden im Behandlungskontext.....	19

3.1.2.3 Kategorisierung von Zusatzbefunden.....	21
3.1.2.4 Untersuchung nicht-einwilligungsfähiger Personen	22
3.1.2.5 Rückmeldung von Zusatzbefunden	23
3.1.3 Häufigkeit von Zusatzbefunden	25
3.1.4 Literatur zur Rückmeldung von Zusatzbefunden	30
3.1.5 Literatur zur Aufklärung über Zusatzbefunde.....	43
3.1.5.1 Abbildung von Zusatzbefunden in der Einverständniserklärung zur genetischen Untersuchung	44
3.2.1 Erstellung einer österreichweite Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen.....	47
3.2.2 Konzeptentwurf der Einverständniserklärung.....	51
4. DISKUSSION	58
5. KONKLUSION	65
6. LITERATURVERZEICHNIS	A
7. ANHANG	-- 1 --

Abkürzungsverzeichnis

A

ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
AD	<i>Autosomal Dominanter Erbgang</i>
AR	<i>Autosomal Rezessiver Erbgang</i>

E

ESHG	<i>European Society of Human Genetics</i>
------	---

F

FSS	<i>Freeman-Sheldon-Syndrom</i>
-----	--------------------------------

G

GfH	<i>Deutsche Gesellschaft für Humangenetik</i>
-----	---

H

HapMap	<i>Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms</i>
Hemi	<i>Hemizygotie</i>
Het	<i>Heterozygotie</i>
HGP	<i>Humangenomprojekt/ Human Genome Project</i>
Hom	<i>Homozygotie</i>

N

NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
-----	-----------------------------------

O

OeGH	<i>Österreichische Gesellschaft für Humangenetik</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man Database</i>

P

P	<i>Pathogene Variante</i>
---	---------------------------

S

SD

Semidominanter Erbgang

U

UVs

Varianten unklarer Signifikanz

W

WES

Whole Exome Sequencing

WP

Wahrscheinlich Pathogene Variante

X

XL

X-chromosomaler Erbgang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Literaturrecherche	17
Abbildung 2: Grafische Darstellung der Häufigkeiten relevanter Zusatzbefunde	29
Abbildung 3: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Graz.....	49
Abbildung 4: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Wien.....	50
Abbildung 5: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Wien.....	50
Abbildung 6: Zusätzliches Informationsblatt für genetische Untersuchungen	50
Abbildung 7: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Salzburg	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselwörter der Suchstrategie und Treffer	15
Tabelle 2: Übersicht der Häufigkeiten relevanter Zusatzbefunde.....	29
Tabelle 3: Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Studien zur Rückmeldung	39
Tabelle 4: ACMG Gen-Liste auf Deutsch.....	-1-

Zusammenfassung

Einleitung

Bei klinischen Auffälligkeiten unbekannter Ätiologie, aber dem Verdacht auf eine genetische Ursache, wird zunehmend eine breite genetische Abklärung mittels Next Generation Sequencing eingesetzt. Beim Whole Exome Sequencing oder Whole Genome Sequencing werden mit unterschiedlichen Filtermethoden Varianten gesucht die mit den klinischen Auffälligkeiten in Zusammenhang stehen oder stehen könnten. Zusatzbefunde sind nicht mit der Indikation für die Analyse in Verbindung stehende Genvarianten mit unterschiedlicher Krankheitsrelevanz. Sie werden in bis zu 6,63% der durchgeführten Analysen erhoben. Im Gegensatz zu Zusatzbefunden in anderen Bereichen der Medizin können Zusatzbefunde bei der genetischen Diagnostik auch für Angehörige der untersuchten Person eine bedeutende Rolle spielen. In Österreich gibt es bislang keinen einheitlichen Umgang in Bezug auf die Aufklärung, Erhebung und Rückmeldung von Zusatzbefunden.

Methode

Im ersten Teil der Arbeit wurden ausgewählte Richtlinien und Empfehlungen anerkannter Expertengruppen in der Humangenetik zum Umgang mit Zusatzbefunden analysiert und verglichen. Gegenstand der Literaturrecherche und des ersten Teils der Arbeit war außerdem die Analyse von Studien zu den Haltungen von Humangenetik-Expertinnen und Experten sowie Patientinnen und Patienten zur Rückmeldung unterschiedlicher Zusatzbefunde. Es wurde daraufhin im zweiten Teil ein Vorschlag für eine einheitliche Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen mit einem Absatz zu Zusatzbefunden erstellt, welcher im Rahmen des 3. und 4. österreichischen Exomtreffens im Beisein von Vertreterinnen und Vertretern von vier österreichischen Humangenetik Instituten, diskutiert wurde.

Ergebnisse

Die Gegenüberstellung der Richtlinien und Empfehlungen ergab eindruckliche Unterschiede, besonders im Vorgehen der Erhebung von Zusatzbefunden. Die Empfehlungen zur Rückmeldung stimmten weitgehend überein.

Die Erhebungen zu den Präferenzen der Humangenetik-Expertinnen und Experten sowie von Patientinnen und Patienten zur Rückmeldung von Zusatzbefunden ergaben, dass vor allem die Rückmeldung von als krankheitsverursachend oder wahrscheinlich krankheitsverursachend eingestuften Genvarianten gefordert (66% - 100%) und die Rückmeldung von Varianten

unklarer Relevanz nicht gewünscht wird. Die in den Studien betrachteten Gene und deren Varianten sind Teil einer vom American College of Medical Genetics and Genomics erstellten Genliste welche 59 Gene beinhaltet.

Es konnte durch die Literaturrecherche die Wichtigkeit der ausführlichen Aufklärung über die Möglichkeit des Auftretens, die verschiedenen Arten sowie die Bedeutung von Zusatzbefunden in individuellen Beratungsgesprächen aufgezeigt werden. Ein Konsens für eine Einverständniserklärung für genetische Analysen der universitären Institute für Humangenetik in Österreich konnte gefunden werden.

Konklusion

Im weltweiten Vergleich der Empfehlungen im Umgang mit Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik sind deutliche Unterschiede festzustellen. Lokale Vorgehensweisen sollten angepasst an die jeweilige Gesetzeslage und die Einstellungen der Bevölkerungsgruppe erstellt werden. Für Europa gibt es zur Präferenz des Umgangs mit Zusatzbefunden im klinischen Setting zu wenige Daten.

Um eine österreichweite, einheitliche Umgangsweise mit Zusatzbefunden zu implementieren, welche die Patientinnen- und Patientenautonomie wahrt aber gleichzeitig das Potential von Zusatzbefunden nutzt, sind Standards und Empfehlungen notwendig, die sich am momentanen wissenschaftlichen Stand der internationalen Forschung orientieren.

Abstract

Introduction

In the case of clinical abnormalities of unknown aetiology but a suspicion of a genetic cause for the symptoms, a broad genetic investigation using next generation sequencing is increasingly used. In Whole Exome Sequencing or Whole Genome Sequencing, different filter methods are used to search for variants that are or could be related to the clinical abnormalities. Additional incidental findings are gene variants that are not related to the indication for the analysis and have different disease relevance. They are recorded in up to 6.63% of the analyses carried out. In contrast to additional findings in other areas of medicine, incidental findings in genetic diagnostics can also play an important role for relatives of the person examined. In Austria there is currently no standard uniform approach with regard to the consent, the collection and reporting of incidental findings.

Methods

In the first part of the work, selected guidelines and recommendations for dealing with additional findings from recognized expert groups in human genetics were analysed and compared. As a result, a proposal for a uniform declaration of consent form for genetic examinations with a paragraph on incidental findings was created, which was discussed at the 3rd and 4th Austrian Exome Meetings in the presence of representatives from four Austrian human genetics institutes. The subject of the second part of the literature search of the thesis was the analysis of studies on the attitudes of human genetic experts and patients on the reporting of various incidental findings.

Results

The comparison of the guidelines and recommendations showed striking differences, especially in the procedure of collecting incidental findings but the recommendations for feedback of incidental findings largely agreed.

The research studies on the preferences of human genetics experts and patients concerning the return of incidental findings demonstrated that the return of gene variants classified as disease-causing or likely disease causing is demanded (66%-100%) and the return of unclassified variants with unclear relevance is not wanted. The genes considered in the studies and their variants are part of a gene list, prepared by the American College of Medical Genetics and Genomics, which contains 59 genes.

The literature search showed the importance of detailed information about the possibilities, the different types and the impact of additional findings in individual consultations. A consensus for an informed consent form for genetic analyses of the university institutes for human genetics in Austria could be found.

Conclusion

In a global comparison of the recommendations for dealing with incidental findings in genetic diagnostics, clear differences can be seen. Local procedures should be adapted to the respective legal situation and the attitudes of the population. There is not enough data for Europe on the preferences for dealing with incidental findings in the clinical setting. In order to implement an Austria-wide uniform way of handling additional findings, that maintains patient autonomy but at the same time uses the potential of additional findings, standards and recommendations are necessary, that are based on the current scientific status of international research.

1. EINLEITUNG

Ein seit Jahren diskutiertes Thema in der Medizin, Wissenschaft und Forschung ist das Potential von Zusatzbefunden in der humangenetischen Diagnostik. (Krier, Kalia, Green, 2016) Bei genetischen Untersuchungen die über eine sehr gezielte Fragestellung, wie zum Beispiel das Vorhandensein einer bereits bekannten familiären Mutation, hinaus gehen, steigt mit zunehmendem Untersuchungsumfang auch die Wahrscheinlichkeit bei der Datenauswertung Zusatzbefunde zu erheben. Das betrifft die sehr lange etablierte Chromosomenanalyse, die Array-CGH Analyse und nun auch Sequenzanalysen wie Exom- oder Genom-Untersuchungen. International gibt es unterschiedliche Meinungen und Empfehlungen zur Erhebung und Mitteilung solcher „ungefragten Ergebnisse“, welche nicht in direktem Zusammenhang mit der diagnostischen Testung stehen. (Krier, Kalia, Green, 2016)

Da der Umgang mit solchen Befunden nicht als etabliert angesehen werden kann, besteht diesbezüglich Unsicherheit bei Humangenetikerinnen und Humangenetikern, was in der Folge auch die Auswahl und Strategie der Datenauswertung betrifft. (Durmaz, Durmaz, 2015, pp. 241-258; Schaaf, Zschocke, 2018) Welche Präferenzen betroffene Personen in Bezug auf die Mitteilung von zusätzlichen Befunde haben, und welche Überlegungen zum Umgang mit Zusatzbefunden, angestellt werden müssen um Richtlinien und Empfehlungen erstellen und um diese in das klinische Setting implementieren zu können, wird in dieser Arbeit besprochen.

In der Einleitung wird, nach einer Einleitung in die Thematik der Zusatzbefunde, die Gensequenzierung erklärt und vor allem die Genom- und Exomsequenzierung beschrieben. Zusatzbefunde können bei allen genetischen Untersuchungen auftreten. Je größer jedoch die Datenmenge der Untersuchung ist, desto wahrscheinlicher ist auch das Auffinden eines solchen Befundes. (Stawinski, Sachidanandam, Ploski, 2015, pp.19-37) Da die Exomdiagnostik in den meisten humangenetischen Instituten derzeit die „Standardmethode“ zur Abklärung unklarer genetischer Erkrankungen darstellt, bezieht sich diese Arbeit in erster Linie auf Zusatzbefunde, welche im Rahmen der Exomdiagnostik, vorkommen. Zusätzlich werden die Grundsätze der humangenetischen Beratung beschrieben sowie die rechtlichen Rahmenbedingungen von Einwilligungen zu genetischen Untersuchungen erläutert.

Die aktuell veröffentlichten Richtlinien und Empfehlungen von vier ausgewählten Fachgesellschaften wurden ausgewählt und werden im Hauptteil in Bezug auf die Aufklärung, die Erhebung und die Rückmeldung diskutiert und gegenübergestellt. Beziehen wird sich die Arbeit auf die Stellungnahmen der European Society of Human Genetics (ESHG), des American College of Medical Genetics (ACMG), der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), sowie der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (OeGH). Zusätzlich wird die Häufigkeit des Auftretens von Zusatzbefunden bei der Exomdiagnostik aufgezeigt und die derzeit veröffentlichten Studienergebnisse in Bezug auf die Wahrnehmung, Präferenz und Unsicherheiten von Humangenetik-Expertinnen und Experten sowie von Patientinnen und Patienten zur Rückmeldung von Zusatzbefunden beschrieben und verglichen.

Im letzten Teil werden die momentanen Einverständniserklärungen von vier österreichischen Humangenetikinstituten verglichen und anhand der vorhandenen internationalen Richtlinien und lokalen rechtlichen Vorgaben wird eine österreichweite Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen erstellt. Der Umgang mit Zusatzbefunden soll als qualitätssichernde Maßnahme diskutiert und so weit wie möglich vereinheitlicht werden.

1.1 Erklärung wesentlicher Begriffe

Genetische Varianten

Wenn in der Humangenetik von Varianten die Rede ist, handelt es sich um genetische Information, die von einer Vergleichs- oder Referenz-DNA abweicht. Varianten, können beeinflussen oder nicht beeinflussen wie der Körper sich entwickelt und funktioniert. Die meisten Varianten verursachen keine Erbkrankheit, sondern machen uns zu Individuen. Sie determinieren unter anderem die Augenfarbe, die Haarstruktur und ob jemand die Zunge einrollen kann oder nicht sowie viele weitere phänotypische Merkmale. (Murken et al., 2017) Eine Mutation dagegen ist eine Genvariante, welche zum Beispiel die Funktion von Proteinen beeinflusst und dadurch eine genetische Erkrankung verursacht. Eine Mutation kann unterschiedliche Erkrankungen zur Folge haben, manche sind schon bei der Geburt bestehend, andere werden erst spät diagnostiziert, weil sich die Erkrankung erst im Laufe des Lebens manifestiert. Es besteht auch die Möglichkeit, dass eine Mutation bei einer betroffenen Person nie zum Ausbruch der Erkrankung führt. (Schaaf, Zschocke, 2018) Andere Genvarianten können Anlageträgerschaften für eine rezessiv vererbte Erkrankung darstellen, Personen die, diese Genvariante tragen werden als „Carrier“ bezeichnet. Sind beide Elternteile Carrier für eine rezessive Erkrankung, besteht für ein Kind ein Risiko von 25%

von beiden Elternteilen die krankheitsverursachende Variante vererbt zu bekommen und zu erkranken. (zum Beispiel bei der Zystischen Fibrose). (Gallati et al., 2013) Andere Erbkrankheiten werden durch Neumutationen verursacht. Hierbei tritt eine Erkrankung das erste Mal bei einer betroffenen Person auf, ohne, dass die Eltern die Mutation in ihrem Genmaterial tragen.

Jeder Mensch kommt mit neuen Varianten auf die Welt, welche bei den Eltern nicht vorhanden waren. Die meisten dieser Genvarianten verursachen keine Erkrankung. Manche Mutationen können jedoch das Risiko, dass eine Krankheit auftritt beeinflussen oder Fehlbildungen, Lernstörungen und andere seltene und schwere genetische Erkrankungen auslösen. (Murken et al., 2017; Moog, Rieß, 2014) Das American College of Medical Genetics and Genomics erarbeitete die Klassifizierung von Varianten bei Genanalysen in fünf Kategorien: krankheitsverursachend, wahrscheinlich krankheitsverursachen, unklare Signifikanz, wahrscheinlich gutartig und gutartig. (Richards et al., 2015)

Die Gendiagnostik

Wenn der Verdacht auf eine genetische Erkrankung besteht, können zur Abklärung genetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Als Untersuchungsmaterial dient meist eine Blutprobe. Neben den älteren Diagnostikverfahren wie der Chromosomenanalyse bei welcher der gesamte Chromosomensatz auf numerische und strukturelle Veränderungen untersucht wird und Array-Analysen (z.B. Comparative Genome Hybridization (Array-CGH) Analyse), womit die Erbinformation auf kleinere Hinzugewinne und Verluste genetischen Materials untersucht werden kann, wird bei den meisten Fragestellungen die Gensequenzierung benötigt. Bei der Gensequenzierung werden ein oder mehrere Gene im Detail untersucht und es können die kleinsten genetischen Mutationen bis zu Fehlern in der Abfolge einzelner Basenpaare analysiert werden. Selbst wenn alle Gene gleichzeitig sequenziert werden (WES), wird in vielen Fällen nicht das gesamte genetische Material untersucht, sondern es werden Gen-Panels angewendet. Hierbei werden mehrere Gene analysiert, die mit einem bestimmten Krankheitsbild assoziiert sind, welches die vorliegenden Symptome erklären könnte. Es kann aber auch der gesamte Datensatz analysiert werden, wofür verschiedenste Suchstrategien angewendet werden können. Trotz dieser aufwendigen und detaillierten Diagnostik ist in vielen Fällen noch unklar, welche Genveränderung die Symptome oder die Erkrankung verursachen. (Schaaf, Zschocke, 2018, pp 189-211)

Zusatzbefunde

Mit dem Fortschritt der Wissenschaft und der Entwicklung immer höher hochauflösender Untersuchungsmethoden (Chromosomenanalyse, Array-Analyse, Exom- oder Genomsequenzierung) steigt nicht nur die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung seltener genetischer Erkrankungen, sondern auch die Möglichkeit für das Auftreten von Zusatzbefunden. Hierbei handelt es sich um unerwartete Befunde, welche in keinem Zusammenhang mit der eigentlichen Verdachtsdiagnose oder den vorhandenen Symptomen stehen. Sie werden in der Literatur als „secondary“, „incidental“, „additional“ oder „unsolicited findings“ bezeichnet. (Kalia et al., 2016)

Die Wichtigkeit des klar geregelten Umganges mit Zusatzbefunden ergibt sich daraus, dass das Auffinden von Zusatzbefunden eine große Bedeutung für die Gesundheit der untersuchten Person, sowie für deren familiäres Umfeld darstellen und auch Vorteile mit sich bringen kann. (Krier, Kalia, Green, 2016) Durch die frühe Diagnosesicherung eines erhöhten Risikos eine Erkrankung zu entwickeln, können sich daraus einerseits Empfehlungen für bestimmte Screeninguntersuchungen, Präventionen oder Chancen auf Therapien für die untersuchte Person sowie deren Familie ergeben. Dazu zählen zum Beispiel Mammographien bei Mutationen, welche zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen können, Koloskopien bei Mutationen, durch welche es zu einem erhöhten Darmkrebsrisiko kommen kann, sowie Herzultraschallkontrollen zur Überwachung bei Mutationen, welche strukturelle Veränderungen im Herzmuskel verursachen können. (Moog, Rieß, 2014)

Neben Vorteilen können Zusatzbefunde aber auch Nachteile oder möglicherweise negative Konsequenzen mit sich bringen. Genetische Veränderungen können beunruhigen, Ängste auslösen und große Sorgen bei den untersuchten Personen oder deren Eltern aufwerfen. Die Eltern könnten Schuldgefühle entwickeln, dass sie eine genetische Erkrankung an ihr Kind vererbt haben. Des Weiteren bergen Zusatzbefunde die Möglichkeit Konflikte innerhalb Familien zu verursachen, da eventuell nicht alle Familienmitglieder über zusätzliche familiär relevante Befunde, informiert werden möchten. (Cho, 2008)

Hervorzuheben ist, dass nicht alle Erkrankungen eine genetische Ursache haben, sondern eine große Anzahl anderer Faktoren für die Entstehung einer Krankheit verantwortlich sein können. Daher können auch Zusatzbefunde bei der Exomsequenzierung nicht alle Krankheiten vorhersagen, die bei der untersuchten Person auftreten können. (Gonzaga-Jauregui et al., 2012; Moog, Rieß, 2014; Demkow 2015; Ploski, 2015)

1.2 Anwendung der Exomsequenzierung

Im Jahr 2003 wurden im Rahmen des Humangenomprojektes (HGP), nach 13 Jahren Arbeit, eine erste inkomplette Version des menschlichen Genoms veröffentlicht. Im Mai 2006 wurde ein weiterer Meilenstein erreicht, als das Projekt mit der Veröffentlichung der Sequenz des letzten Chromosoms im Nature Magazin, erfolgreich abgeschlossen wurde. (Human Genome Sequencing Consortium, 2004; Hood, Rowen, 2013)

Bei der Exomsequenzierung, auch als Gesamtgenomsequenzierung (WES) bezeichnet, werden die für Proteine-kodierenden Regionen der Gene im gesamten Genom, dem Exom, sequenziert, daher die Sequenz der Gene aufgeschlüsselt. Das Ziel dieser Untersuchung besteht darin, Genvarianten zu identifizieren, welche in Zusammenhang mit der Indikation für die Untersuchung stehen. (Schaaf, Zschocke, 2018, pp. 198-211)

Vor der Implementierung der Exomsequenzierung in der klinischen Diagnostik, fokussierten sich genetische Untersuchungen vor allem auf einzelne Gene oder mehrere Gene unter Anwendung von Genpanels. Varianten in diesen Genen sind mit bekannten Syndromen oder Erkrankungen assoziiert. Diese Vorgehensweise führt nicht in allen Fällen zu einer Diagnose, weshalb die umfangreiche Exomuntersuchung vermehrt angewandt wird. Mit dieser Methode ist es möglich Varianten in Genen, welche bereits einen wissenschaftlich bestätigten Krankheitswert haben, zu finden, oder auch neue Genvarianten mittels des Vergleiches von Exomen von Patientinnen und Patienten mit ähnlichen Symptomen zu identifizieren. (Rauch et al., 2006)

Es gibt viele Faktoren, welche die zusätzliche Anwendung der Exomsequenzierung gegenüber der alleinigen Einzelgenanalyse oder Anwendung von Genpanels in unklaren oder ungelösten Fällen, überlegen machen. Dazu zählen zum Beispiel die Möglichkeit Gene zu analysieren, welche aufgrund einer atypischen klinischen Präsentation nicht getestet werden würden oder das Potential klinische Fälle einzuordnen, in welchen zusätzliche Mutationen in anderen Genen zu einem atypischen Phänotyp, führen. (Raffan et al., 2011)

In einer im September 2009 veröffentlichten Studie wurde ein Proof-of-Concept-Experiment vorgestellt, welches feststellen sollte, ob es möglich ist, krankheitsverursachende genetische Varianten mithilfe der Exomsequenzierung zu identifizieren. Es wurden die Exomdaten von vier Personen mit Freeman-Sheldon-Syndrom (FSS) (Online Mendelian Inheritance in Man Datenbank - OMIM 193700) (McKusick, Bocchini, 2019), einer seltenen autosomal-dominant vererbten Erkrankung, die durch eine Mutation im Gen *MYH3* verursacht wird, sequenziert. Zusätzlich wurden die Daten mit acht HapMap Individuen verglichen um häufige,

gemeinsame Varianten zu entfernen und das kausale Gen für FSS zu finden. Dadurch konnten die Autoren Mutationen im Gen *MYH3* als Krankheitsursache identifizieren. Diese Untersuchung bestätigte, dass die Exomsequenzierung zur Ermittlung kausaler krankheitsverursachender Varianten für Erkrankungen geeignet ist. (Ng et al., 2009)

Einer anderen Forschungsgruppe gelang mittels Exomsequenzierung die molekulargenetische Diagnose bei klinisch vermutetem Bartter-Syndrom bei einem türkischen Patienten. Das Bartter-Syndrom beruht auf einem seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Defekt der tubulären Transportproteine im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife in der Niere, der zu einem mit Salzverlust-Syndrom führt. Die Analyse der Exom-Daten ergab eine unerwartete ursächlich rezessive Mutation im Gen *SLC26A3*, welches mit der kongenitalen Chlorid-Diarrhoe (CCD) assoziiert ist. Diese molekulare Diagnose einer CCD wurde vom überweisenden Arzt klinisch bestätigt. Dieser Fall lieferte einen weiteren Proof-of-Concept für die erfolgreiche klinische Verwendung der Exomsequenzierung in der differentialdiagnostischen Abklärung von Patientinnen und Patienten mit nicht-diagnostizierten genetischen Erkrankungen. (Choi et al., 2009)

Diese und weitere Ergebnisse zeigten, dass die Exomsequenzierung das Potential hat krankheitsrelevante Genveränderungen in komplexen Erbkrankheiten zu ermitteln, dies war davor oftmals durch die limitierte Diagnostik noch nicht möglich. (Krier, Kalia, Green, 2016)
Die Sicherung einer molekulargenetischen Ursache für eine Erkrankung kann anschließend bei der Auswahl einer geeigneten Behandlung von großer Bedeutung sein. (Ploski, 2015)

1.3 Grundsätze der humangenetischen Beratung

Durch den enormen Zuwachs an diagnostischen Möglichkeiten und Wissen wird die genetische Beratung immer komplexer. Beratende Ärztinnen und Ärzte müssen mit der Bedeutung von genetischen Veränderungen für die Diagnosestellung, der Auswirkung des Befundes auf Familienangehörige und für die Familienplanung sowie mit möglichen Vorsorgen und Behandlungsansätzen vertraut sein und diese den Patientinnen und Patienten vermitteln.

Zu den wichtigsten Aufgabenbereichen des Faches Humangenetik zählt neben der Diagnosestellung genetischer, oft seltener, Erkrankungen durch ausführliche Anamnesegespräche, die klinische Untersuchung, diagnostische Laboruntersuchungen, die Betreuung betroffener Patientinnen und Patienten und genetische Grundlagenforschung vor

allem auch die genetische Beratung und Aufklärung der Patientinnen und Patienten. Fragen die beantwortet werden müssen betreffen unter anderem die Hintergründe und Perspektiven bei genetischen Erkrankungen, das Erkrankungsrisiko bei Dispositionen in der Familie, sowie die Risikoeinschätzung für vererbare Krankheiten für weitere Familienangehörige oder Nachkommen. (Moog, Rieß, 2014; Murken et al., 2017; Schaaf, Zschocke, 2018, pp.143-149) Nach §69 Absatz 1 des Gentechnikgesetzes *„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“*, also auch eine Einverständniserklärung unterschrieben wurde. Das trifft auch auf pränatale Untersuchungen zu, wobei die Aufklärung und Zustimmung einer schwangeren Patientin auch die möglichen Risiken des vorgesehenen diagnostischen Eingriffs, umfassen muss. Für mündige Minderjährige gilt, nach §173 des ABGB, dass sie Einverständniserklärungen für genetische Untersuchungen selbst unterzeichnen dürfen. Für unmündige Personen übernimmt dies ein Erziehungsberechtigter und nach §1034 ABGB für Personen, denen eine Erwachsenenvertreterin oder ein Erwachsenenvertreter bestellt ist, deren oder dessen Aufgabenbereich die Einwilligung zu genetischen Analysen beinhaltet, die Vertreterin oder der Vertreter.

Da es in der humangenetischen Beratung oft um seltene Erkrankungen geht, ist es von Wichtigkeit, sich als Ärztin oder Arzt ausreichend Zeit zu nehmen, den Ratsuchenden die Fragen verständlich und umfassend zu beantworten und Information in angemessener Art zu vermitteln. Strategien dafür können sein, nach Möglichkeit einfache Begriffe zu verwenden oder Vergleiche mit bekannten Erkrankungen zu schaffen. (Schaaf, Zschocke, 2018, pp.149-157)

Nach §69 Absatz 4 GTG muss die Beratung nach der Durchführung der Untersuchung zudem die *„sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen, sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen“* umfassen. Absatz 6 desselben Paragraphen des GTG enthält einen weiteren wichtigen Teil der genetischen Beratung und zwar die Erstellung eines individuellen Beratungsbriefes an die Ratsuchende oder den Ratsuchenden, in welchem die wichtigsten Inhalte des Beratungsgesprächs in verständlicher Art zusammengefasst sind. (Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch (ABGB), 2020)

Auf die Einbeziehung von Verwandten bezieht sich §70 GTG und beschreibt, dass die untersuchende Ärztin oder der untersuchende Arzt den Patientinnen und Patienten empfehlen muss, Verwandte miteinzubeziehen, daher auch zu genetischen Untersuchungen und Beratungen raten sollte, wenn *„zur Beurteilung der genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten erforderlich ist oder wenn anzunehmen ist, dass für verwandte Personen eine ernste Gefahr einer Erkrankung besteht“*. (Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch (ABGB), 2020)

Zusammenfassend müssen die Möglichkeiten und Auswirkungen einer Untersuchung vor jeder diagnostischen Maßnahme mit den Patientinnen und Patienten in einer individuellen Beratung besprochen werden, die Person muss der Analyse ausdrücklich und schriftlich zustimmen und die Aufklärung muss von der betreuenden Ärztin oder dem betreuenden Arzt dokumentiert werden. (Schaaf, Zschocke, 2018, pp.139-157)

1.4 Einwilligung und Untersuchungsergebnisse

Sobald eine Person eine Ärztin oder einen Arzt aufsucht, ein Beratungsgespräch stattfindet, sowie Untersuchungen oder Therapien stattfinden, gehen beide Parteien damit einen Behandlungsvertrag ein. Eine medizinische Behandlung stellt nach § 252 ABGB Absatz a) *„eine von einer Ärztin/ einem Arzt oder auf seine Anordnung hin durchgeführte diagnostische, therapeutische, rehabilitative, krankheitsvorbeugende oder geburtshilfliche Maßnahme an einer volljährigen Person“* dar, daher gilt dies auch für die genetische Diagnostik. Um einen Vertrag eingehen zu können, muss die zu untersuchende Person geschäftsfähig sein, was nach §865 Absatz 1 ABGB bedeutet, dass sich die Patientin oder der Patient *„durch eigenes Handeln rechtsgeschäftlich zu berechtigen und zu verpflichten vermag“*. Dies setzt voraus, dass die Person entscheidungsfähig ist. Die Entscheidungsfähigkeit wird bei Volljährigen vermutet und die Einwilligung in den Behandlungsvertrag muss nach §869 ABGB *„frei, ernstlich, bestimmt und verständlich erklärt werden“*. Das bedeutet einwilligungsfähig ist generell jede Person, die die Art, die Bedeutung sowie die Tragweite und Risiken einer ärztlichen Maßnahme begreifen kann und ihr Einverständnis geben kann. Dies umfasst eine ersichtliche Verstandsreife, die Patientin oder der Patient muss die übermittelten Informationen der Ärztin oder des Arztes verstehen, Vorteile und Risiken abwägen können, sowie ihren/ seinen eigenen Willen kommunizieren können. Nach §173 Absatz 1 ABGB kann das entscheidungsfähige, daher „mündige“ minderjährige Kind, in einem Alter zwischen 14 und 18 Jahren die *„Einwilligung in medizinische Behandlungen nur selbst erteilen, mangelt es an der notwendigen*

Entscheidungsfähigkeit bedarf es der Zustimmung der gesetzlichen Vertreter“. Der § 253 Absatz b) ABGB erklärt abschließend noch, dass eine Behandlung an einer volljährigen Person, welche, durch Demenz, Psychosen oder andere Gegebenheiten nicht entscheidungsfähig ist, die Zustimmung der Vertreterin oder des Vertreters, bedarf. Allerdings sollten der Grund und die Bedeutung des medizinischen Eingriffs, der zu untersuchenden Person trotz Entscheidungsunfähigkeit, erklärt werden, soweit dies möglich und zum Wohl der Patientin oder des Patienten ist. (Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch (ABGB), 2020)

Im Abschnitt zu den Untersuchungsergebnissen bei genetischen Analysen werden auch Zusatzbefunde erwähnt. Nach §71 Absatz 4 GTG ist *„der untersuchten Person über deren Verlangen Einsicht in alle Daten zu gewähren“* und im darauffolgenden Punkt, wird erklärt, dass *„unerwartete Ergebnisse mitzuteilen sind, welche von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen ausdrücklich gefragt wurde“*. Wenn die Patientin oder der Patient nicht nach der Rückmeldung solcher zusätzlichen Befunde gefragt hat, *„ist diese Mitteilung so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt, in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben“*. Unter Grenzfälle für die Befundmitteilung können in der genetischen Diagnostik Zusatzbefunde ohne unmittelbare klinische Bedeutung, zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankungen sowie genetische Eigenschaften wie der Überträgerstatus für eine Erkrankung, verstanden werden. Abschließend sollte den Patientinnen und Patienten immer erklärt werden, dass selbst wenn eine Einwilligung erfolgt ist, die ratsuchende Person immer davon zurücktreten darf, die Ergebnisse der Diagnostik zu erfahren. (Gentechnikgesetz (GTG), 2020)

1.5 Genetische Untersuchungsmethoden

Genetische Testverfahren kommen für unterschiedliche Fragestellungen zur Anwendung. Neben dem Nachweis einer genetischen Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft dafür, wird die genetische Untersuchungsmethoden auch für Neugeborenen-Screening, pränatale Untersuchungen, Post – Mortem Analysen, Pharmakogenomik, Forensische Testungen, Abstammungsgutachten und Ahnenforschung sowie für die medizinische Forschung genutzt. Zusätzlich zu Untersuchungen wie der Chromosomenanalyse, der Fluoreszenz in situ-Hybridisierung sowie unterschiedlichen Array-Technologien ist zur molekulargenetischen Diagnosestellung immer öfter die Genanalyse mittels Hoch-Durchsatz-Sequenzierungsverfahren in Verwendung (Murken et al., 2017). Deshalb wird in dieser Arbeit der Fokus auf genetische Diagnostik zum Nachweis einer zugrunde liegenden genetischen

Erkrankung mittels Exom-Sequenzierung und dabei möglicherweise generierten Zusatzbefunden gelegt.

Genanalyse

Sanger Sequenzierung

Die DNA-Sequenzierung ist eine Methode zur Analyse der Aufeinanderfolge der Nukleotide der DNA. Frederick Sanger entwickelte im Jahre 1975 die Sequenzierung mittels Kettenabbruchmethode. (Watson, Crick, 1953) Die zu sequenzierende DNA wird mit der Polymerase Kettenreaktion (PCR – polymerase chain reaction) vervielfältigt bis etwa eine Million Kopien des DNA-Stranges vorliegen. Durch Denaturierung wird die Wasserstoffbrückenbindung des Doppelstranges getrennt und ein Primer wird am 5'Ende an den Einzelstrang gebunden.

Die mit dem Primer markierten Stränge, werden zusammen mit weiteren Nukleotiden und dem Enzym Polymerase in vier Reagenzgläser aufgeteilt. In jedes der Gläser werden modifizierte mit Fluoreszenzfarbstoff- markierte Nukleotide, Dideoxynukleotide, hinzugegeben, entweder ddATP, ddTTP, ddGTP oder ddCTP. Bei diesen Nukleotiden fehlt, im Gegensatz zu normalen Nukleotiden, die Hydroxy- Gruppe. Baut die Polymerase, nachdem sie komplementäre Nukleotide anlagert, eine modifizierte Base ein, kann kein weiteres Nukleotid mehr daran binden und die Kette bricht an dieser Stelle ab. Der Einbau der komplementären Basen erfolgt immer an anderen Stellen und somit entstehen unterschiedlich lange Sequenzen, wobei an den 3'- Enden immer andere Nukleotide stehen. Die unterschiedlich langen Stränge werden auf einem Elektrophorese-Gel aufgetragen und wandern je nach Größe vom negativen Pol zum positiven Pol unterschiedlich weit. Die kleineren Stränge wandern schneller und somit können Fragmente, welche sich lediglich um ein Basenpaar unterscheiden, aufgetrennt und die Nukleotid-Sequenz bestimmt werden. Die Synthesestränge werden von Laserstrahlen angeregt und die Signale der fluoreszenzmarkierten Basen werden registriert und von Computern übersetzt. Die fertige Sequenz besteht nun aus den komplementären Basen zur gesuchten DNA-Sequenz. Aufgrund ihrer Genauigkeit ist die Sanger Sequenzierung heutzutage für die gezielte Untersuchung von festgelegten kleinen genetischen Bereichen immer noch in Verwendung. (Ploski, 2015, pp. 2-18; Murken et al., 2017)

Next Generation Sequencing

Next Generation Sequencing ist eine verbesserte Technologie zur DNA Sequenzierung, sie erlaubt im Gegensatz zur Sanger Sequenzierung höhere Geschwindigkeiten. Die Hochdurchsatzsequenzierung ermöglicht es, Millionen bis Milliarden von Sequenzen gleichzeitig zu bearbeiten. (Ploski, 2015, pp. 2-18; Murken et al., 2017)

Das Grundprinzip der Next Generation Sequenzierungsmethoden basiert darauf, dass viele kurze DNA-Fragmente ermittelt werden, welche durch Computersysteme aufgrund von überlappenden Sequenzen zusammengebaut werden. Die Fragmente werden mithilfe von Enzymen erzeugt, an diese Abschnitte werden im nächsten Schritt spezifische Adapter-Oligonukleotide gebunden und so eine „DNA-Bibliothek“ erstellt. Die DNA-Fragmente werden anschließend vervielfältigt und es werden Cluster identischer DNA generiert. Durch diese Aufteilung können sehr viele Sequenzierungen parallel ablaufen und die Basensequenz mit einer ausreichenden Coverage, das bedeutet mit mehreren Reads (komplementäre Basensequenzen zum DNA-Fragment) aufgeschlüsselt werden. So wird die komplette Sequenz entweder eines gesamten Genoms (WGS), der Exonabschnitte (WES) oder etwa einer Gruppe verschiedener Gene oder Genabschnitte (Gen Panel) ermittelt. (Murken et al., 2017; Schaaf, Zschocke, 2018, pp. 189-198)

Exomsequenzierung

Mithilfe der Exomdiagnostik wird nicht jedes Gen einzeln auf eine Mutation untersucht, sondern man hat die Möglichkeit fast alle 20.000 Gene auf Veränderungen zu untersuchen. In den Exons finden sich die Genveränderungen, welche krankheitsverursachend sein können, weshalb die Exomuntersuchung genau diese Teile des Genmaterials überprüft und mit weniger Zeitaufwand die fast gleiche Information erlangt, wie die Analyse des gesamten Genoms. (Ng at al., 2009)

Die Indikation für eine Exomsequenzierung besteht auch bei dem Verdacht, dass die Auffälligkeiten bei einer Patientin oder einem Patienten von einem oder mehreren möglichen Genveränderungen ausgelöst werden könnten und die Kosten zu groß wären um jedes in Frage kommende Gen einzeln zu testen. (Schaaf, Zschocke, 2018, pp.139-41, 189-198)

1.6 Forschungsfragen und Ziele

Der Umgang mit Zusatzbefunden führt im klinischen Alltag zu Unsicherheiten, vor allem in der Hinsicht, wie über diese Untersuchungsergebnisse aufgeklärt und welche Art von Zusatzbefunden mitgeteilt werden sollten. Bisher wird österreichweit bei

Exomuntersuchungen, bezüglich des Prozesses der Einwilligung und Mitteilung von Zusatzbefunden, noch nicht einheitlich vorgegangen.

Die Hauptforschungsfragen dieser Arbeit, sind:

- Welche rechtlichen Grundlagen der Humangenetischen Beratung und der Einwilligung in genetische Untersuchungen sind in Zusammenhang mit Zusatzbefunden relevant?
- Welche Richtlinien beziehungsweise Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften gibt es zu Zusatzbefunden derzeit?
- Wie häufig treten Zusatzbefunde auf?
- Wie könnte man, nach der Gegenüberstellung der Empfehlungen der Fachgesellschaften, sowie nach der Betrachtung und Erforschung der Hauptforschungsfragen, Präferenzen und Bedenken der betroffenen Personen, diese Richtlinien in Bezug auf die Aufklärung sowie Rückmeldung in der klinischen Anwendung der Exomdiagnostik umsetzen?

Das Ziel ist es, nach den österreichischen Exomtreffen 2019, eine österreichweite Einverständniserklärung für genetische Diagnostik mit einem eigenen Abschnitt für Zusatzbefunde zu erstellen. Durch die gemeinsame Ausarbeitung einer Einverständniserklärung soll ein einheitlicher Umgang mit Zusatzbefunden in Österreich angestrebt werden.

2. METHODE UND MATERIAL

Diese Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Der erste Teil ist eine Literaturrecherche sowie die Gegenüberstellung der derzeit vorhandenen internationalen, relevanten Richtlinien und Erhebung der Präferenzen zur Rückmeldung von Expertinnen und Experten sowie Patientinnen und Patienten. Den zweiten Teil stellt die Erstellung einer einheitlichen Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen in Österreich, mit einem Abschnitt für Zusatzbefunde, dar. In diesem Abschnitt „Methode und Material“ wird auf das Vorgehen zur Erarbeitung beider Teile eingegangen.

2.1.1 Literaturrecherche

Eine Literaturrecherche wurde durchgeführt um die derzeit vorhandenen international verfügbaren relevanten Richtlinien und Empfehlungen sowie eine Übersicht zum derzeitigen Umgang mit Zusatzbefunden in der klinischen Anwendung der Exomdiagnostik zu erhalten. Es wurden die relevanten Teilbereiche im Zusammenhang mit Zusatzbefunden identifiziert: die Aufklärung, die Erhebung, das Vorkommen und die Kategorisierung sowie die Rückmeldung von Zusatzbefunden. Die systematische Übersichtsarbeit ist durch die vergleichende Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur charakterisiert und bietet die evidenzstärkste Möglichkeit um die aufgestellten Forschungsfragen zu beantworten. Die Durchführung dieser Literaturarbeit soll neben der Darstellung des momentanen Wissensstandes und dem Aufzeigen von Forschungslücken, auch der Auflistung von möglichen Ansätzen zur Lösung des unsicheren Umganges mit Zusatzbefunden, dienen.

2.1.2 Allgemeine Suchstrategie

Für die adäquate Beantwortung der Forschungsfrage wurden zunächst die relevantesten Arbeitsgruppen und Gesellschaften in der medizinischen Genetik identifiziert. Im nächsten Schritt wurden die relevanten Teilbereiche im Zusammenhang mit Zusatzbefunden, welche die größte Unsicherheit darstellen, identifiziert und in der medizinischen Literaturdatenbank PubMed eine Literaturrecherche im Zeitraum von September 2018 bis Juli 2019 durchgeführt. Durch eine ausführliche Handrecherche von relevanten Referenzlisten wurden weitere geeignete Studien erhoben. Währenddessen fand die Ausarbeitung eines ersten Konzeptes und die Erstellung des Inhaltsverzeichnisses dieser Arbeit, statt.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Literaturrecherche wurden Studien und Artikel eingeschlossen, welche (1) einer Richtlinie oder Empfehlung der ausgewählten Arbeitsgruppen und Gesellschaften entsprachen, (2) Bezug auf Zusatzbefunde und die Schlüsselwörter in Zusammenhang mit Exomuntersuchungen nahmen, und (3) welche vom Umgang mit Zusatzbefunden im klinischen Setting handelten. Jedoch wurden Studien aus der Übersichtsarbeit ausgeschlossen, welche (1) sich auf eine andere medizinische Diagnostik als Exom- oder Gesamtgenomuntersuchungen beziehungsweise (2) auf ein Forschungssetting anstatt der klinischen Anwendung bezogen sowie (3) in Volltext-Version nicht zum Download oder Lesen verfügbar waren.

2.1.4 Suchstrategie

Die Schlüsselwörter für die Literatursuche ergaben sich aus den Inhalten der Forschungsfragen. Da der größte Anteil der Studien in englischer Sprache verfasst ist, wurde die Suche mit englischen Schlüsselwörtern durchgeführt. Verwendet wurden die Wörter „incidental findings“, „secondary findings“, „recommendations“, „exome sequencing“, „informed consent“ und „return of results“. Um den relevanten Suchbereich möglichst umfangreich abdecken zu können, wurden bei jeder Suche die beiden Begriffe „incidental findings“ und „secondary findings“ mit einem weiteren Suchbegriff des Interesses kombiniert um alle Studien welche sich auf Zusatzbefunde beziehen zu finden, da im Englischen vor allem diese beiden Begriffe für den deutschen Ausdruck verwendet werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick, der für die Literaturrecherche eingesetzten Kombination aus verwendeten Schlüsselwörtern.

Tabelle 1: Schlüsselwörter der Suchstrategie und Treffer

Durchsuchte Datenbank	Suchstrategie Advanced Search Builder	Treffer (Filter: free full text)
PubMed	„incidental findings“ OR „secondary findings“ AND „recommendations“	683
	„incidental findings“ OR „secondary findings“ AND „exome sequencing“	992
	„incidental findings“ OR „secondary findings“ AND „informed consent“	321
	„incidental findings“ OR „secondary findings“ AND „return of results“	153
Total		2149

2.1.5 Selektion relevanter Studien

Der erste Schritt war die Anwendung der Schlüsselwörter in PubMed. Daraufhin wurde der Filter „Free Full Text“ verwendet, damit nur Studien und Texte angezeigt wurden, für welche eine Volltext-Version zum Downloaden oder Lesen verfügbar war. Der nächste Schritt war die zusätzliche Verwendung von MeSH Major Topic Headings um die Suche nach geeigneten Studien und Artikeln weiter auf den gewünschten Hauptbegriff zu fokussieren. Für die Suche nach den Richtlinien, wurde mit der MeSH-Strategie nach „recommendations“ gesucht, für Studien zur Häufigkeit von Zusatzbefunden wurde mit „exome sequencing“ im Titel gesucht, zur Einverständniserklärung und Aufklärung mit „informed consent“. Zur Auswahl von Studien zum Thema Befundrückmeldung wurde kein zusätzlicher MeSH Begriff verwendet. Anschließend erfolgte der Ausschluss von Studien und Artikeln, welche nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Die Selektion relevanter Studien wurde mittels Titel- und Abstract-Screenings durchgeführt. Daraufhin wurden die verbliebenen Artikel erneut nach Inhalt des Abstracts und der Volltexte untersucht, um so die Aufnahme von Volltexten in die Endevaluation zu ermöglichen.

2.2.1 Erstellung einer einheitlichen österreichischen Einverständniserklärung

Zusätzlich zur Literaturrecherche ist das Ziel dieser Arbeit, das Erstellen einer einheitlichen Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen in Österreich, welche einen neu verfassten Abschnitt zu Zusatzbefunden enthält.

Hierfür stellte der erste Schritt, das Auffinden aller Einverständniserklärungen der vier universitären Humangenetikinstitute in Österreich, des Diagnostik & Forschungsinstitutes für Humangenetik in Graz, des Institutes für Medizinische Genetik in Wien, des Institutes für Humangenetik in Innsbruck sowie der Division für Klinische Genetik in Salzburg, dar. Anschließend wurden die momentan verwendeten Einverständniserklärungen analysiert und unter Berücksichtigung des Vorgehens bei genetischen Untersuchungen in Österreich eine einheitliche Einverständniserklärung entworfen. Das erworbene Hintergrundwissen der veröffentlichten Richtlinien und Gesetze wurde angewandt und der Abschnitt über die Möglichkeit des Auftretens und den Wunsch zur Mitteilung von Zusatzbefunden wurde konzipiert. Auf die genaue Vorgehensweise und die Überlegungen zur Erstellung der Einverständniserklärung und das Ergebnis wird im Resultate Abschnitt der Arbeit eingegangen.

3. ERGEBNISSE

3.1.1 Überblick der Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten mithilfe der verwendeten Schlüsselwörter 2149 Studien und Artikel erhoben werden. Nach der Fokussierung auf die Schlüsselwörter unter der Verwendung von MeSH Major Topic Headings und dem Screening anhand von Titel, Abstract und Volltext, wurden 2111 Studien und Artikel ausgeschlossen und 38 Texte aus der Literaturrecherche ausgewählt. Zusätzlich wurden relevante Texte aus Referenzlisten der ausgewählten Studien miteingeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Literaturrecherche ist in Abbildung 1 zu sehen. Anschließend wurden die Texte der ausgewählten Ergebnisbereiche verwendet, um jeweils den momentanen Wissensstand und Umgang mit Zusatzbefunden in der klinischen Anwendung darzustellen.

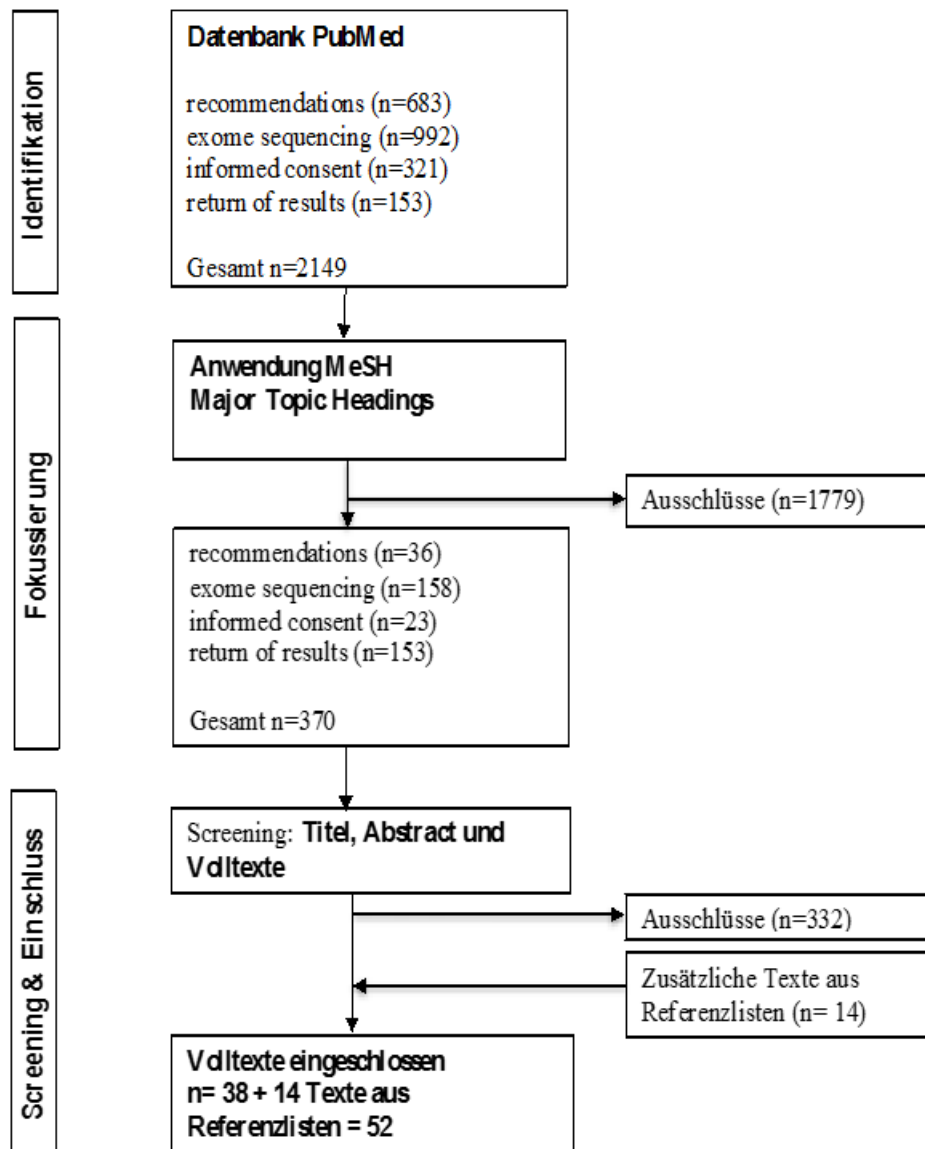


Abbildung 1: Flussdiagramm der Literaturrecherche

3.1.2 Gegenüberstellung der Richtlinien

Für die Gegenüberstellung der bestehenden Richtlinien zum Umgang mit Zusatzbefunden im Rahmen von Next Generation Sequencing Untersuchungen wurden die vorhandenen Richtlinien der großen Fachgesellschaften analysiert und verglichen. Ausgewählt wurden die Stellungnahmen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Green et al., 2013; Kalia et al., 2016), der European Society of Human Genetics (ESHG) (Van El et al., 2013; Mathijs G. et al., 2016) und die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (DGfH, 2013) sowie der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) (Rudnik-Schöneborn et al., 2017). Die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, welche am 28. Mai 2013 veröffentlicht wurde (DGfH, 2013), ist mit der der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik aus dem Jahr 2017, fast gänzlich ident. Das liegt daran, dass die Stellungnahme der DGfH als Vorlage für die österreichische Version diente und an die gesetzlichen Vorgaben in Österreich angepasst wurde. Aus diesem Grund werden in der Gegenüberstellung nur die Richtlinien der ÖGH (Rudnik-Schöneborn, 2017) beschrieben.

3.1.2.1 Aufklärung über Zusatzbefunde

Die Patientinnen- und Patientenaufklärung nimmt einen wichtigen Stellenwert, die diagnostischen sowie die therapeutischen Maßnahmen betreffend, ein. Der entsprechenden ärztlichen Aufklärung wird deshalb auch in allen herangezogenen Richtlinien eine wichtige Rolle zuteil.

Laut der Stellungnahme der ÖGH und dem Gentechnikgesetz (GTG), welches im Behandlungskontext Anwendung findet, muss es Bestandteil der Aufklärung und Einverständniserklärung sein, ob und inwieweit die Mitteilung von Zusatzbefunden gewünscht wird. Die Aufklärung bei genetischen Analysen soll durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Humangenetik oder für das Indikationsgebiet zuständige Fachärztin oder zuständigen Facharzt im Rahmen einer genetischen Beratung durchgeführt werden. Da nicht über alle denkbaren Einzelbefunde aufgeklärt werden kann, sollte unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation der zu untersuchenden Person mit dieser gemeinsam festgelegt werden welche Befunde mitgeteilt werden sollen. Da sich aus Zusatzbefunden nicht nur für die Patientin oder den Patienten medizinische Konsequenzen ergeben können, wird eine familienzentrierte Aufklärung empfohlen. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Die ESHG beschreibt in ihren Richtlinien ebenfalls, dass ohne eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten keine diagnostische Testung durchgeführt werden sollte. Es

sollte für die untersuchte Person klar ersichtlich sein wozu sie ihre Zustimmung gibt. Falls sich die zu untersuchende Person gegen eine Rückmeldung von Zusatzbefunden entschieden hat, wird erklärt, dass das Recht auf Nichtwissen nicht automatisch die Verantwortung der Ärztin oder des Arztes aufhebt, wenn durch einen Zusatzbefund, die Gesundheit der Patientin oder des Patienten sowie von Angehörigen in Gefahr ist. Die Patientinnen und Patienten sollten darüber Bescheid wissen, welche Auswirkungen eine Erhebung von Zusatzbefunden nicht nur für sie selbst, sondern auch für Familienangehörige hat, und, dass Diagnosen eventuell erst mithilfe von länger andauernder Forschung und weiteren diagnostischen Eingriffen gestellt werden können. Die ESHG empfiehlt zusätzlich Informationsblätter oder Online Information bereitzustellen. (Van El et al., 2013)

Die Arbeitsgruppe des ACMG hat sich in ihrer ersten Version der Richtlinien bezüglich Zusatzbefunden in der Gendiagnostik aus dem selben Jahr gegen die Möglichkeit ausgesprochen den zu untersuchenden Personen die Möglichkeit zu geben Präferenzen anzugeben, ob und inwieweit sie die in den Empfehlungen enthaltenen Befunde einer so genannten „Minimum-Genliste“ (Liste ausgewählter Gene in Zusammenhang mit therapierbaren Erkrankungen oder Erkrankungen für welche Vorsorgen möglich sind)¹, erhalten wollen oder nicht. (Green et al., 2013) In ihrer zweiten Version der Richtlinien, drei Jahre später, hat die ACMG die Möglichkeit einer Zustimmungsverweigerung für das Erhalten von Zusatzbefunden eingeführt. Dies wurde ermöglicht, da sich bei einer Umfrage 80% der ACMG Mitglieder dafür eingesetzt haben eine Möglichkeit der Ablehnung solcher Befunde zu implementieren, solange die Patientinnen und Patienten im Vorfeld ausreichend aufgeklärt wurden. Es wird empfohlen die Untersuchungsperson nicht nur über die Möglichkeit von Zusatzbefunden, sondern auch über die Häufigkeit und die unterschiedlichen Arten von Zusatzbefunden aufzuklären. Weiters sollte darüber aufgeklärt werden, welche dieser Befunde im Anschluss an die Diagnostik und Erhebung mitgeteilt werden und wie eine eventuelle Re-Kontaktierung bei neuen Erkenntnissen geregelt wird. (Kalia et al., 2016)

3.1.2.2 Erhebung von Zusatzbefunden im Behandlungskontext

Bei der Erhebung von Zusatzbefunden zeigt sich die größte Diskrepanz der betrachteten Richtlinien. Die Stellungnahme der ÖGH (Rudnik-Schöneborn, 2017) weist auf das Gentechnikgesetz (GTG) hin. Darin ist verankert, dass der untersuchten Person unerwartete Ergebnisse der Diagnostik, *„welche von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach*

¹ Die Zusatzbefunde der ACMG Genvariantenliste werden später in dieser Arbeit als relevante Zusatzbefunde bezeichnet.

denen ausdrücklich gefragt wurde“, mitzuteilen sind. Grundlage der Erhebung stellt immer die Einwilligung der Patientinnen und Patienten dar. Zusätzlich müssen die Datensicherheit, das Recht auf Nichtwissen, sowie der Schutz nicht- einwilligungsfähiger Personen schon bei der Erhebung von Befunden berücksichtigt werden. Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt ist nicht befugt, nach dem Ende der Testungen, der Behandlungen, sowie der Befundübermittlung, weitere Befunde zu erheben, außer es wurde ausdrücklich vereinbart.

Nach Ansicht der ÖGH soll bei diagnostischer Gleichwertigkeit zweier Methoden immer die Testung mit der kleinstmöglichen Chance für das Auftreten von Zusatzbefunden gewählt werden. Demnach sollen je nach Fragestellung bestimmte Genpanels analysiert werden und genomweite Sequenzierungen bedürfen einer Beschränkung der Analyse auf die relevanten Abschnitte sowie einer Ausblendung nicht relevanter Abschnitte, um möglichst wenige Zusatzbefunde zu erhalten.

In der klinischen Anwendung sollte laut Empfehlungen der ESHG, wie es auch in der Richtlinie der ÖGH verankert ist, eine gezielte genetische Analyse einer Gesamtgenomuntersuchung vorgezogen werden, um Zusatzbefunde und zufällige, nicht interpretierbare Befunde zu vermeiden. Außerdem sollten Filter angewandt werden, um die Analyse bei umfangreicher Sequenzierung auf spezielle Gene einzuschränken. Diese Filter tragen auch dazu bei, genetische Varianten mit wenig oder keinem klinischen Nutzen auszusortieren, damit diese weder analysiert noch rückgemeldet werden. (Van El et al., 2013) Die Empfehlungen des ACMG bezüglich der Erhebung von Zusatzbefundengehen gehen hingegen in eine ganz andere Richtung als die der ÖGH und ESHG. Die Arbeitsgruppe erstellte eine Minimum-Liste von Genen in denen im Rahmen von NGS-Analysen aktiv nach wahrscheinlich krankheitsverursachenden und/ oder eindeutig krankheitsverursachenden Varianten gesucht werden soll. Das Ziel dieser Liste ist es, bekannte oder erwartete pathogene Mutationen und somit Erkrankungen oder Risiken für Erkrankungen zu identifizieren und durch frühzeitige Interventionen und Therapien die Morbidität und Mortalität der mit den Genvarianten assoziierten Erkrankungen bei der untersuchten Person zu verhindern oder signifikant zu reduzieren. In der ersten Veröffentlichung der ACMG Richtlinien beinhaltete die Liste 56 Gene. (Green et al., 2013) Drei Jahre später in der Update-Version der Richtlinien (ACMG SF v2.0) wird der Prozess beschrieben, durch welchen die genannte Liste durch die Arbeitsgruppe überarbeitet wurde. Der neuen Liste aus dem Jahr 2016 wurden 4 Gene hinzugefügt, ein Gen wurde herausgenommen. Die Terminologie der Zusatzbefunde wurde in der zweiten Version der amerikanischen Richtlinien überarbeitet. Da es sich in den

Empfehlungen in Zusammenhang mit der Genliste nicht um zufällig erhobene Befunde handelt, sondern ausdrücklich nach Veränderungen in diesen Genen gesucht werden sollte, wurde entschieden statt dem Begriff „incidental findings“ von nun an den Ausdruck „secondary findings“ zu benutzen. (Kalia et al., 2016) Die „Minimum-Liste“ mit den 59 zu untersuchenden Genen befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

3.1.2.3 Kategorisierung von Zusatzbefunden

Die ÖGH empfiehlt eine Kategorisierung mitteilungsrelevanter genetischer Befunde in vier Kategorien, je nach ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten.

Die erste Kategorie bezieht sich auf *„genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die es eine effektive Therapie oder Präventionsmaßnahme gibt.“* Zur zweiten Kategorie gehören *„genetische Eigenschaften, welche ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ergeben.“* Zur dritten Kategorie zählen *„genetische Eigenschaften, die das Erkrankungsrisiko nur geringgradig modifizieren (multifaktorielle Erkrankungen).“* Die vierte Kategorie enthält schlussendlich noch alle *„genetischen Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen können und damit Einfluss auf die Familienplanung haben können (Anlageträgerschaften)“.* (Rudnik-Schöneborn, 2017)

In den ESHG Richtlinien gibt es keine genaue Einteilung der Zusatzbefunde, sie sprechen sich auch für die Einführung der Kategorisierung der Befunde aus, um nicht nur die Rückmeldung, sondern auch schon die Aufklärung zu vereinheitlichen und zu vereinfachen. Somit würde man die Patientinnen und Patienten nicht mit Informationen überladen und es könnte von Anfang an einfacher geklärt werden, welche Befunde vorrangig untersucht und mitgeteilt werden sollen. (Van El et al., 2013)

Die Expertinnen und Experten des ACMG haben mithilfe der bereits genannten Genliste, Zusatzbefunde einzuteilen. (Green et al., 2013; Kalia et al., 2016) Angestrebt wurde, Veränderungen miteinzubeziehen, für welche es bestätigende Diagnostiken gibt, um endgültige Diagnosen stellen zu können. Bei der Auswahl der relevanten Gene für die Minimumliste wurden Erkrankungen, für die Präventionsmaßnahmen und/ oder Therapien zur Verfügung stehen sowie auch Erkrankungen, welche für lange Zeit symptomlos verlaufen, vorrangig ausgesucht. Die Empfehlungen des ACMG beziehen sich, nach Betrachtung der Limitationen von Genom- und Exomsequenzierungen, auf Punktmutationen, kleine Insertionen sowie Deletionen und nicht auf Erkrankungen, welche vorrangig durch

Strukturvarianten, wiederholte Expansionen oder Copy Number Varianten entstehen. Aus der Minimumliste geht auch die Varianteneinstufung hervor, die im jeweiligen Gen zu einem Bericht der Variante führen sollte. Die Liste enthält für alle Gene die Einteilung KP, EP oder beides. KP steht für „*known pathogenic*“, bedeutend, dass die Sequenzvariante als Ursache einer Erkrankung anerkannt ist. EP steht für „*expected pathogenic*“. Von den so bezeichneten Varianten wird erwartet, dass sie die Ursache einer Erkrankung sein können. Unklare Varianten (UVs) sollten laut diesen Empfehlungen prinzipiell nicht als Zusatzbefunde berichtet werden.

3.1.2.4 Untersuchung nicht-einwilligungsfähiger Personen

Die Sequenzierung des gesamten Genoms, sowie des Exoms, findet zunehmend Anwendung zur Klärung von klinischen Fragestellungen bei Kindern oder auch im Rahmen der Pränatal Diagnostik.

Die Richtlinie der ÖGH (Rudnik-Schöneborn, 2017) empfiehlt eine ärztliche Abwägung inwieweit ein Zusatzbefund den Eltern mitzuteilen ist, da die Autonomie des Kindes geachtet werden soll. Sinnvoll wäre laut den Richtlinien eine Mitteilung der Befunde mit familienzentriertem Vorgehen, sofern sich durch die Befunde Risiken für weitere Familienmitglieder ergeben würden. Das bedeutet, dass zusätzlich darüber aufgeklärt werden sollte, dass bestimmte Zusatzbefunde eventuell Risiken für schwere Erkrankungen bei den Nachkommen von Verwandten oder den Eltern der untersuchten Person ergeben können, und diese Personen anschließend die Möglichkeit bekommen sollten, sich einer genetischen Beratung und eventuell anschließenden Testung zu unterziehen. Die Richtlinien geben an, dass die Mitteilung eines Nachweises einer Anlageträgerschaft für eine seltene autosomal rezessive Erkrankung generell nicht gewünscht wird, der Nachweis möglicher erhöhter Risiken für (männliche) Nachkommen bei X-chromosomal erblichen Krankheiten, dagegen schon.

Die Stellungnahme der ESHG (Van El et al., 2013; Mathijs et al., 2016) geht darauf ein, dass bei WGS und WES im Rahmen der Pränatal Diagnostik oder bei Testungen im Kindesalter eventuell Befunde auftreten können, welche erst im späteren Leben relevant werden. Die Mitteilung dieser Befunde würde das Recht auf Wissen und Nichtwissen der Patientin oder des Patienten aushebeln. Die Arbeitsgruppe der ESHG empfiehlt Richtlinien zur Mitteilung von Zusatzbefunden zu erstellen, um der Autonomie der nicht-einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten sowie dem Recht auf Wissen Angehöriger über Zusatzbefunde mit einer Relevanz für diese, gerecht zu werden.

Die Arbeitsgruppe des ACMG hat eine andere Auffassung in Bezug auf die Patientinnen- und Patientenautonomie, wie auch schon in Bezug auf die Erhebung von Zusatzbefunden. Die Richtlinien beschreiben, dass Ärztinnen und Ärzte verpflichtet sind die Eltern von untersuchten Kindern über deren eigene Risiken zu informieren, obwohl die Suche nach Befunden, welche erst im Erwachsenenalter relevant werden, nach eigenen Regelungen nicht durchgeführt werden sollte. (Committee on Bioethics, 2013) Die Expertinnen und Experten argumentierten, dass die Gensequenzierung des Kindes eventuell die einzige Möglichkeit darstellt, dass die Eltern von relevanten Zusatzbefunden, welche auch für sie selbst eine Rolle spielen, erfahren könnten. Zudem ist die Arbeitsgruppe des ACMG der Meinung, dass das Maskieren oder Filtern von bestimmten Varianten, welche keine sofortige Relevanz haben, eine zu große Mehrbelastung für die Labore darstellen. Das Potenzial einen Vorteil durch die Erhebung von erst im Erwachsenenalter relevant werdenden Zusatzbefunden der untersuchten Person oder der Entdeckung von Varianten mit Krankheitsrelevanz für die Eltern oder die restliche Familie überwiegt laut ACMG Richtlinien gegenüber den ethischen Bedenken solche Befunde bereits bei Kindern zu erheben. Die Arbeitsgruppe des ACMG spricht sich deshalb dafür aus, dass die Suche und Mitteilung von Zusatzbefunden der Minimumliste nicht durch das Alter der untersuchten Person eingeschränkt werden sollten. (Green et al., 2013; Kalia et al., 2016)

3.1.2.5 Rückmeldung von Zusatzbefunden

Die derzeitigen Richtlinien der ÖGH empfehlen, dass Befunde aus der Kategorie 1, jene mit relevantem Risiko für eine Erkrankung für welche eine vielversprechende Therapie oder nützliche Präventionen vorhanden sind, wenn im Aufklärungsgespräch eine Rückmeldung gewünscht wird, mitgeteilt werden. Das Ergebnis sollte durch eine zusätzliche Diagnostik bestätigt werden. Zudem sollte die Mitteilung unter angemessenen Bedingungen erfolgen, was zusätzliche Beratungsgespräche bedeuten kann. Wichtig ist hierbei, dass immer fallbezogen vorgegangen wird. Die Ärztin oder der Arzt müssen unter Betrachtung der persönlichen sowie familiären Umstände vereinbaren, welche Befunde mitgeteilt werden sollen. Dies setzt eine weitreichende Qualifikation voraus. Es wird noch erwähnt, dass die Mitteilungen aller eventuell nicht manuell ausgewerteten und deshalb nicht Patientinnen- oder Patienten- bezogenen Befunde, als auch Befunde aus den Kategorien 2-4, nicht nutzbringend sind. Den Patientinnen und Patienten kann der Zugriff auf ihre und seine erhobenen Daten jedoch nicht untersagt werden. Befunde müssen immer fallbezogen betrachtet werden. Die Mitteilung von Befunden aus der 3. Kategorie, welche nur geringe Krankheitsrelevanz und

keine wirksamen Präventionsmaßnahmen haben, wird nicht empfohlen. Die Rückmeldung von Zusatzbefunde mit Konsequenzen, wenn beispielsweise schon eine Anlageträgerschaft bei der Partnerin, beim Partner oder im familiären Umfeld bekannt ist, oder die Mitteilung ausdrücklich im Aufklärungsgespräch gewünscht wurde, obwohl für die untersuchte Person selbst eventuell kein Krankheitsrisiko besteht, muss überlegt werden. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Nach Ansicht der Arbeitsgruppe der ESHG sollen die Patientinnen und Patienten genau darüber informiert sein welche Befunde mitgeteilt werden. Die Arbeitsgruppe empfiehlt bei Auftreten eines Zusatzbefundes mit Hinweis auf eine ernste Erkrankung entweder bei der untersuchten Person selbst, oder für unmittelbare Angehörige, die Rückmeldung an die untersuchte Person, sofern Therapien oder Präventionsstrategien vorhanden sind. Unklassifizierte Varianten (UVs) sollten als Zusatzbefund nicht mitgeteilt werden. Bei gezielten genetischen Untersuchungen sind Empfehlungen für nicht-klassifizierte Varianten in einem Krankheits-assoziierten Gen vorhanden, auf welche sich die ESHG bezieht. (Van El et al., 2013; Mathijs et al., 2016) Darin werden Standards beschrieben, wie diese Varianten zu interpretieren sind, welche Vorgänge akzeptabel, nicht akzeptabel oder notwendig sind und wie sie mitgeteilt werden sollen. Es ist zum Beispiel empfohlen, dass Ausdrücke wie „*Mutation*“ oder „*Polymorphismus*“ nicht in Befunden verwendet werden, sondern stattdessen Begriffe wie „*Variante ohne bekannte Phänotyp*“ oder „*Sequenzvariante mit unbekannter klinischer Signifikanz*“ benutzt werden. Für Varianten deren die Auswirkung auf den Phänotyp noch nicht bekannt oder nicht gesichert wurde, ist mehr Vorsicht und Überlegung in Bezug auf die Mitteilung oder auch den Vermerk in Patientinnen- und Patientenakten geboten. (Bell et al., 2007) Die ESGH spricht sich dafür aus, dass aktuelle Datenbanken, welche die Phänotypauswirkungen der gefundenen Varianten beinhalten, erstellt werden. Bei neuen Erkenntnissen, welche zum Beispiel neue Therapiemöglichkeiten hervorbringen, ist eine Rückmeldung auf jeden Fall als relevant zu beurteilen. Zuletzt wird erwähnt, dass Richtlinien erstellt werden sollen, die eine Strategie festlegen wie Rückmeldungen zu einem späteren Zeitpunkt zu handhaben sind. (Van El et al., 2013; Mathijs et al., 2016)

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe des ACMG gestanden sich ein, dass es eigentlich keine ausreichende Evidenz bezüglich der Vorteile, der Risiken und der Kosten gibt, um evidenzbasierte Empfehlungen, in Hinsicht auf die verpflichtende Rückmeldung von relevanten Zusatzbefunden, abzugeben. Die Richtlinie des ACMGs empfiehlt trotzdem, dass unabhängig von der Primärindikation und dem Alter der Patientin oder des Patienten die

Befunde aus der Minimum-Genliste rückgemeldet werden sollen. Da es sich bei den Genvarianten der Minimumliste um Varianten handelt, welche als krankheitsverursachend oder wahrscheinlich krankheitsverursachend eingestuft wurden, wird empfohlen bei jeder Exomsequenzierung alle Zusatzbefunde entsprechend der Liste mitzuteilen. Die Arbeitsgruppe beschreibt dieses Vorgehen als „opportunistisches Screening“. Abschließend weist die Arbeitsgruppe des ACMG darauf hin, dass sich die Minimumliste verändern wird, und auch unbedingt angepasst werden muss, sobald neue Erkenntnisse, die tatsächliche Penetranz dieser Varianten, die gesundheitlichen Vorteile und die darauffolgenden Kosten betreffend, verfügbar sind. (Kalia et al., 2016)

3.1.3 Häufigkeit von Zusatzbefunden

Das American College of Medical Genetics and Genomics empfiehlt die aktive Suche nach pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten der gelisteten Gene sowie die Rückmeldung dieser. Aus diesem Grund wurden im Zuge dieser Arbeit Informationen zur Häufigkeit des Auftretens von Zusatzbefunden in der klinischen Anwendung der Exomdiagnostik erhoben.

Im Jahr 2013, direkt nach Erstellung der ersten Genliste mit relevanten Zusatzbefunden durch das American College of Medical Genetics and Genomics, wurde die erste große Studie mit dem Fokus auf die Häufigkeit des Vorkommens von Zusatzbefunden durch Exomuntersuchungen veröffentlicht. Die Studie von Dorschner et al. klassifizierte pathogene Varianten aus den Exomsequenzierungen von 1000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, 500 davon waren europäischer Abstammung und 500 afrikanischen Ursprungs. Diese Exomdatensätze wurden randomisiert aus dem National Heart, Lung and Blood Institute Exome Sequencing Project ausgewählt. Mithilfe der Human Gene Mutation Databank (HGMD) wurden in einer Auswahl von 114 mit behandelbaren Krankheiten assoziierten Genen, 239 krankheitsrelevante Varianten gefunden. Nachdem die Literatur zur Pathogenität der Varianten überprüft wurde, wurde festgestellt, dass es sich um 16 krankheitsverursachende Varianten (für autosomal-dominant vererbte Erkrankungen) bei 17 Personen handelte. Ein Teilnehmer erhielt zwei krankheitsrelevante Varianten für autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen. Außerdem stellte man eine weitere pathogene Variante sowie vier wahrscheinlich pathogene Varianten fest, welche nicht in der HGMD gelistet waren. Die Daten zeigten ein Vorkommen von Zusatzbefunden in ~3.4% (17 Personen) der Analysen der

europäischen Personen und in ~1.2% (6 Personen) der Datensätze der afrikanischen Personen. Bei 20 dieser 23 Personen (8 mit pathogenen und 12 mit wahrscheinlich pathogenen Varianten) wurden Varianten der ersten Genliste der ACMG (Green et al., 2013), welche 56 Gene beinhaltet, gefunden. Die Studie zeigte, dass bei Exomsequenzierungen in 2.3 % der Fälle Zusatzbefunde auftreten und erbrachte somit eine erste Einschätzung zur Häufigkeit des Vorkommens von Zusatzbefunden.

Im darauffolgenden Jahr zeigte eine weitere amerikanische Studie (Yang et al., 2014), dass bei der Untersuchung von Gesamtgenomsequenzierungen von 2000 Patientinnen und Patienten, bei 95 Personen ein Zusatzbefund ohne Zusammenhang mit dem Phänotyp gefunden wurde. Bei 92 Personen handelte es sich um einen krankheitsrelevanten Zusatzbefund (4,6%), bei 3 Personen wurde mehr als ein Zusatzbefund festgestellt. Bei 59 Personen (3%) handelte es sich um Varianten in Genen die in der Genliste des ACMG inkludiert waren. Diese Studie zeigte vergleichbare Prozentzahlen von Zusatzbefunden wie die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Dorschner et al.

Während die Studien von Dorschner et. al. und Yang et. al. in 2.3% und 3% der Exomuntersuchungen einen krankheitsrelevanten Zusatzbefund aus der Minimumliste der ACMG fanden, wurden in einer anderen Studie (Lawrence et. al., 2014) 14 Varianten in 159 Familien gefunden (8.8%). Dieser hohe Prozentsatz täuscht jedoch auf den ersten Blick, denn es wurden zwar 14 pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten in den 56 Genen gefunden, jedoch waren es 27 Personen aus einer Kohorte von insgesamt 543 untersuchten Individuen aus 159 Familien, das entspricht 4.9% der untersuchten Personen.

Eine kleinere amerikanische Studie aus dem Jahr 2015 (Jurgens et al.) beschäftigte sich ebenfalls mit der Häufigkeit des Auftretens von Zusatzbefunden in den 56 Genen der ACMG Liste. Die Studie ergab, dass bei 232 Genomsequenzierungen bei 0,86% der Personen ein Zusatzbefund auftrat. Folglich wurde bei zwei der untersuchten Personen eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante gefunden. Die Forscherinnen und Forscher gingen dabei nach denselben Kriterien wie Dorschner et al. vor um die Varianten nach ihrer Pathogenität einzustufen. Die Prozentsätze sind mit denen der vorherigen Studien zu vergleichen.

Bevor die Richtlinien der ACMG überarbeitet wurden und die bestehende Liste von 56 auf 59 Gene adaptiert wurde, wurde in einer Studie (Olfson et al., 2015) die Prävalenz von Zusatzbefunden mithilfe des 1000 Genome Datensatzes erfasst. Die Datenbank enthält die

Sequenzierdaten von 1092 nicht verwandten Personen aus der ganzen Welt. Die Varianten, welche die 56 gelisteten Gene betrafen, wurden ausgewählt und mithilfe der HGMD gefiltert. Gefunden wurden 70.000 Varianten, wovon 237 als krankheitsverursachend eingestuft wurden. Die anschließende Literaturrecherche dieser ersten Einstufung, sowie eingebrachte Expertenmeinungen ergaben, dass 7 der Varianten als pathogen oder wahrscheinlich pathogen einzustufen waren. Zusätzlich wurden 5 weitere Varianten, welche nicht in der HGMD gelistet waren, als wahrscheinlich pathogen eingestuft. Das Ergebnis dieser Studie war, dass bei 1.09% der Sequenzierungen (12/ 1092) ein gesundheitsrelevanter Zusatzbefund auftritt. In asiatischen sowie afrikanischen Bevölkerungsgruppen wurden etwas weniger Zusatzbefunde als in den Befunden von Personen europäischen oder amerikanischen Ursprunges gefunden. Die Studie ergab eine etwas niedrigere Gesamtprozentzahl an Zusatzbefunden durch den Einschluss von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Bei den Befunden handelte es sich um Varianten, welche mit Prädispositionen für Krebserkrankungen, Herzerkrankungen und familiäre Hypercholesterinämie, assoziiert sind.

Eine weitere Studie (Jang et al., 2015) untersuchte 196 Exomdatensätze einer koreanischen Kohorte. Interessanterweise zeigten sich hierbei 11 pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten bei 13 Personen, daher traten bei 6.63% der untersuchten Personen krankheitsrelevante Zusatzbefunde auf. Bei dieser Studie stellte sich heraus, dass in der koreanischen Bevölkerung Zusatzbefunde häufiger auftreten, als es die Ergebnisse bisheriger Studien asiatischer Exomdatensätzen gezeigt hatten.

Eine zweite Studie zwei Jahre später (Kwak et al., 2017), welche ebenfalls koreanische Exomdaten untersuchte, ergab eine Häufigkeit von Zusatzbefunden von 2.46%. Diese Daten sind wieder mit den Ergebnissen vorheriger Studien zu vergleichen.

Ein ganz ähnliches Ergebnis brachte eine weitere Studie (Chen et al., 2018), welche die Häufigkeit von Zusatzbefunden bei Exomuntersuchungen von 421 chinesischen Kindern untersuchte, darunter gesunde Kinder sowie Kinder mit angeborenem Herzfehler oder Adipositas. Die Studie zeigte ein Auftreten von krankheitsrelevanten Zusatzbefunden in 2.85% der untersuchten Kinder. Die Untersuchung von asiatischen Exomdatensätzen in diesen 3 Studien zeigte im Vergleich mit den Prozentzahlen anderer Bevölkerungsgruppen ein zumindest gleich häufiges Auftreten von Zusatzbefunden in der asiatischen Bevölkerung.

Ebenfalls im Jahr 2018 konnte eine Studie von Thompson et al. mit den vorherigen Studien übereinstimmende Ergebnisse bringen. Die Studie untersuchte die Exomdaten von 789 Elternteilen, deren Kind eine Entwicklungsverzögerung oder geistige Beeinträchtigung

aufwies. Bei 11 Personen wurde eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante in einem der Gene der ACMG Liste gefunden, damit zeigte die Studie eine Häufigkeit von Zusatzbefunden von 1.4%.

Die letzte eingeschlossene Studie von Haer-Wigman et. al. (2019) untersuchte aufgrund der laufenden Diskussionen zum Thema Zusatzbefunde, deren Erhebung und Mitteilung abermals die Häufigkeit dieser Befunde bei klinischen Exomsequenzierungen. Es wurden die Exomsequenzierungsdaten von 1640 gesunden Personen aus den Niederlanden untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 1 von 38 Personen, das heißt bei 2.7% eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante in einem der 59 Gene, wofür die ACMG die Erhebung und Rückmeldung empfiehlt, als Zusatzbefund detektiert wurde. Die Studie konnte belegen, dass die Häufigkeit der Zusatzbefunde in der niederländischen Bevölkerung den bisher erhobenen Ergebnissen der ostasiatischen Bevölkerung entspricht, jedoch traten die pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten der untersuchten Genomdatensätze der europäischen Personen in anderen Genen als in der asiatischen Bevölkerung auf.

Tabelle 2: Übersicht der Häufigkeiten relevanter Zusatzbefunde

	Vorkommen von relevanten Zusatzbefunden	N (absolute Häufigkeiten)
Dorschner et al. (2013)	2.30%	1000 (23)
Yang et al. (2014)	3.00%	2000 (59)
Lawrence et al. (2014)	4.90%	543 (27)
Jurgens et al. (2015)	0.86%	232 (2)
Olfson et al. (2015)	1.09%	1092 (12)
Jang et al. (2015)	6.63%	196 (13)
Kwak et al. (2017)	2.46%	1303 (32)
Chen et al. (2018)	2.85%	421 (12)
Thompson et al. (2018)	1.40%	789 (11)
Haer-Wigman et al. (2019)	4.90%	1640 (80)

Grafische Darstellung der Häufigkeiten relevanter Zusatzbefunde

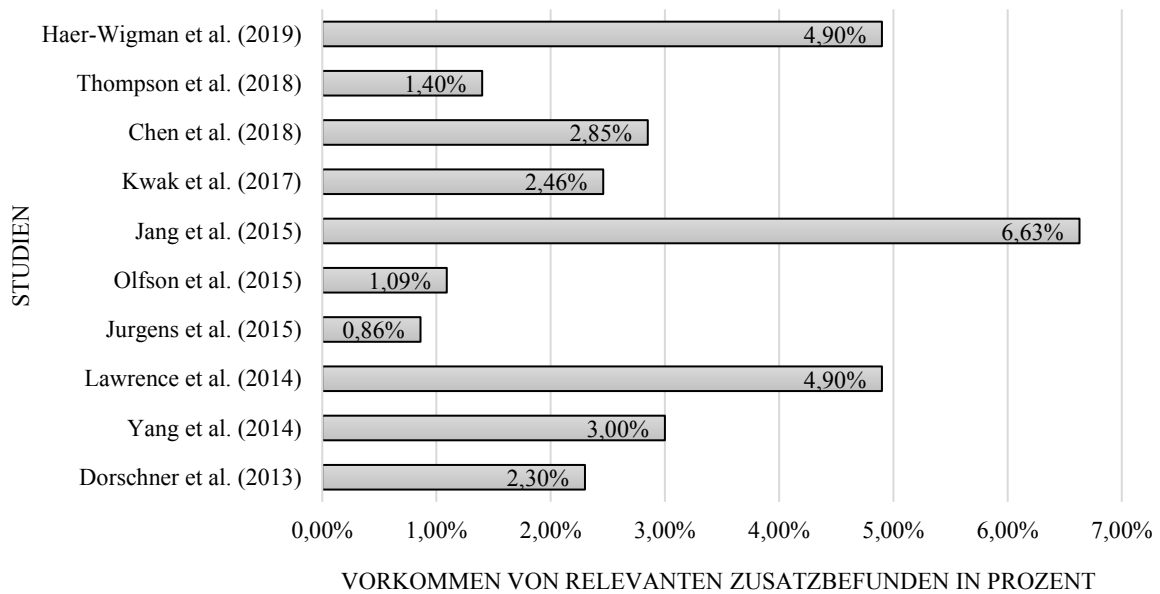


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Häufigkeiten relevanter Zusatzbefunde

3.1.4 Literatur zur Rückmeldung von Zusatzbefunden

Der Forschungskontext unterscheidet sich zur klinischen Anwendung der Exomdiagnostik bei welcher in jedem Einzelfall das Ziel der Untersuchung die Diagnosefindung und gegebenenfalls eine darauf abgestimmte Therapie darstellt. Ungeachtet dessen aufgrund welcher Indikation eine Untersuchung durchgeführt wird, besteht immer das Potential eine große Anzahl an krankheitsassoziierten Varianten zu finden. (Kohane et al., 2006) In diesem Kapitel werden Studien beschrieben die sich mit der Meinung von Expertinnen und Experten, sowie betroffenen Personen oder deren Eltern und deren Ansicht zur Rückmeldung von den verschiedenen Arten von Zusatzbefunden auseinandersetzen. Die Darstellung der unterschiedlichen Standpunkte soll helfen mehrere Perspektiven zu beleuchten um diese in der Zukunft berücksichtigen zu können.

Zu Beginn wird die Haltung der Expertinnen und Experten in Bezug auf die Rückmeldung von Zusatzbefunden aufgezeigt.

Bereits im Jahr 2012, ein Jahr vor der Veröffentlichung der ACMG Minimum-Genliste der zu meldenden Zusatzbefunde, führte eine amerikanische Forschungsgruppe eine Studie zur Rückmeldung von Zusatzbefunden durch. (Green et al.) Aufgrund der raschen und deutlich vermehrten Anwendung der Genom- und Exomsequenzierung sowie der fallenden Preise dieser Diagnostikmethoden, untersuchte die Studie, welche Zusatzbefunde von Expertinnen und Experten empfohlen werden, rückgemeldet zu werden. Sechzehn Fachleute der klinischen Genetik oder der molekularen Medizin wählten aus einer von der Forschungsgruppe zusammengestellten Liste aus, welche Zusatzbefunde ihrer Ansicht nach der untersuchten Person, rückgemeldet werden sollten. Im Durchschnitt sprachen sich 14 von 16 Expertinnen und Experten (88%) für die Bekanntgabe von pathogenen Mutationen in den einzelnen 99 Erkrankungen der Liste bei volljährigen Patientinnen und Patienten aus. Für Kinder gaben im Durchschnitt 13 von 16 Expertinnen und Experten (81%) ihre Zustimmung, pathogene Mutationen, welche für eine Erkrankung verantwortlich sein können, zu melden. In der Kategorie der nachgewiesen-pathogenen Mutationen bei Erwachsenen ergab sich ein Konsens für die Rückmeldung von 100% für 21 der gelisteten Erkrankungen und 80% oder höher für 64 der Erkrankungen. Die Konkordanz für die Bekanntgabe von Zusatzbefunden war höher für Krankheiten, für die ein Behandlungspotential bestand, außerdem für Varianten, welche als krankheitsverursachend eingestuft werden, im Gegensatz zu Varianten, die nur als „wahrscheinlich pathogen“ eingestuft werden. Diese Studie zeigte bereits die Haltung der Expertinnen und Experten für klinische Genetik zugunsten der Bekanntgabe von

aufgetretenen Zusatzbefunden und es wurde zugleich die Notwendigkeit aufgezeigt, eine Einteilung der möglichen Zusatzbefunde sowie Richtlinien zur Mitteilung zu erstellen.

Als Reaktion auf die Veröffentlichung der ACMG Richtlinien zum Umgang mit Zusatzbefunden und der Minimum-Genliste, gaben Megan Allyse und Marsha Michie vom Zentrum für biomedizinische Ethik der Medizinischen Fakultät in Stanford (Allyse, Michie, 2013) eine Stellungnahme ab. Das Hauptproblem der Richtlinien sahen sie in der Verletzung der individuellen Autonomie, durch die aktive Suche von pathogenen Zusatzbefunden und deren zwingende Rückmeldung an die untersuchten Personen, zugunsten des Patientinnen- und Patientenwohlergehens. Es wurde über die Wichtigkeit der Möglichkeit der eigenen Entscheidung diskutiert. Zudem waren die Autorinnen der Meinung, dass die empfohlene Vorgangsweise dem im Englischen verwendeten Begriff für Zusatzbefunde „incidental finding“ (zufälliger Befund) widerspricht, da es sich um die aktive Suche von pathogenen Mutationen handelt. Die Exomdiagnostik würde somit keine individuelle, sondern eine diagnostische Screening Untersuchung darstellen. Es wurden zusätzlich der vermehrte Aufwand für Aufklärungsgespräche sowie die deutlich höheren anfallenden Kosten kritisiert, wodurch die Exomdiagnostik mit der zusätzlichen Analyse der Gene der ACMG-Liste für weniger Personen leistbar wäre. Die Autorinnen schlugen eine breitere Debatte unter Expertinnen und Experten sowie den Patientinnen und Patienten vor, um feststellen zu können, ob obligatorische Screening-Untersuchungen im Rahmen der Gensequenzierungen, zielführend und gewünscht sind.

Yu et al. führten im Jahr 2014 eine Studie durch, welche die Meinung zu und Einhaltung von den Richtlinien untersuchte. Die Autorinnen und Autoren erstellten eine Onlineumfrage, welche von 760 Personen vollständig ausgefüllt wurde. Die Ergebnisse waren, dass die Humangenetik Expertinnen und Experten Rückmeldung von Zusatzbefunden aus der ACMG Minimumliste, an erwachsene Patientinnen und Patienten (85%), gesunde Erwachsene ohne Symptome (75%) und an die Eltern eines kranken Kindes (74%) in den angeführten Prozentzahlen unterstützten. Außerdem stimmte die Mehrheit (62%) der befragten Personen dafür, dass Krankheiten welche erst im Erwachsenenalter auftreten, sowie Anlageträgerschaften, den Eltern eines kranken Kindes rückgemeldet werden sollten. In etwa die Hälfte der Expertinnen und Experten war der Ansicht, dass nicht nur Befunde mit Interventions- oder Therapiemöglichkeiten mitgeteilt werden sollten. Die große Mehrheit (81%) teilte jedoch die Auffassung, dass individuelle Präferenzen der untersuchten Person,

die Rückmeldung bestimmen sollten. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass die Befundrückmeldung in einem persönlichen Gespräch (79%) gegenüber einem Anruf der Ärztin oder des Arztes (63%), per Post (61%), via E-Mails (57%) oder einer interaktiven Webseite (53%), bevorzugt wurde.

Noch eindrücklichere Ergebnisse brachte eine Studie von Lemke et al. (2014) Es wurde in einer Befragung von 279 Genetik Expertinnen und Genetik Experten erhoben, dass 96% Zusatzbefunde, die zu einer Therapie oder Prävention führen, zur eigenen Person, sowie 99% zum eigenen Kind erfahren möchten. Die befragten Personen gaben auch an, dass sie der Meinung waren, dass diese Befunde an erwachsene Patientinnen und Patienten (96%) sowie bei Minderjährigen an deren Eltern (98%) rückgemeldet werden sollten. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse, dass deutlich weniger, nämlich 44% der Befragten, über Zusatzbefunde zu spät auftretenden Erkrankungen ohne vorhandene Therapie oder Prävention bei ihnen selbst (Studienbeispiel: Familiäre Alzheimerkrankheit) und 31% der Befragten über diese Art von Befunden beim eigenen Kind Bescheid wissen möchten. 52% der Expertinnen und Experten waren der Ansicht, dass diese Befunde generell allen erwachsenen Personen mitgeteilt werden sollten. Die Befragten waren zu 70% der Meinung, dass auch Befunde zu früh auftretenden Erkrankungen ohne Therapie und Prävention, den Eltern des untersuchten Kindes im Generellen immer mitgeteilt werden sollten.

Ebenfalls im Jahr 2014 wurde anlässlich der Veröffentlichung der ACMG Richtlinien ein Protokoll einer Diskussion der Washington Universität in St. Louis (Johnson und Gehlert, 2014) im Rahmen eines Gremiums von Expertinnen und Experten mit dem Forumstitel ‘‘First do no harm: Genetic privacy in the age of genomic sequencing‘‘ veröffentlicht. Die Diskussion wurde abgehalten um die kontroversen Themen der empfohlenen Rückmeldung von Zusatzbefunden der Genliste, ungeachtet des Alters sowie der Präferenz der untersuchten Person, zu besprechen. Zu Beginn wurde hervorgehoben, dass mit der momentanen Empfehlung, das Recht auf Nichtwissen übergangen werde. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer betonten, dass zu klären ist, wie die Vorgänge der Einverständniserklärung und Rückmeldung ablaufen und, dass der respektvolle Umgang mit Patientinnen und Patienten die Möglichkeit zu entscheiden, welche Ergebnisse sie erhalten möchten, miteinschließt. Die Wahl sich keiner Gensequenzierung zu unterziehen, nur um keine zusätzlichen Befunde zu erhalten, stellt keine Lösung dar, denn diese diagnostische Untersuchung ist oftmals die einzige Möglichkeit eine Diagnose zu erlangen. Ein weiterer besprochener Aspekt war das

Thema der Bildung der Bevölkerung im Bereich der Medizin und Humangenetik. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer befassten sich mit der Annahme, dass nicht geklärt ist, ob die Patientinnen und Patienten den Umfang der Untersuchung und die Bedeutung einer Zustimmung oder Ablehnung des Erhalts von Zusatzbefunden, verstehen würden. Eine US-Studie (Borzekowski et al., 2013) untersuchte das medizinische Wissen von 2500 Personen, im Anschluss an die Veröffentlichung des New York Times Artikels über die Anlageträgerschaft der *BRCA1* Mutation von Angelina Jolie und ihren anschließenden Entschluss eine beidseitige Mastektomie durchführen zu lassen. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass obwohl 75% der befragten Personen von der medizinischen Geschichte der Schauspielerin gehört hatten, weniger als 10% davon vom Zusammenhang der *BRCA1* Mutation mit dem erhöhten Brustkrebsrisiko wussten. Dieses Ergebnis zeigte, dass genetische Untersuchungen dringend ausführliche Aufklärungsgespräche benötigen. In Bezug auf die Rückmeldung von Zusatzbefunden an die Eltern von untersuchten Kindern wurde in der Gremiumssitzung erwähnt, dass die Mitteilung von Zusatzbefunden der einzige Weg sein könnte, dass Eltern von für sie relevante Mutationen erfahren. Es sollte hierbei das Verhältnis des Risikos der Mitteilung zum möglichen Vorteil betrachtet werden, vor allem, wenn es sich um Krankheiten der Kinder handelt, welche erst im Erwachsenenalter auftreten. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden sich einig, dass zu dieser Thematik weitere Forschung notwendig ist, denn bisher existieren keine Langzeitdaten über etwaige die Nachteile für volljährige Personen, die im Kindesalter Zusatzbefunde rückgemeldet bekommen haben. Die Diskussion veranschaulichte den Umfang der Informationen die noch gesammelt und aufbereitet werden müssen, um Regelungen für die Rückmeldung zu erstellen, jedoch wurde auch die Wichtigkeit der Thematik, aufgrund der Zunahme der Möglichkeiten der genetischen Diagnostik, verdeutlicht.

In den weiteren Studien wurden ebenfalls die Präferenzen zur Rückmeldung von zusätzlichen Befunden bei Gesamtgenomsequenzierungen erhoben. Die Studien beschäftigten sich mit den Präferenzen von Patientinnen und Patienten, die Zusatzbefunde erhalten haben und Personen, die nicht in medizinischen Berufen tätig waren.

Eine Querschnittsstudie mit 97 befragten Personen (Strong et al., 2012) zeigte, dass die nicht-medizinisch tätigen befragten Personen Zusatzbefunde mit der Möglichkeit einer Behandlung oder Prävention zur eigenen Person in 96.5%, bei den eigenen Kindern sogar in 98.8%, (Auftreten in der Kindheit), Zusatzbefunde ohne Behandlung zur eigenen Person in 80.7%

und zum eigenen Kind in 83.7% erfahren möchten. Die Rückmeldung von Zusatzbefunden unklarer klinischer Signifikanz wurden zur eigenen Person in 74.2% und zum eigenen Kind in 83.3% gewünscht. Die Autorinnen und Autoren führten die hohe Prozentanzahl darauf zurück, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Studie eventuell nicht die nötige Hintergrundinformation besaßen, wie etwa die Konsequenzen, welche ein genetischer Befund mit sich bringt, sowie dass eventuell weitere Testungen der untersuchten Person sowie der Familienmitglieder notwendig wären. Im Gegensatz dazu sprachen sich in der Studie von Lemke et al., 2014 nur in etwa halb so viele der Gesundheitsexpertinnen und Experten (44%) für die Rückmeldung von nicht-behandelbaren Erkrankungen im Erwachsenenalter, sowie 31% für die Rückmeldung von nicht-behandelbaren Erkrankungen im Kindesalter, aus.

Die Autorinnen und Autoren waren der entschiedenen Ansicht, dass die hohe Präferenz der Mitteilung aller erhobenen Befunde ein Zeichen des Wunsches für die Miteinbeziehung in Entscheidungsfindungen ist und empfahlen daher bei klinischen Entscheidungen bezüglich der Rückmeldung von Zusatzbefunden bei Genomsequenzierungen die Präferenz der Patientinnen und Patienten in den Vordergrund zu stellen.

Sehr ähnliche Resultate zeigte eine weitere Studie (Townsend et al., 2012), welche die Meinungen von Gesundheitsexpertinnen und Experten als auch Patientinnen und Patienten oder den Eltern von untersuchten Kindern sowie der nicht- medizinisch tätigen Bevölkerung, analysierte. Patientinnen und Patienten, sowie die nicht medizinisch-tätige Bevölkerungsgruppe stellten klar, dass sie bestimmen möchten, ob und welche Resultate rückgemeldet werden und, dass sie den medizinischen Paternalismus nicht akzeptieren wollen, welcher von der ACMG vorgeschlagen wird. Die Gruppen erkannten die Schwierigkeiten der praktischen Umsetzung von effektiver Kommunikation zu extensiven Daten, sahen diese jedoch nicht als unüberwindbare Hürden an, die untersuchte Person selbst entscheiden zu lassen. Die Expertinnen und Experten präferierten gezieltere, weniger umfangreiche Untersuchungen um die Datenmengen einzugrenzen und sich stattdessen auf Aufklärungsgespräche und medizinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse zu fokussieren.

Im Jahr 2014 zeigte eine sehr kleine und deshalb nicht repräsentative Studie von Sapp et al, die sich mit den Wünschen und Meinungen von Eltern, deren Kinder eine genetische Erkrankung aufweisen, ganz ähnliche Ergebnisse. 17 der 25 befragten Elternteilen (68%), wollten einen Zusatzbefund für eine behandelbare Erkrankung ergänzend zur Hauptdiagnose

erfahren, nur 10 Personen (40%) sprachen sich für den Erhalt von Zusatzbefunden ohne Behandlung oder Prävention aus. Des Weiteren stimmten 13 von 25 Elternteilen (52%) dafür, Anlageträgerschaften für Erkrankungen mit rezessivem Erbgang als Zusatzbefund zu erfahren. Die Eltern erklärten im Allgemeinen, dass sie sich verantwortlich fühlten, weitere Befunde zu erfahren, um die Kontrolle über die Gesundheit des Kindes zu erlangen. Anlageträgerschaften, würden sie den Kindern unbedingt in der Zukunft mitteilen, aufgrund der Relevanz für deren spätere Familienplanung. Die Elternteile in dieser Befragung führten ihre Fähigkeit mit Zusatzbefunden umgehen zu können darauf zurück, bereits eine Diagnose für eine genetische Erkrankung des Kindes erhalten zu haben.

Regier et al. (2015) untersuchten in einem Auswahlexperiment den individuellen Nutzen von komplexen genetischen Informationen durch den Erhalt von Zusatzbefunden. Es konnte gezeigt werden, dass sich von den 1200 Teilnehmerinnen und Teilnehmern 66% (792/ 1200) dafür aussprachen, Informationen zu krankheitsverursachenden Varianten zu behandelbaren Erkrankungen zu erhalten. Für den Erhalt von Zusatzbefunden zu nicht sicher krankheitsverursachenden Varianten sahen die befragten Personen keinen Nutzen. Die Studie konnte zeigen, dass 34% der Teilnehmenden den Erhalt von Zusatzbefunden als einen negativen Nutzen bewerteten. Den Erhalt von Anlageträgerschaften als Zusatzbefunde, stuften sogar 42% als negativ ein. Als wichtiger betrachteten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die Wahl zu haben, welche Ergebnisse sie gemeldet bekommen würden. Vor allem, die Wahl zu haben, Zugriff auf Informationen zu krankheitsverursachenden, aber nicht behandelbaren Erkrankungen zu bekommen. Insgesamt wurden Zusatzbefunde als nützlich angesehen, der Nutzen wurde jedoch in Abhängigkeit von der Art des Zusatzbefundes unterschiedlich groß beurteilt. Es zeigte sich, dass nur zwei Drittel der Personen Zusatzbefunde erhalten möchten, selbst wenn die Information einen gesundheitlichen Vorteil darstellen könnte. Die Wichtigkeit der Aufklärung und individuellen Einverständniserklärung vor der Durchführung einer genetischen Untersuchung, stellte sich erneut in den Vordergrund.

Im Jahr 2016 untersuchten amerikanische Forscher, die Präferenzen bezüglich der Mitteilung von Zusatzbefunden bei Exomuntersuchungen in einer Patientinnengruppe von 60 Frauen, bei welchen in jungem Alter Brustkrebs diagnostiziert wurde. (Kaphingst et al., 2016) Die Teilnehmerinnen wurden befragt, welche Zusatzbefunde sie mitgeteilt bekommen möchten und warum genau diese. Die befragten Frauen konnten anhand sechs Kategorien entscheiden, an welchen Befunden sie interessiert wären.

Die Kategorien teilten Varianten ein in solche welche

1. das Risiko für vermeidbare oder behandelbare Erkrankungen beeinflussen
2. das Risiko für nicht-vermeidbare oder nicht-behandelbare Erkrankungen beeinflussen
3. das Ansprechen auf eine Behandlung beeinflussen
4. als VUS eingestuft wurden
5. Anlageträgerschaften für rezessive Erkrankungen darstellen
6. keinen Krankheitswert darstellen (Herkunft, äußerliche Merkmale etc.).

Das höchste Interesse (100%) bestand für Genvarianten, welche das Risiko für vermeidbare oder behandelbare Erkrankungen beeinflussen. Das Interesse an Befunden zu Varianten, welche das Risiko für nicht-vermeidbare oder nicht-behandelbare Erkrankungen beeinflussen lag bei 58% (35/ 60 Frauen). Für Befunde zu Anlageträgerschaften für rezessive Erkrankungen interessierten sich 87% (52 Frauen). Für die Mitteilung von Zusatzbefunden der ersten Kategorie, stimmten die Teilnehmerinnen, weil es Möglichkeiten zur Intervention (Prävention oder Therapie) geben würde, falls ein Risiko festgestellt wird. Als Gründe gegen die Rückmeldung von Zusatzbefunden für Erkrankungen ohne Therapie oder Prävention wurden Sorge und Stress sowie im Erkrankungsfall keine Möglichkeit zur Intervention angegeben. Die Mitteilung von VUS wurde als erst in der Zukunft sinnvoll erachtet. Hervorgehoben wurde abermals der Wunsch nach eigenständiger Entscheidung und Kontrolle über den Erhalt von erhebenden genetischen Befunden.

Eine Längsschnittstudie von Gornick et al. (2017) untersuchte die Thematik des Umfangs an medizinischem Wissen in Bezug auf die Präferenz der Rückmeldung von Zusatzbefunden der nicht- medizinisch tätigen Bevölkerung. Die 66 Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden ein Monat vor, direkt anschließend, und ein Monat nach einer Schulung in welcher sie von Expertinnen und Experten über die wissenschaftlichen und ethischen Aspekte der Mitteilung von genetischen Zusatzbefunden unterrichtet wurden, befragt. Im Vordergrund standen Varianten mit erhöhtem Risiko für behandelbare Erkrankungen, Ergebnisse mit erhöhtem Risiko für Krankheiten, welche erst im Erwachsenenalter auftreten, sowie Anlageträgerschaften für rezessive Erkrankungen. Die Studie konnte zeigen, dass direkt nach der Schulung, statistisch signifikant mehr Personen die Rückmeldung von Varianten mit erhöhtem Risiko für Krankheiten mit dem Auftreten im Erwachsenenalter ablehnten (p -Wert = 0.001) sowie sich gegen die Rückmeldung von Varianten zu Anlageträgerschaften für rezessive Erkrankungen aussprachen (p -Wert = 0.003). Nach dem Verstreichen eines Monats ohne Konfrontation mit der Thematik stimmten deutlich mehr Personen für den Erhalt von

Befunden aus diesen beiden Kategorien (p -Wert = 0.041). Die Präferenz für die Mitteilung von Ergebnissen für ein erhöhtes Risiko von behandelbaren Erkrankungen blieb bei den Befragungen mit rund 89% durchwegs gleich (p -Wert = 0,494). Es konnte gezeigt werden, dass eine medizinische Bildung der Bevölkerung die Haltung zur Rückmeldung von Zusatzbefunden teilweise verändern konnte.

Das American College of Medical Genetics and Genomics veröffentlichte im Jahr 2020 Empfehlungen zur Anwendung der Exomsequenzierung in der Pränataldiagnostik. (Monaghan et al., 2020) Angesichts des Erfolgs der Anwendung der Exomsequenzierung bei Kindern und Erwachsenen, wird die Exomdiagnostik auch in der klinischen Diagnostik für Feten mit sonografischen Anomalien angewendet. Daten aus pränatalen Exomsequenzierungen können neue Erkenntnisse über das Spektrum der Anomalien bei seltenen Erkrankungen oder zu noch nicht beschriebenen pränatal auftretenden Merkmalen von bereits bekannten genetischen Krankheiten liefern. Allem voraus wird empfohlen, dass diagnostische Labore klar definierte Richtlinien bezüglich der Arten von Varianten haben sollten, welche für den Fetus, und im Fall von Duo- oder Trio Untersuchungen für die Eltern, rückgemeldet werden. Das ACMG unterteilt Zusatzbefunde in „secondary findings“, die die Minimumliste der ACMG darstellen, sowie in „incidental findings“, womit Zusatzbefunde in allen übrigen Genen, die nicht in Zusammenhang mit der ursprünglichen Fragestellung stehen, gemeint sind. Empfohlen wird die Rückmeldung von „incidental findings“, die hochpenetrant und pathogen sind, und von denen bekannt ist, dass sie mittelschwere bis schwere Störungen im Kindesalter verursachen. Viele dieser Erkrankungen, insbesondere solche, die mit nicht-syndromaler geistiger Beeinträchtigung, neurologischen Entwicklungsstörungen und Stoffwechselstörungen verbunden sind, können durch die fetale Bildgebung alleine nicht nachgewiesen werden. Unabhängig von der Klassifizierung der ACMG-Varianten wird empfohlen, Varianten ohne fetalen oder kindlichen Phänotyp nicht zu melden. Dazu gehören Anlageträgerschaften der Feten für rezessive Erkrankungen sowie X-chromosomale Überträgerschaften bei weiblichen Feten. Zusatzbefunde bei der Untersuchung der Elternteile können Anlageträgerschaften ohne Zusammenhang mit dem fetalen Phänotyp, oder Befunde, von denen bekannt ist, dass sie erst spät auftretende Erkrankungen verursachen, wie neuromuskuläre, kardiovaskuläre oder erbliche Tumorsyndrome, darstellen. Falls sich die Eltern im Aufklärungsgespräch für die Rückmeldung von Zusatzbefunden entscheiden, wird deshalb empfohlen nur pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten der aktuellen Genliste des ACMG zu berichten.

Die letzte eingeschlossene Studie von Mollison et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte welchen persönlichen Nutzen die Eltern eines Kindes mit einer nicht diagnostizierten Erkrankung im Erhalt von jeglicher Art von Exomsequenzierungsergebnissen, auch von Zusatzbefunden, sehen. Beobachtet wurden die Rückmeldungen von 31 Ergebnissen an die Eltern, sowie Beratungsgespräche einen Monat später. Die Gespräche wurden aufgezeichnet und transkribiert. Anschließend wurden die Befragungsergebnisse über die Wahrnehmung des Nutzens verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Eltern - auch im Verlauf - Nutzen im Erhalt aller Befundarten sahen, was auf das dazugewonnene Wissen zurückgeführt wurde. Die Information, die bei der genetischen Abklärung erhoben wurde, diente den befragten Elternteilen dazu, mögliche Ursachen auszuschließen, den diagnostischen Irrweg zu beenden oder diesen in die richtige Richtung zu lenken und den Fokus auf die Behandlung der diagnostizierten Varianten oder Symptome zu verlagern. Die Studie konnte zeigen, dass die Eltern von untersuchten Kindern selbst Ergebnisse schätzten, die nicht mit der Fragestellung in Verbindung standen und es nicht bereuten sich für die Mitteilung entschieden zu haben. Das Thema der Nutzenauffassung von unerwarteten und unsicheren Sequenzierungsergebnissen, stellt für die pädiatrische klinische Genetik, die genetische Beratung und die weitere Forschung ein wichtiges Diskussionsthema dar.

Tabelle 3: Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der Studien

Studientitel	Autorinnen und Autoren, Jahr, Herkunftsland	Design	Sample	Ergebnisse
Exploring Concordance and Discordance for Return of Incidental Findings from Clinical Sequencing	Green et al., 2012, USA	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	Sechzehn Fachleute der klinischen Genetik oder der molekularen Medizin	Es wurde eine Liste mit ausgewählten krankheitsverursachenden Varianten für 99 Erkrankungen erstellt, welche als Zusatzbefunde auftreten können. 14 von 16 Expertinnen und Experten (88%) sprachen sich im Durchschnitt für die Bekanntgabe von pathogenen Mutationen in den einzelnen 99 Erkrankungen der Liste bei volljährigen Patientinnen und Patienten aus. Für Kinder gaben im Durchschnitt 13 von 16 Expertinnen und Experten (81%) ihre Zustimmung, pathogene Mutationen, welche für eine Erkrankung verantwortlich sein können, zu melden.
Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing	Allyse, Michie, 2013, USA	Ethische Stellungnahme	Zwei Ethikexpertinnen	Das Hauptproblem der ACMG Richtlinien sehen die Autorinnen in der Verletzung der individuellen Autonomie durch die aktive Suche von pathogenen Zusatzbefunden und deren zwingende Rückmeldung an die untersuchten Personen. Die Exomdiagnostik würde somit keine individuelle, sondern eine diagnostische Screening Untersuchung darstellen. Die eigene Entscheidung der gewünschten Rückmeldung sollte im Vordergrund stehen.
Attitudes of Genetics Professionals Toward the Return of Incidental Results from Exome and Whole Genome Sequencing	Yu et al., 2014, USA	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	760 Personen	Zusatzbefunde mit Varianten der ACMG Minimumliste sollen laut den befragten Expertinnen und Experten, mit großer Mehrheit, an erwachsene Patientinnen und Patienten (85%), gesunde Erwachsene ohne Symptome (75%) und an die Eltern eines kranken Kindes (74%) rückgemeldet werden. Die Befundrückmeldung in einem persönlichen Gespräch gegenüber anderen Möglichkeiten wurde bevorzugt.

Perspectives of clinical genetics professionals toward genome sequencing and incidental findings: A survey study	Lemke et al., 2014, USA	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	279 Genetik Expertinnen und Genetik Experten	Die befragten Personen gaben an, dass sie der Meinung waren, dass Zusatzbefunde mit vorhandener Therapie oder Prävention, an erwachsene Patientinnen und Patienten (96%) sowie bei Minderjährigen, an deren Eltern (98%) rückgemeldet werden sollten. Die Befragten waren zusätzlich zu 70% der Meinung, dass auch Befunde zu früh auftretenden Erkrankungen ohne Therapie und Prävention, den Eltern eines untersuchten Kindes, mitgeteilt werden sollten.
Return of Results from Genomic Sequencing: A Policy Discussion of Secondary Findings for Cancer Predisposition	Johnson, Gehlert, 2014, USA	Diskussionsprotokoll eines Gremiums von Expertinnen und Experten	Zwei Expertinnen	Es wurde hervorgehoben, dass mit der momentanen Empfehlung, das Recht auf Nichtwissen übergangen werde. Die Thematik der nötigen umfangreichen Aufklärung zum Verständnis der Bedeutung des Erhalts von Zusatzbefunden bei den Patientinnen und Patienten wurde diskutiert.
Views of Nonmedical, Health System Professionals Regarding the Return of Whole Genome Sequencing Incidental Findings	Strong et al., 2012, USA	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	97 Personen	Die befragten Personen wollen Zusatzbefunde zu Varianten zur eigenen Person mit der Möglichkeit einer Behandlung oder Prävention in 96.5%, bei den eigenen Kindern sogar zu 98.8% (Auftreten in der Kindheit) erfahren. Zusatzbefunde für Varianten ohne Behandlung zur eigenen Person werden in 80.7% und zum eigenen Kind in 83.7% gewünscht. Zusatzbefunde unklarer klinischer Signifikanz zur eigenen Person sollen in 74.2% und zum eigenen Kind in 83.3% rückgemeldet werden.
'I want to know what's in Pandora's Box': comparing stakeholder perspectives on incidental findings in clinical whole genomic sequencing	Townsend et al., 2012, Kanada	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	Expertengruppe: 10 Personen; Eltern: 8 Personen; nicht-medizinische Bevölkerungsgruppe: 10 Personen	Die befragten Patientinnen und Patienten möchten bestimmen, ob und welche Resultate rückgemeldet werden, den medizinischen Paternalismus des ACMG wollen sie nicht akzeptieren. Die Expertinnen und Experten präferierten gezieltere, weniger umfangreiche Untersuchungen um die Datenmengen einzugrenzen und sich stattdessen auf Aufklärungsgespräche und medizinische Relevanz der Untersuchungsergebnisse zu fokussieren.
Parental attitudes, values, and beliefs toward the return of results from exome sequencing in children	Sapp et al., 2014, USA	Querschnittsstudie (Befragung)	25 Elternteile	17 der 25 befragten Elternteile (68%) wollten einen Zusatzbefund für eine behandelbare Erkrankung, ergänzend zur Hauptdiagnose erfahren, jedoch sprachen sich nur 10 Personen (40%) für den Erhalt von Zusatzbefunden ohne Behandlung oder Prävention aus.

Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete choice experiment	Regier et al., 2015, Kanada	Diskretes Auswahl-experiment (Befragung)	1200 Personen	Von 1200 Teilnehmerinnen und Teilnehmern sprachen sich 66% (792/ 1200) dafür aus Informationen zu krankheitsverursachenden Varianten zu behandelbaren Erkrankungen zu erhalten. Für den Erhalt von Zusatzbefunden zu nicht sicher krankheitsverursachende Varianten sahen die befragten Personen keinen Nutzen.
Preferences for Return of Incidental Findings from Genome Sequencing Among Women Diagnosed with Breast Cancer at a Young Age	Kaphingst et al., 2016, USA	Querschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	60 Teilnehmerinnen	Das höchste Interesse (100%) für eine Rückmeldung bestand für Varianten welche das Risiko für vermeidbare oder behandelbare Erkrankungen beeinflussen. Das Interesse an Varianten, welche das Risiko für nicht-vermeidbare oder nicht-behandelbare Erkrankungen beeinflussen lag bei 58% (35/ 60 Frauen). Als Gründe gegen die Rückmeldung von Varianten für Erkrankungen ohne Therapie oder Prävention wurden Sorge, Stress sowie im Fall des erhöhten Risikos keine Möglichkeit zur Intervention angegeben.
Effect of Public Deliberation on Attitudes toward Return of Secondary Results in Genomic Sequencing	Gornick et al., 2017, USA	Längsschnittsstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)	66 Personen	Es konnte gezeigt werden, dass eine medizinische Bildung der Bevölkerung die Haltung zur Rückmeldung von Zusatzbefunden teilweise verändern konnte. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer stimmten im Anschluss an eine Schulung zur genetischen Diagnostik häufiger gegen die Rückmeldung von Zusatzbefunden mit erhöhtem Risiko für Krankheiten mit dem Auftreten im Erwachsenenalter sowie gegen die Rückmeldung von Varianten zu Anlageträgerschaften für rezessive Erkrankungen als einen Monat später.
The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	Monaghan et al., 2020, USA	ACMG Statement, Richtlinien-dokument	5 Expertinnen und Experten im Auftrag des ACMG-Ausschusses für berufliche Praxis und Richtlinien	Daten aus pränatalen Exomsequenzierungen können neue Erkenntnisse über das Spektrum der Anomalien bei seltenen Erkrankungen oder zu noch nicht beschriebenen pränatal auftretenden Merkmalen von bereits bekannten genetischen Krankheiten liefern. Es wird empfohlen, dass diagnostische Labore klar definierte Richtlinien bezüglich der Arten von Varianten haben sollen, welche für den Fetus und im Fall von Duo- oder Trio Untersuchungen für die Eltern, rückgemeldet werden sollen. In Bezug auf Zusatzbefunde, die nicht der ACMG Minimumsliste entsprechen („incidental findings“) wird die Rückmeldung von Befunden, die hochpenetrant und pathogen sind und von denen bekannt ist, dass sie mittelschwere bis schwere Störungen im Kindesalter verursachen, empfohlen. Viele dieser Erkrankungen kann die fetale Bildgebung nicht nachweisen und feststellen.

Parents' perception of personal utility of exome sequencing results

Mollison et al., 2020, USA

Längsschnittstudie (Empirische Untersuchung, Befragung)

Beobachtungen und Aufzeichnungen von Rückmeldungen und Beratungsgesprächen von 31 untersuchten Kindern

Die Ergebnisse zeigten, dass die Eltern selbst Ergebnisse schätzten, die nicht mit der Fragestellung in Verbindung standen und die Entscheidung zur Befundmitteilung nicht bereuten. Die Information, die bei der genetischen Abklärung erhoben wurde, diente den befragten Elternteilen dazu, mögliche Ursachen auszuschließen, den diagnostischen Irrweg zu beenden oder in die richtige Richtung zu lenken und den Fokus auf die Behandlung der diagnostizierten Varianten oder Symptome zu verlagern.

3.1.5 Literatur zur Aufklärung über Zusatzbefunde

Die Aufklärung über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden, welche nicht in Zusammenhang mit der Indikation für die genetische Untersuchung stehen, erhält in den bisher untersuchten Richtlinien sowie auch in den Studien, die im Abschnitt zur Rückmeldung diskutiert wurden, eine wesentliche Rolle. Das österreichische Gentechnikgesetz erfordert eine Aufklärung über Zusatzbefunde, durch eine Fachärztin oder einen Facharzt, nicht nur bei der Exomdiagnostik, sondern bei jeder Art von genetischer Untersuchung. Die European Society of Human Genetics und das American College of Medical Genetics and Genomics sprechen sich ebenfalls dafür aus, über das mögliche Auftreten von Zusatzbefunden aufzuklären. Aus diesem Grund wird im folgenden Teil der Arbeit auf die Studienlage zum Thema der Aufklärung eingegangen und die wissenschaftlichen Ansatzpunkte werden vorgestellt.

Der Aufsichtsrat des ACMG hat, nachdem die ACMG Richtlinie zum Umgang mit Zusatzbefunden in der Exomdiagnostik erschienen ist, eine eigene Stellungnahme zur Einverständniserklärung veröffentlicht (ACMG Board of Directors, 2013). Im Generellen sprach sich der Aufsichtsrat dafür aus, dass vor jeder Exomsequenzierung eine genetische Beratung durch eine Humangenetikerin oder einen Humangenetiker erfolgt, und dass das Einverständnis schriftlich dokumentiert wird. Bezüglich der Zusatzbefunde war die Position der Arbeitsgruppe, dass die zu untersuchende Person oder die Erziehungsberechtigten, beziehungsweise die vertretende Person, im Rahmen des Aufklärungsgesprächs auch über Zusatzbefunde informiert werden sollte. Zusätzlich zur Möglichkeit des Auftretens dieser, sollte auch über die erwartete Häufigkeit und über die unterschiedlichen Arten von zusätzlichen Befunden, wie sicher krankheitsverursachende Varianten bis hin zu Varianten unklarer Signifikanz aufgeklärt werden. Es sollte angegeben werden, welche Arten rückgemeldet werden. Weiters wäre es ratsam, über das Vorgehen der Kontaktierung zu informieren, für den Fall, dass neue Erkenntnisse über bisher unklare Varianten gewonnen werden. Trotz aller Vorschläge heben die Autorinnen und Autoren schlussendlich hervor, dass bei jeder genetischen Untersuchung die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt auf den individuellen Fall der Patientin oder des Patienten eingehen und darauf abgestimmt vorgehen sollte.

3.1.5.1 Abbildung von Zusatzbefunden in der Einverständniserklärung zur genetischen Untersuchung

Eine spanische Studie von Ayuso et al. (2013), analysierte Einverständniserklärungen zu Genom- und Exomsequenzierungen. Vorweg wurde eine Liste mit zehn Minimelementen, welche eine Einverständniserklärung enthalten sollte, erstellt. Der Umgang mit Zusatzbefunden, sowie das Recht auf Nichtwissen dieser, waren Punkte der Liste. Es zeigte sich, dass Zusatzbefunde in 15 von 18 Einverständniserklärungen angeführt waren, dies entspricht 83% der Aufklärungsbögen. Meist wurde aber nicht genauer über den möglichen Vorteil oder die Risiken eines solchen Befundes in der Einverständniserklärung informiert. Daher empfahlen die Autorinnen und Autoren, das Vorgehen mit Zusatzbefunden, vor allem welche Arten rückgemeldet werden, genauer anzuführen, sowie den Patientinnen und Patienten die Möglichkeit zu geben die Mitteilung von Zusatzbefunden abzulehnen.

Die Erwähnung von Zusatzbefunden in Einverständniserklärungen wurde in einer britischen Studie von Dheensa et al. (2018) analysiert. Weiters wurden Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik zur Aufklärung über Zusatzbefunde befragt. Die Studie zeigte, dass von 24 unterschiedlichen Aufklärungsformularen, nur sechs Formulare die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden erwähnten. Eine Auswahlmöglichkeit, ob und welche Zusatzbefunde mitgeteilt werden, war nicht verfügbar. Die allgemeine Meinung der befragten Fachpersonen war, dass Einverständniserklärungen, die einen Abschnitt mit Zusatzbefunden enthielten, zu lang und aufgrund der zusätzlichen Information zu kompliziert sein würden. Sie hatten außerdem die Befürchtung, dass sich die Patientinnen und Patienten mit der Last an Information erdrückt fühlen könnten und zu viele Boxen zum Anhaken von der eigentlichen fallbezogenen Aufklärung ablenken könnten. Die Autorinnen und Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass Einverständniserklärungen vereinfacht werden sollten, ohne zu versuchen mehrere Kategorien von Zusatzbefunden einzubauen. Die Autorinnen und Autoren schlugen vor, einheitliche Einverständniserklärungen, zumindest innerhalb eines Landes, zu verwenden um einen standardisierten Vorgang bei der Aufklärung und Mitteilung von Zusatzbefunden zu gewährleisten.

In einer Studie von Barajas et al. (2015) wurden 181 Mitglieder der American Academy of Pediatrics zum Umgang mit Zusatzbefunden bei Genomsequenzierungen bei Kindern befragt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie, war die Richtlinie des ACMG zur aktiven Suche und Rückmeldung aller Zusatzbefunde der Genliste, ungeachtet dessen ob zugestimmt wurde

oder nicht, noch aktuell. Mehr als 80% der befragten Personen waren der Ansicht, dass Patientinnen und Patienten, beziehungsweise die Eltern dieser, auch das Recht haben sollten nicht über Zusatzbefunde informiert zu werden. Dieses Ergebnis impliziert, dass bereits die Einverständniserklärung zur Untersuchung den zu untersuchenden Personen die Wahl lassen sollte, ob die Mitteilung von Zusatzbefunden gewünscht wird.

Im darauffolgenden Jahr hat das ACMG in einer neuen Version der Richtlinie zum Umgang mit Zusatzbefunden, die Möglichkeit der Ablehnung der Mitteilung von Zusatzbefunden, angeführt. (Kalia et al., 2016)

Im selben Jahr führten Scheuner et al. eine Studie durch (2015), in welcher Mitglieder des ACMG zu Zusatzbefunden befragt wurden. Eine Web-basierte Umfrage wurde an 1687 Mitglieder versandt. Die Antwortrate betrug 29%, es wurden Fragen zu 4 Hauptthemen gestellt. Neben der besten klinischen Vorgehensweise bei der Erhebung und Rückmeldung von Zusatzbefunden, den Patientinnen- und Patientenpräferenzen und Richtlinien, wurden drei Aussagen zur Einverständniserklärung aufgestellt. Über 90% der Expertinnen und Experten stimmten zu, dass es in der Verantwortung des klinischen Teams, das die Untersuchung anordnete, liegt, dass die zu untersuchende Person oder die Eltern über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden aufgeklärt und beraten werden. Außerdem sprachen sich die Mitglieder in 79% dafür aus, dass es unbedingt notwendig ist, ein Einverständnis für die Erhebung und Mitteilung von Zusatzbefunden zu erhalten.

Ähnlich wie in den beiden vorherigen Studien veröffentlichten Bernhardt et al. (2016) eine Studie, in welcher 29 Fachleute, die genetische Beratungsgespräche durchführen, zur Aufklärung über Genomsequenzierungen befragt wurden. Fast alle der befragten Personen gaben an, sich zu Beginn ihrer Laufbahn bei Beratungsgesprächen noch sehr an den Aufklärungsbogen gehalten und sich daran orientiert zu haben. Im Laufe der Zeit und mit mehr Erfahrung konnten die beratenden Fachleute die Hauptthemen der Aufklärungsgespräche besser zusammenfassen und die zu besprechenden Themen den Patientinnen und Patienten anpassen und nach individueller Wichtigkeit ordnen. Viele der Befragten sahen die größte Herausforderung während des Einverständnisgespräches darin, die zu untersuchenden Personen oder die Elternteile über das breite Spektrum von Ergebnissen, darunter auch Zusatzbefunde, aufzuklären, weil kaum jemand mit deren Bedeutung vertraut war. Die Fachleute erklärten, dass es ihnen wichtig war, über die Möglichkeit und unterschiedlichen Arten von Zusatzbefunden aufzuklären, Beispiele zu nennen und die

Patientinnen und Patienten fallspezifisch bei der Entscheidung, ob eine Rückmeldung gewünscht wird, zu unterstützen.

Die zwei nachfolgenden Studien zeigen ergänzend die Sichtweise von betroffenen Personen die eine Diagnostik erhalten haben, sowie von Eltern von untersuchten Kindern.

Eine Studie von Bergner et al. (2015) untersuchte die Aufklärungserfahrungen zu Exomuntersuchungen von 15 erwachsenen Personen, die diese Analyse im Rahmen einer großen Studie bei Verdacht auf eine Erbkrankheit erhalten hatten. Ein Aufklärungsgespräch mit einer durchschnittlichen Dauer von 40 Minuten hatte in den letzten neun Monaten vor der Untersuchung stattgefunden. Die Personen wurden für das Interview über die Aufklärung telefonisch befragt. Die Ergebnisse waren, dass alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer über Zusatzbefunde Bescheid wussten und das Konzept dieser beschreiben konnten. Zusätzlich wussten die befragten Personen noch, dass sie die Wahl hatten, welche Untersuchungsergebnisse sie mitgeteilt bekommen wollten. Die weiteren Ergebnisse zeigten jedoch, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die Thematik der Zusatzbefunde zwar verstanden hatten, die Auswirkungen eines Zusatzbefundes jedoch nicht hinterfragt hatten, da der Fokus der untersuchten Personen auf dem Auffinden der Ursache ihrer, den Symptomen zugrundeliegenden Erkrankung, lag. Als letztes Ergebnis bezüglich der Frage nach den möglichen persönlichen und familiären Auswirkungen von Zusatzbefunden, konnte die Studie zeigen, dass die meisten interviewten Personen nur den potentiellen Nutzen beschrieben, ohne mögliche Risiken zu erwähnen.

Genauso wie Bergner et al. beschäftigten sich Mackley et al. (2018) in einer Studie mit der Meinung über Zusatzbefunde von Betroffenen mit seltenen genetischen Erkrankungen. Es wurden 16 Patientinnen und Patienten oder Eltern von Betroffenen über ihre Sichtweise befragt. Viele der Befragten, waren der Annahme, dass sie bei neuen Erkenntnissen kontaktiert werden würden, sowie auch bei Ablehnung des Erhalts von Zusatzbefunden zu einem späteren Zeitpunkt dennoch Zugriff auf diese Ergebnisse haben würden. Diese Ergebnisse zeigen den Bedarf einer detaillierteren Aufklärung darüber, unter welchen Bedingungen eine Kontaktierung stattfindet.

3.2.1 Erstellung einer österreichweite Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen

Bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gilt das Gentechnikgesetz mit §69 zu Einwilligung und Beratung. Das GTG erfordert eine Aufklärung und schriftliche Zustimmung zur Durchführung der Untersuchung für genetische Analysen vom Typ 2, 3 und 4 aus §65 Absatz 1 GTG.

Die Typen werden wie folgt eingeteilt:

- Typ 1: „dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikation von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten“
- Typ 2: „dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht“
- Typ 3: „dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind“
- Typ 4 : „dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind“

Im Rahmen einer genetischen Analyse, wie einer Exomsequenzierung, wird ein umfangreicher genetischer Datensatz erzeugt. Die Untersuchung der Keimbahn kann Ergebnisse aus drei Kategorien Typ 2, Typ 3 und Typ 4 ergeben.

Im Zuge eines Beratungs- und Aufklärungsgespräches sollte laut den Empfehlungen der ÖGH nicht nur über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden gesprochen werden, sondern auch informiert werden, welche Befunde prinzipiell mitgeteilt und erhoben werden. Es sollte auch festgestellt werden, für welche Befunde die Mitteilung gewünscht wird. (Rudnik-Schöneborn, 2017).

Der §71 Absatz 4 GTG beschreibt, dass der untersuchten Person unerwartete Ergebnisse mitzuteilen sind, welche von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind, oder nach denen sie ausdrücklich gefragt wurde. Falls gewünscht, kann den untersuchten Personen auch eine Anlageträgerschaft für eine rezessiv vererbte Erkrankung mitgeteilt werden.

Die ÖGH Richtlinie hält sich an das Gentechnikgesetz und fügt hinzu, dass aufgrund der Komplexität möglicher Zusatzbefunde nicht über jeden denkbaren Befund aufgeklärt werden kann. Deshalb sollte aus dem Wissen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des individuellen Falls, zusammen mit der zu untersuchenden Person entschieden werden, welche Befunde mitgeteilt werden.

Die ESHG führte in der letzten Richtlinie aus dem Jahr 2016 (Matthijs et al.) ebenfalls an, dass über die Möglichkeit von Zusatzbefunden, sowie über das Vorgehen der Mitteilung dieser, aufgeklärt werden soll.

Das ACMG empfiehlt in einer detaillierten Richtlinie (ACMG Board of Directors, 2013) zusätzlich über die erwartete Häufigkeit, die unterschiedliche Einschätzung der Pathogenität einer Variante (Möglichkeiten der Varianteneinstufung je nach Datenlage: sicher krankheitsverursachende Variante, wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante, Variante unklarer Signifikanz), und welche dieser Varianten rückgemeldet werden, aufzuklären. Außerdem wird empfohlen, über das Vorgehen bei Bedarf einer erneuten Kontaktierung der untersuchten Person zu informieren.

An den österreichischen humangenetischen Instituten wird versucht, die Exomauswertung gemeinsam weiterzuentwickeln und Strategien zu deren Verbesserung zu etablieren, einen Teilaspekt stellt auch diese Arbeit dar. Die Ergebnisse der Gegenüberstellung der Empfehlungen wurden im Rahmen des 3.Österreichischen Exomtreffens vorgestellt und diskutiert. Im Anschluss an den Vortrag wurde über den Wunsch der Vereinheitlichung der Aufklärungsbögen für genetische Diagnostik in Österreich gesprochen und mögliche Lösungsansätze bezüglich des Vorgehens der Aufklärung, der Erhebung, sowie der Mitteilung von Zusatzbefunden wurden diskutiert. Das Ziel ist, eine Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen zu erstellen, mit welcher sich alle Humangenetik-Institute in Österreich identifizieren können. Der Umgang mit Zusatzbefunden soll als qualitätssichernde Maßnahme diskutiert, und so weit wie möglich vereinheitlicht werden.

Um den Gesetzen und Richtlinien gerecht zu werden, wurden zu Beginn der Erstellung einer einheitlichen Einverständniserklärung die momentan verwendeten Formulare der vier universitären Humangenetik-Institute in Österreich verglichen und die darin verwendete Abbildung von Zusatzbefunden wurde analysiert.

Die Einverständniserklärung für Exomuntersuchungen des Diagnostik und Forschungsinstitutes für Humangenetik in Graz enthielt den umfangreichsten Abschnitt bezogen auf Zusatzbefunde.

Neben der Begriffserklärung von Zusatzbefunden, und der Erwähnung, dass diese bei Exomuntersuchungen auftreten können, wurde beschrieben, welche Befunde mitgeteilt werden, was ein Zusatzbefund bedeuten könnte und welche Limitierungen die Untersuchung hat. Außerdem wurde der Patientin, dem Patienten oder den Eltern die Möglichkeit gegeben, selbst zu entscheiden, ob die Mitteilung gewünscht wird.

Zusatzbefunde:

Bei sehr umfangreichen Untersuchungen wie der Exom-Untersuchung können im Rahmen der Datenauswertung unbeabsichtigt Veränderungen festgestellt werden, die nicht direkt mit der ursprünglichen Fragestellung in Zusammenhang stehen.

Bei diesen Zusatzbefunden kann es sich beispielsweise um eine bestätigte **Anlageträgerschaft** für eine genetisch (mit)bedingte Erkrankung handeln, die zu einem späteren Zeitpunkt bei Ihnen/Ihrem Kind ausbrechen könnte. Solche genetischen Anlagen können auch **an die Nachkommen weitervererbt** werden. Wir berichten, sofern das erwünscht ist, nur **sicher oder sehr wahrscheinlich krankheitsverursachende genetische Veränderungen** in Genen, die spezielle medizinische **Vorsorgen bzw. eine medizinische Behandlung erfordern**. Dabei richten wir uns nach den **Empfehlungen des ACMG** (American College of Medical Genetics and Genomics)¹. Nach genetischen Veränderungen in diesen Genen wird **nicht explizit gesucht**, manche Regionen dieser Gene sind in unseren genetischen Daten auch nicht enthalten, was bedeutet, dass Veränderungen an manchen Stellen dieser Gene für uns gar nicht erkennbar wären. Somit kann eine krankheitsverursachende Veränderung in medizinisch relevanten Genen nicht ausgeschlossen werden.

- Ich wurde **über die Möglichkeit von „Zusatzbefunden“ informiert** und möchte mein **Recht auf Nichtwissen** wahrnehmen und **nicht** über Zusatzbefunde, welche im Rahmen meiner genetischen Abklärung unabhängig von der ursprünglichen Fragestellung erhoben wurden, **informiert werden**.
- Ich wurde über die Möglichkeit von „Zusatzbefunden“ informiert und möchte über Zusatzbefunde, die im Rahmen meiner genetischen Abklärung entstanden sind, **informiert werden**.

Abbildung 3: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Graz

Die Einverständniserklärung des Institutes für Medizinische Genetik in Wien enthielt ebenfalls einen Absatz über Zusatzbefunde. Es wurde hierbei keine eigene Überschrift benutzt und statt der Bezeichnung „Zusatzbefunde“ die Bezeichnung „Zufallsbefunde“ verwendet. Neben der Erklärung des Begriffs wurde die Möglichkeit gegeben, die Mitteilung abzulehnen, nur die Mitteilung von Befunden zu wünschen die therapierbare Erkrankungen betreffen beziehungsweise für die es eine Prävention gibt, oder sogar die Mitteilung von Zusatzbefunden zu wünschen, für welche derzeit keine Therapie oder Prophylaxe möglich sind. Es wurde angeführt, dass keine Befunde mitgeteilt werden, falls keine der Auswahlmöglichkeiten angekreuzt wurde.

Diese Angabe stellt eine Vorgehensweise dar, die zur Vereinheitlichung des Umganges mit Zusatzbefunden in eine österreichweite Einverständniserklärung miteinbezogen werden sollte.

In seltenen Fällen kann es im Rahmen von genetischen Untersuchungen zum Nachweis von Krankheiten oder Veranlagungen für Krankheiten kommen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der oben angegebenen Indikation stehen (**Zufallsbefunde**). Sollte dies auftreten, bitte ich

- keine Mitteilung** zu aufgetretenen Zufallsbefunden zu erhalten.
- um die **Mitteilung** von Zufallsbefunden für Krankheiten, zu denen **Therapie oder Prophylaxe möglich** sind.
- zusätzlich auch um die **Mitteilung** von Zufallsbefunden für Krankheiten, zu denen zurzeit **keine Therapie oder Prophylaxe** möglich sind.

(Wird nichts angekreuzt, gehen wir davon aus, dass **keine Zufallsbefunde mitgeteilt** werden sollen.)

Abbildung 4: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Wien

In der Einverständniserklärung des Institutes für Humangenetik in Innsbruck war vermerkt, dass über das mögliche Auftreten von Zusatzbefunden informiert werde, jedoch wurde der zu untersuchenden Person nicht die Möglichkeit gegeben, die Befundmitteilung abzulehnen. Es wurde durch ein zusätzliches Informationsblatt zu genetischen Untersuchungen genauer über Zusatzbefunde und deren Rückmeldung informiert, sowie, dass Befunde zu Anlageträgerschaften grundsätzlich nicht mitgeteilt werden.

Nur für Array-Diagnostik, Panel-Diagnostik, genomweite Analysen (z.B. Exom, Genom): Ich wurde über die Besonderheiten dieser Analysen, speziell die **Möglichkeit von unklaren Befunden oder Zufallsbefunden informiert**. Bei der Panel-Diagnostik werden mehrere Gene untersucht, die jeweils für das bei mir vorliegende Krankheitsbild relevant sein könnten; im Befund wird genau berichtet, welche Gene in welchem Umfang erfasst wurden. **Ich habe die relevanten Informationsblätter erhalten:**

zur Array-Diagnostik zur Panel-Diagnostik

Abbildung 5: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Innsbruck

Es kann sein, dass sich im Rahmen der genetischen Untersuchung **Zufallsbefunde** ergeben, die nicht in Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen, aber trotzdem eine gesundheitliche Bedeutung haben können. Nicht immer besteht bei solchen Befunden die Möglichkeit einer wirksamen Behandlung oder Vorbeugung. Sie werden von uns nur dann **über solche Befunde informiert, wenn ihre medizinische Bedeutung gesichert ist und sich medizinische Konsequenzen ergeben**. Zufallsbefunde, die nur ein **leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko für die eigene Person (genetischer „Risikofaktor“ für eine multifaktorielle Krankheit)** oder ggf. für zukünftige Kinder (z.B. **Anlageträgerschaft für eine rezessive Krankheit**) bedeuten, werden in der Regel nicht mitgeteilt.

Abbildung 6: Zusätzliches Informationsblatt für genetische Untersuchungen

Die letzte analysierte Einverständniserklärung der Division für Klinische Genetik in Salzburg enthielt eine Erklärung zu Zusatzbefunden und beschrieb wie das Informationsblatt aus Innsbruck, welche Befunde mitgeteilt werden. Den Patientinnen und Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, generell zu allen Zusatzbefunden informiert zu werden, nur dann informiert zu werden, wenn eine Prävention oder Therapie vorhanden ist oder eine Mitteilung aller Befunde abzulehnen.

Es können sich **Zufallsbefunde** ergeben, die auf Erkrankungsrisiken hinweisen, die nichts mit der eigentlichen Fragestellung zu tun haben. Da es nicht immer eine wirksame Behandlung oder Vorbeugung für die jeweilige Erkrankung gibt, werden sie über solche Befunde **nur informiert, wenn die **medizinische Bedeutung gesichert ist und Sie schriftlich auf der Einverständniserklärung bestätigen, dass sie auch darüber informiert werden möchten.**** Zufallsbefunde, die nur ein **leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko** für denjenigen/diejenige selbst (**genetische Risikofaktoren**) oder ggf. dessen/deren Nachkommen (**Anlageträgerschaft bei rezessiven Erkrankungen**) bedeuten, werden in der Regel **nicht mitgeteilt.**

* **Genomweite Analysen (DNA-Array):** Ich wurde über die besonderen Gegebenheiten dieser Analyse, speziell die **Möglichkeit von unklaren Befunden oder Zufallsbefunden, informiert.**

Über Zufallsbefunde möchte ich

- generell informiert werden;**
- nur dann informiert werden, wenn eine Vorbeugung/Therapie möglich ist;**
- NICHT informiert werden.**

Abbildung 7: Abschnitt Zusatzbefunde Einverständniserklärung Salzburg

Für das 4. Österreichische Exomtreffen in Wien im Juli 2019, erstellte ich eine ausgearbeitete erste Version einer gemeinsamen österreichweiten Einverständniserklärung. Der Abschnitt dieser Einverständniserklärung zu den Zusatzbefunden wird im nächsten Teil der Arbeit ausführlicher besprochen.

3.2.2 Konzeptentwurf der Einverständniserklärung

Die Neuerstellung begann damit, den Abschnitt der Daten der zu untersuchenden Person zu erstellen. Zusätzlich wurde überlegt, dass die Angaben zur entnommenen Probe nicht genauer definiert werden sollten, da ansonsten eventuell eine weitere Einverständniserklärung bei erneuter Analyse derselben Person notwendig wäre. Dies würde den Ablauf der Untersuchung erschweren. Weiters war die Überlegung, kein spezielles Untersuchungsverfahren anzuführen, damit die Einverständniserklärung einheitlich für diverse genetische Untersuchungen zur Abklärung einer definierten Fragestellung verwendet werden kann.

Neben der Neuverfassung der Abschnitte zu den Daten der zu untersuchenden Person, dem Datenschutz, der Aufbewahrung der Proben sowie der Verwendung der Ergebnisse für wissenschaftliche Zwecke und Qualitätskontrollen, wurde die Aufmerksamkeit vor allem auf den Absatz zu Zusatzbefunden gerichtet.

Um den Anforderungen des Gentechnikgesetzes gerecht zu werden, sowie den Richtlinien entsprechend vorzugehen, wurde in dem Absatz zuerst beschrieben, worum es sich bei Zusatzbefunden handelt. Es wurde außerdem erklärt, dass sich der Untersuchungsumfang nur nach der Fragestellung, daher der Indikation für die Untersuchung, richtet. Das bedeutet, dass nicht aktiv nach Zusatzbefunden gesucht wird. Zusätzlich wurde erklärt, welche Befunde bei Zustimmung zur Rückmeldung mitgeteilt werden.

Bei der Präsentation der bisherigen Einverständniserklärungen, einem ersten neuen Formularvorschlag, und Diskussion mit den Mitgliedern der Humangenetik Institute in Salzburg und Wien, wurde sich auf folgenden Satz geeinigt: „Ich wurde über die Möglichkeit von Zusatzbefunden aufgeklärt und möchte über Zusatzbefunde, welche im Rahmen meiner genetischen Abklärung entstanden sind, informiert werden.“ Zu diesem Punkt haben die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, diese Zustimmungserklärung mit „Ja“ oder „Nein“ anzukreuzen. Außerdem enthält die Einverständniserklärung den Hinweis, dass - falls keine Antwort angekreuzt wurde - keine Zusatzbefunde mitgeteilt werden.

Um die Einverständniserklärung, für jedes Humangenetik Institut zu individualisieren, kann die für das jeweilige Institut übliche Formatierung sowie der eigene Briefkopf verwendet werden.

Der Absatz über Zusatzbefunde ist in den folgenden Entwürfen der Einverständniserklärung gelb umrandet.

Österreichweite Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Analyse

Name Institut
Adresse, PLZ, Stadt
E-Mail Adresse
Tel. +43 / 000 0000000
Fax +43 / 000 0000000

Ich bin damit einverstanden, dass bei

- mir selbst
 meinem Kind/ der von mir vertretenen Person

....., geboren am

Nachname, Vorname (in Blockbuchstaben)

hinsichtlich Verdachtes/ Abklärung auf

.....
z.B. Krankheit/ Genlocus/ Art der Abklärung/ Art der Untersuchung

eine genetische Analyse

an einer entnommenen Probe durchgeführt wird.

Ich wurde gemäß § 69 GTG fachärztlich über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der geplanten Untersuchung aufgeklärt, sowie über das Eingriffsrisiko informiert. Falls die Analyse nicht vor Ort möglich ist, bin ich mit dem Versand der Probe an ein anderes diagnostisches Labor im In- oder Ausland einverstanden.

Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen lassen und/ oder auf eine Ergebnismitteilung verzichten kann. Der Befund verbleibt dann in o.g. Institut.

Kennwort für Rückfragen:

(unbedingt erforderlich für telefonische Rückfragen!)

Bitte deutlich in BLOCKBUCHSTABEN

Zusatzbefunde:

Für manche Fragestellungen wird ein umfangreicher genetischer Datensatz generiert. Der Untersuchungsumfang richtet sich aber ausschließlich nach der Fragestellung.

Bei umfassenden genetischen Analysen können im Rahmen der Datenauswertung Veränderungen festgestellt werden, die nicht direkt mit der ursprünglichen Fragestellung in Zusammenhang stehen. Über die Fragestellung hinausgehende medizinisch (vorsorge- oder therapie-) relevante Befunde werden bei Zustimmung, nach den aktuellen Empfehlungen der ÖGH (Österreichische Gesellschaft für Humangenetik), mitgeteilt.

Ich wurde über die Möglichkeit von Zusatzbefunden aufgeklärt und möchte über Zusatzbefunde, die im Rahmen meiner genetischen Abklärung entstanden sind, informiert werden.

- Ja Nein

Falls keiner der oben genannten Punkte angekreuzt ist, wird davon ausgegangen, dass die Mitteilung von Zusatzbefunden nicht erwünscht ist.

Befundbericht:

Ein Befundbericht ergeht nach §71 GTG an meine/n betreuende/n Ärztin/ Arzt/ Zuweiser/in. Sollten zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen einer Reevaluierung der genetischen Daten zusätzliche Befunde erhoben oder bereits mitgeteilte Varianten neu klassifiziert werden, erfolgt auch diese Mitteilung schriftlich an diese Person.

Darüber hinaus wünsche ich die zusätzliche Übersendung eines Befundberichts an folgende/n Ärztin/ Arzt.

.....
Name des Arztes, Fachrichtung PLZ/ Ort

Datenschutz, Probenaufbewahrung, Qualitätssicherung, wissenschaftliche Untersuchungen:

Die von mir erhobenen Ergebnisse der genetischen Analysen werden in der Einrichtung, in der sie erhoben wurden, aufbewahrt. Ich wurde informiert, dass ich auf eine weitere Dokumentation verzichten kann.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Einverständniserklärung gewonnenen genetischen Laborbefunde des Typs 2, 3 und/ oder 4 in Arztbriefen, Krankengeschichten sowie elektronischen Befunderfassungssystemen (§ 65 iVm § 71a GTG), dokumentiert werden.

Ja Nein

Ich bin damit einverstanden, dass die Resultate meiner genetischen Analyse in elektronischen Befunderfassungssystemen (zB. ELGA), dokumentiert werden.

Ja Nein

Überschüssiges Probenmaterial wird nach der Befunderstellung aufbewahrt, um es ggf. für zukünftige diagnostische Analysen verwenden zu können. Es kann auch für Zwecke der Qualitätskontrolle oder Methodenentwicklung verwendet werden; dabei wird das Material anonymisiert, so dass eine nachträgliche Zuordnung zu einer Person ausgeschlossen ist. Die persönlichen krankheitsbezogenen Daten werden elektronisch verwaltet und gespeichert. Aus Gründen der Qualitätssicherung können solche Daten in anonymisierter Form statistisch ausgewertet werden. Anonymisierte Daten können auch von befugten Personen anderer Zentren für Medizinische Genetik (nicht aber anderer Einrichtungen) eingesehen werden. Dabei werden alle Auflagen des Datenschutzgesetzes und des Gentechnikgesetzes in den jeweils gültigen Fassungen strikt eingehalten.

Ich stimme zusätzlich der anonymen Verwendung der entnommenen Proben bzw. der erhobenen Daten für wissenschaftliche Untersuchungen, die zur Aufklärung der Krankheitsentstehung und/ oder der Weiterentwicklung der diagnostischen bzw. therapeutischen Möglichkeiten dienen, sowie für die Weiterbildung von Student/innen und klinischem Personal und für Publikationen in Fachliteratur zu.

Ja Nein

Falls keiner der oben genannten Punkte angekreuzt ist, wird davon ausgegangen, dass der Dokumentation sowie der Verwendung der Daten für wissenschaftliche Untersuchungen beziehungsweise der Qualitätssicherung zugestimmt wird.

..... Datum Nachname/ Vorname Patient/in bzw. Vertreter/in (BLOCKSCHRIFT) Unterschrift Patient/in bzw. Vertreter/in
..... Datum Nachname/ Vorname aufklärende/r Facharzt/ärztin (BLOCKSCHRIFT) Unterschrift aufklärende/r Facharzt/- ärztin

Das österreichische Gentechnikgesetz schreibt im § 69 vor, dass eine genetische Analyse des Typs 2, 3 oder 4 einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden darf. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen. Wir bitten Sie daher höflich, dieses Formular ausgefüllt und unterzeichnet an uns zurückzusenden. Diese Einverständniserklärung wurde institutsübergreifend in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) erstellt.

Anschließend an das 4. Exomtreffen der österreichischen Humangenetik Institute in Wien im Juli 2019 wurden die Diskussionen zur einheitlichen Einverständniserklärung via E-Mail-Verkehr weitergeführt. An der schriftlichen Diskussion beteiligten sich Univ.-Prof. Dr.med.univ. Michael Speicher, Dr.ⁱⁿ med.univ. Sarah Verheyen, Dr.ⁱⁿ Cecilia Bracco, Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Zschocke Ph.D. sowie Assoc.Prof.Priv.Doiz.Dr.med.univ. Franco Laccone.

Es wurden Formulierungen speziell zur Rückmeldung der Zusatzbefunde besprochen. Aufgrund fehlender einheitlicher internationaler Richtlinien zum Umgang mit Zusatzbefunden, wurde entschieden, dass auch nicht auf die Richtlinien der ÖGH verwiesen werden sollte. Es wurde vorgeschlagen, dass die Formulierung mit Richtlinien ersetzt wird durch: „Solche Zusatzbefunde werden nur dann mitgeteilt, wenn dies für Sie sinnvoll sein könnte und Sie die Mitteilung wünschen.“ Somit würde von keiner allgemeingültigen Richtlinie gesprochen und jedes diagnostische Institut hätte somit noch eine gewisse Entscheidungsfreiheit. Dieser Satz, sowie eine leicht abgeänderte Formulierung des bisher vorgeschlagenen Absatzes, wurden schließlich in die Einverständniserklärung zur genetischen Analyse des Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik Graz in der Version vom 15. Juni 2020 übernommen.

Eine weitere positive Änderung der einheitlichen Einverständniserklärung war, dass ein Abschnitt zu Wiederholungsanalysen eingefügt wurde. Dieser beschreibt, dass aufgrund der wissenschaftlichen Weiterentwicklung, eine erneute Analyse zu neuen Erkenntnissen führen könnte. Es wird angegeben, dass bei bedeutsamen Befunden durch Wiederholungsanalysen, diese an die untersuchte Person und die betreuende Ärztin oder den betreuenden Arzt mitgeteilt werden. Die Patientin oder der Patient kann diesem Punkt zustimmen oder ablehnen, dass zur Klärung der medizinischen Fragestellung eine erneute Analyse durchgeführt werden darf. Es wird zudem angegeben, dass kein Anspruch auf eine wiederholte Analyse besteht. Es wurden, abgesehen vom Absatz über Zusatzbefunde und des Hinzufügens der Wiederholungsanalysen, ein paar Änderungen in mehreren Abschnitten bezüglich der Formulierung und der Formatierung vorgenommen.

Auf der nächsten Seite findet sich die bearbeitete Version der ersten einheitlichen Einverständniserklärung, die in Zusammenarbeit der Mitglieder der universitären österreichischen Humangenetik Institute in Anlehnung an den ersten Entwurf entstanden ist. In dieser können die zu untersuchenden Personen nach der Aufklärung über Zusatzbefunde entscheiden, ob sie über, nach wissenschaftlichem Stand relevante, krankheitsverursachende Varianten und Zusatzbefunde über behandelbare Erkrankungen, informiert werden möchten.

Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Analyse

Ich bin damit einverstanden, dass bei

- mir selbst
- meinem Kind
- der von mir vertretenen Person

..... Nachname, Vorname (in Blockbuchstaben) geboren am

hinsichtlich Verdachtes/ Abklärung auf

.....
z.B. Krankheit/ Genlocus/ Art der Abklärung/ Art der Untersuchung

an einer entnommenen Probe eine **genetische Analyse** durchgeführt wird.

Ich wurde fachärztlich gemäß § 69 GTG über Wesen, Tragweite und Aussagekraft und Konsequenzen der genetischen Analyse sowie ggf. über mögliche Risiken der Probenentnahme aufgeklärt und stimme in freiem Einverständnis der Analyse zu. Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchung bis zur Kenntnisnahme des Befundes ohne Angabe von Gründen abbrechen lassen und/oder auf eine Ergebnismitteilung verzichten kann. Auch die anderen hier getätigten Entscheidungen kann ich jederzeit durch schriftliche Mitteilung an das Institut ändern oder widerrufen. Die Entscheidungen gelten für mich bzw. entsprechend auch für mein Kind bzw. die von mir vertretene Person.

Die Analyse erfolgt in der Regel an oben genanntem Institut oder einem anderen Zentrum für Medizinische Genetik in Österreich. In besonderen Fällen kann die Analyse auch an einem anderen diagnostischen Labor im In- oder Ausland erfolgen. Personenbezogene Daten sowie die Ergebnisse der genetischen Analysen werden in dem Institut, welches die Analyse durchführt, schriftlich, elektronisch oder auf andere Weise gespeichert. Dabei werden alle Vorgaben der europäischen Datenschutzgrundverordnung sowie des österreichischen Gentechnikgesetzes eingehalten.

Wiederholungsanalysen

Das Wissen über genetische Veränderungen steigt stetig an. Deshalb kann für manche medizinische Fragestellungen eine erneute Analyse der Proben oder Daten nach einer gewissen Zeit zu neuen Erkenntnissen führen. Falls sich bei solchen Wiederholungsanalysen Befunde ergeben sollten, die für Sie von Bedeutung sein könnten, würden wir dies Ihnen bzw. den Sie betreuenden Ärzt/inn/en mitteilen. Es besteht jedoch kein Anspruch auf eine Wiederholungsanalyse. Bitte geben Sie nachfolgend an, ob Sie damit einverstanden sind:

- Ich erlaube, dass zur Klärung meiner medizinischen Fragestellung meine Daten und Proben ggf. zu späteren Zeitpunkten erneut analysiert werden, wenn dies sinnvoll und möglich ist Ja Nein

*Falls keine Auswahlmöglichkeit angekreuzt ist, wird davon ausgegangen, dass Sie dies **nicht** wünschen.*

Zusatzbefunde

Im Rahmen einer genetischen Analyse wird oft ein umfassender genetischer Datensatz erzeugt, welcher gezielt für die spezifische Fragestellung ausgewertet wird. Manchmal werden dabei auch genetische Varianten oder Veränderungen festgestellt, die nicht direkt mit der ursprünglichen Fragestellung in Zusammenhang stehen, die aber aus anderen medizinischen Gründen für Vorsorge oder Therapie relevant sein könnten. Solche *Zusatzbefunde* werden nur dann mitgeteilt, wenn dies für Sie sinnvoll sein könnte, und Sie die Mitteilung wünschen. Sie können dies nachfolgend angeben:

- Ich möchte über medizinisch relevante Zusatzbefunde informiert werden Ja Nein

*Falls keine Auswahlmöglichkeit angekreuzt ist, wird davon ausgegangen, dass Sie dies **nicht** wünschen.*

Mitteilung von Befunden, Dokumentation

Die Ergebnisse der Analyse werden in einem Befund zusammengefasst, welcher, falls nicht anders festgelegt, an die/den überweisende/n und ggf. die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt übermittelt werden. Weitere Personen erhalten den Befund nur, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen und erlauben.

Ich bitte darum, den Befund der genetischen Analyse auch an folgende/n Ärztin/Arzt zu senden:

.....
Name des Arztes, Fachrichtung

.....
PLZ/ Ort

Genetische Analysen der Keimbahn sind lt. dem Österreichischen Gentechnikgesetz (GTG) einwilligungspflichtig:

Typ 2 = Feststellung bzw. Abklärung einer bestehenden Krankheit

Typ 3/4 = Feststellung eines Erkrankungsrisikos (Prädisposition) oder eines Überträgerstatus...

Typ 3 = für eine vorbeugbare oder therapierbare Erkrankung

Typ 4 = für eine NICHT vorbeugbare oder therapierbare Erkrankung

Ergebnisse aus einer Analyse des Typs 4 dürfen nicht in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Für Ergebnisse aus Analysen des Typs 2 und 3 ist eine Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten meist sinnvoll, um eine optimale Behandlung sicherzustellen, Sie können dies jedoch nachfolgend auch ablehnen:

Ich bin mit der Dokumentation der diagnostischen bzw. therapie relevanten Befunde (Typ 2/3 GTG) einverstanden

- in Arztbriefen/Krankenakten meiner betreuenden Ärztinnen/Ärzte Ja Nein
- in der elektronischen Gesundheitsakte ELGA Ja Nein

*Falls keine der Auswahlmöglichkeiten angekreuzt ist, wird von einer **Zustimmung** ausgegangen.*

Zukünftiger Umgang mit Proben bzw. Daten, Qualitätssicherung

Nicht verwendetes Probenmaterial wird nach Abschluss der gewünschten Untersuchungen aufbewahrt.

Eine gesonderte Analyse von Proben und Daten kann für Qualitätskontrollen oder Methodenentwicklung, die Aus- und Weiterbildung oder wissenschaftliche Fragestellungen hilfreich sein. Dabei werden Proben/ Daten so verschlüsselt, dass eine Zuordnung zu einer Person ausgeschlossen ist. Bitte geben Sie nachfolgend an, ob Sie damit einverstanden sind:

- Ich bin mit der verschlüsselten Verwendung meiner Proben für Qualitätskontrollen oder Methodenentwicklung bzw. Aus- und Weiterbildung einverstanden Ja Nein

*Falls keine Auswahlmöglichkeit angekreuzt ist, wird davon ausgegangen, dass Sie dies **nicht** wünschen.*

.....
Datum Nachname, Vorname Patient/in bzw. Vertreter/in (Blockbuchstaben)

.....
Unterschrift Patient/in bzw. Vertreter/in

.....
Datum Nachname, Vorname aufklärende/r Facharzt/ärztin (Blockbuchstaben)

.....
Unterschrift aufklärende/r Facharzt/ärztin

Diese Einverständniserklärung wurde institutsübergreifend von der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) entwickelt.
Weitere Informationen sind auf der Homepage der ÖGH, www.oegh.at, erhältlich.

Kennwort für Rückfragen

Für allfällige z.B. telefonische Rückfragen zu genetischen Befunden bitten wir um Angabe eines Kennworts, das nur Sie kennen und mit dem wir ggf. Ihre Identität sicherstellen können:

Kennwort (deutlich in BLOCKBUCHSTABEN):

4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war es, die vorhandenen Richtlinien und Empfehlungen zum klinischen Vorgehen mit Zusatzbefunden zu vergleichen, die Präferenzen von Expertinnen und Experten sowie auch Patientinnen und Patienten zu erheben. Mit diesem Hintergrund soll eine Diskussion der österreichischen Humangenetik-Institute initiiert werden um einen Konsens zum Umgang mit Zusatzbefunden zu finden, der in einer gemeinsamen Einverständniserklärung zur genetischen Diagnostik abgebildet ist.

Die ausgewählten Studien stellen den momentanen Forschungsstand der Thematik zum Umgang mit Zusatzbefunden dar. Die Anzahl der Studien variierte je nach Einteilung der Themen. Während die Studienlage bezüglich der Häufigkeiten und Richtlinien von Zusatzbefunden bei der Exomdiagnostik sehr umfangreich war, gibt es weniger Forschungsergebnisse in Bezug auf die Aufklärung und die Rückmeldung von Zusatzbefunden. Zu den Auswirkungen des Erhalts von Zusatzbefunden nach genetischen Untersuchungen konnten keine Ergebnisse erhoben werden.

Nach Einsicht in die Gesetzestexte konnte gezeigt werden, dass laut §69 Absatz 1 GTG eine genetische Untersuchung nur nach Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung durchgeführt werden darf. Zusätzlich muss die zu untersuchende Person von einer Fachärztin oder einem Facharzt weitreichend über die genetische Untersuchung aufgeklärt werden. (GTG, 2020) Einwilligungsfähig ist nach §865 Absatz 1 ABGB jede geschäftsfähige Person sowie nach §173 Absatz 1 ABGB jedes entscheidungsfähige, mündige Kind zwischen 14 und 18 Jahren. Bezüglich der Zusatzbefunde konnte durch §71 Absatz 4 GTG erhoben werden, dass die Rückmeldung von bestimmten Zusatzbefunden gesetzlich vorgegeben ist, weil *„unerwartete Ergebnisse mitzuteilen sind, welche von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen ausdrücklich gefragt wurde“*. (GTG, 2020) Die Autonomie und Entscheidungsfreiheit in Bezug auf Zusatzbefunde wird in den Vordergrund gestellt.

Die Häufigkeit von Zusatzbefunden bei Genom- und Exomsequenzierungen belief sich je nach Studiendesign zwischen 0.86% und 6.63%, es handelte sich bei diesen Befunden um nachgewiesene pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten welche einen Krankheitswert für eine Erkrankung der untersuchten Person oder ihrer unmittelbaren Familie darstellen. Diese Zahlen sind höher als in bisherigen Forschungsergebnissen dargestellt. In

den meisten Studien wird von etwa 1% Zusatzbefunden gesprochen, allerdings konnte gezeigt werden, dass bei Exomuntersuchungen bis zu jede 15. untersuchte Person (6,63%) einen krankheitsrelevanten Zusatzbefund erhalten kann, was die Wichtigkeit eines einheitlichen und bestmöglichen Umganges unterstreicht.

Für die Gegenüberstellung der vorhandenen Richtlinien und Empfehlungen wurden die Stellungnahmen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Green et al., 2013, Kalia et al., 2016), der European Society of Human Genetics (ESHG) (Van El et al., 2013, Mathijs G. et al., 2016) und die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (DGfH, 2013) sowie der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) (Rudnik-Schöneborn, 2017) ausgewählt und verglichen.

Bereits im Diskussionspunkt der Aufklärung über Zusatzbefunde unterscheiden sich die Empfehlungen der besprochenen Richtlinien. Die ÖGH sowie die ESHG sprechen sich in ihren Richtlinien dafür aus über die Möglichkeit von Zusatzbefunden aufzuklären und den Patientinnen und Patienten die Entscheidung zu überlassen inwieweit diese Zusatzbefunde erhalten möchten. Entgegen dazu lehnte die Arbeitsgruppe des ACMG in ihrer ersten Version der Guidelines aus dem Jahr 2013 die Möglichkeit ab, den zu untersuchenden Personen die Möglichkeit zu geben Präferenzen zum Erhalt von Zusatzbefunden aus der Minimum-Liste zu erläutern. (Green et al., 2013) In Bezug auf die Autonomie und das Recht auf Nichtwissen wurde diese Vorgehensweise von mehreren Seiten als Verstoß gegen ethische Normen gesehen. (Allyse and Michie, 2013; Holtzman, 2013; Townsend et al., 2013)

Die Liste an Genen in denen festgestellte pathogene und wahrscheinlich pathogene Veränderungen berichtet werden sollen, wurde danach gewichtet ob für die Veränderungen eine Möglichkeit der Intervention, also Prävention oder Therapie, besteht. Die Arbeitsgruppe des ACMG empfahl in den ersten Richtlinien, dass bei jeder Exom- oder Genomuntersuchung das mögliche Auftreten von Zusatzbefunden besprochen wird, und auch, dass Labore gezielt nach den gelisteten Veränderungen suchen und diese anschließend, ohne Rücksicht auf Patientinnen- und Patientenpräferenzen, mitteilen. Die Patientinnen und Patienten hatten aber immer das Recht die genetische Untersuchung abzulehnen, falls für sie im Einzelfall die negativen Aspekte von Zusatzbefunden gegenüber den Vorteilen der Testung überwiegen sollten. (Green et al., 2013)

In der zweiten Version der Richtlinie, drei Jahre später, hatte das ACMG die Möglichkeit einer Zustimmungsverweigerung für den Erhalt von Zusatzbefunden eingeführt. Dies wurde

schlussendlich ermöglicht, da bei einer Umfrage 80% der ACMG Mitglieder dafür abstimmten eine Möglichkeit der Ablehnung solcher Befunde zu implementieren, solange die Patientinnen und Patienten im Vorfeld ausreichend aufgeklärt wurden. (Kalia et al., 2016)

In der ÖGH-Stellungnahme erhält die Aufklärung eine zentrale Bedeutung, vor allem wird empfohlen zu kommunizieren welche Befunde mitgeteilt werden. Aufgrund der möglichen medizinischen Konsequenzen durch Zusatzbefunde für Angehörige, empfiehlt die ÖGH eine familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Genauso legen die Richtlinien des ESHG Wert darauf, dass die Patientinnen und Patienten ausführlich aufgeklärt werden und, dass diese informiert sind welche Auswirkungen eine Erhebung von Zusatzbefunden für sie selbst und für Familienangehörige hat. (Van El et al., 2013; Mathijs et al., 2016)

Bezüglich der Vorgehensweise bei der Erhebung von Zusatzbefunden beschreibt die Arbeitsgruppe des ACMG ihr Vorgehen als „opportunistisches Screening“. Die Richtlinie empfiehlt bei jeder Sequenzierungs-Untersuchung nach pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten in den Genen der Minimum-Liste aktiv zu suchen. Der Unterschied zu einer Screening-Untersuchung besteht hierbei jedoch darin, dass die genetisch getestete Person bereits mit Symptomen und einer Primärindikation vorstellig wurde und bei der klinischen Anwendung der Exomdiagnostik nicht nach Zusatzbefunden bei gesunden Individuen gesucht wird.

Die Argumente für die aktive Suche nach krankheitsverursachenden Varianten der in den in der ACMG Richtlinie gelisteten Gene sind nachvollziehbar. Das Ziel dieses Prozesses ist es, möglichst alle Varianten aufzudecken um auch im familiären Umfeld der Patientin oder des Patienten die Möglichkeit der Untersuchung nutzen und bei Erkennen eines Erkrankungsrisikos mit gegebenenfalls vorhandenen Therapien einzugreifen zu können. (Kalia et al., 2016) Es wird in mehreren Stellungnahmen zudem als bedenklich angesehen, bereits im Kindesalter Zusatzbefunde zu berichten ohne die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Auftreten der Erkrankung bei Erhebung der krankheitsverursachenden Variante zu kennen. Die betroffenen Kinder beziehungsweise deren Eltern können dadurch vor schwierige und belastende Situationen, aufgrund der Ungewissheit eines möglichen Auftretens einer Erkrankung, gestellt werden. (Gronwald et al., 2006; Hankinson, Colditz and Willett, 2004)

Die empfohlene Vorgangsweise der Erhebung des ACMG bringt laut ÖGH jedoch die Gefahr mit sich, dass die Analyse der Gene der ACMG-Minimumliste als Teil der Diagnostik angesehen wird. Hiermit würde nicht nur der Aufklärungsbedarf hinsichtlich aller eventuellen Zusatzbefunde in Zusammenhang mit der Liste steigen, sondern es müsste auch darauf eingegangen werden, welche gelisteten Gene nicht zuverlässig analysiert werden können, da es sich bei der Testung dieser eventuell nicht um die am besten geeignete Diagnostik für die Diagnosesicherung handelt. Die ÖGH empfiehlt immer die Untersuchung mit der kleinstmöglichen Chance für das Auftreten von Zusatzbefunden zu wählen. Demnach sollen je nach Fragestellung Genpanels analysiert werden und die Analyse der Sequenzierung auf die relevanten Abschnitte, mit Ausblendung nicht relevanter Abschnitte, beschränkt werden. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Die Empfehlungen der ESHG sprechen sich ebenfalls für eine gezielte genetische Analyse und die Anwendung von Filtern bei umfangreichen Sequenzierungen aus, um möglichst wenige Zusatzbefunde oder Varianten unklarer Signifikanz zu erhalten. (Van El et al., 2013)

Bezüglich der Rückmeldung von Zusatzbefunden gehen die Empfehlungen der Arbeitsgruppen jedoch in die gleiche Richtung. Die Richtlinie der ÖGH empfiehlt Zusatzbefunde der Befund-Kategorie 1, mit relevantem Risiko für eine Erkrankung für welche eine Therapie oder Prävention vorhanden ist, sowie, wenn die Mitteilung gewünscht wurde, zu melden. Die Mitteilung von Zusatzbefunden aus den anderen Kategorien wird nicht empfohlen. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Genauso empfiehlt die Arbeitsgruppe der ESHG die Rückmeldung von Zusatzbefunden mit Hinweis auf eine ernste Erkrankung bei der untersuchten Person oder für direkte Angehörige, wenn Therapien oder Präventionsstrategien vorhanden sind. Als Zusatzbefund sollten Varianten unklarer Signifikanz nicht mitgeteilt werden. (Mathijs et al., 2016)

Die Richtlinie des ACMG empfiehlt, dass Varianten als Zusatzbefunde entsprechend der Minimum-Genliste mitgeteilt werden. Die für die Rückmeldung empfohlenen Varianten sind krankheitsverursachende oder wahrscheinliche krankheitsverursachende Varianten in ausgewählten Genen. Diese Genvarianten können zu Erkrankungen führen, für die Therapieoptionen oder Präventionsmaßnahmen verfügbar sind. (Kalia et al., 2016)

Die Ergebnisse der Präferenzen von sowohl Expertinnen und Experten sowie von Patientinnen und Patienten zur Rückmeldung von Zusatzbefunden ergaben, dass vor allem die Rückmeldung von als krankheitsverursachend oder wahrscheinlich krankheitsverursachend

eingestuften Genvarianten von 80% bis 100% der Expertinnen und Experten sowie den Eltern und Patientinnen und Patienten (Yu et al., 2014; Lemke et al., 2014; Strong et al., 2012; Kaphingst et al., 2016) gefordert und die Rückmeldung von Varianten unklarer Relevanz nicht gewünscht wird. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Möglichkeit der eigenen Entscheidungsfindung der Patientinnen und Patienten von gewünschten Befunden bei genetischen Untersuchungen von größter Bedeutung ist um nicht nur medizinisch und rechtlich korrekt sondern auch ethisch angemessen vorgehen zu können.

In Bezug auf die Aufklärung über die Diagnostik wurde durch jede einzelne Studie verdeutlicht, dass die Aufklärung ein zentrales Thema ist und im Vordergrund stehen muss. Es konnte die Wichtigkeit dargestellt werden nicht nur darüber aufzuklären, dass Zusatzbefunde auftreten können, es sollte auch vermittelt werden, welche Arten von Zusatzbefunden es gibt, was deren Bedeutung ist, sowie welche Art von Zusatzbefunden bei Zustimmung der zu untersuchenden Person mitgeteilt werden. Somit wird jeder Patientin und jedem Patienten die Möglichkeit gegeben selbst zu entscheiden und es kann die Patientinnen- und Patientenautonomie gewahrt werden, indem auch die Rückmeldung von Zusatzbefunden abgelehnt werden kann. Die untersuchende Ärztin oder der untersuchende Arzt soll neben der Berücksichtigung vorhandener Richtlinien und Empfehlungen individuell beurteilen und auch individuell aufklären, wenn eine Patientin oder ein Patient eine ausführlichere Beratung benötigt. Es wäre ideal, wenn Patientinnen und Patienten in ihrer eigenen Entscheidungsfindung unterstützt und realistische Erwartungen geschaffen werden würden. Neben dieser extensiven Aufklärung darf der Fokus auf die diagnostische Abklärung der Fragestellung nicht verloren werden. Die Aufklärung über Zusatzbefunde spielt neben dem klinischen Setting auch in der Forschung eine große Rolle. (Middleton et al., 2015)

Die erhobene Information konnte zur Erstellung einer einheitlichen österreichischen Einverständniserklärung mit einem Abschnitt zu Zusatzbefunden beitragen welche im Rahmen eines Exomtreffens der österreichischen universitären Humangenetik-Instituten diskutiert wurde. Eine daran orientierte Einverständniserklärung wurde im Juni 2020 vom Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik Graz übernommen. Ein Konsens zu einer Einverständniserklärung wurde erreicht und eine Diskussion zur österreichweiten Vereinheitlichung des Umganges mit Zusatzbefunden konnte initiiert werden.

Exkurs

Laut den gesetzlichen Vorgaben dürfen auch Zusatzbefunde zu Varianten unklarer Signifikanz sowie Anlageträgerschaften mitgeteilt werden. Dies wird in den momentanen Richtlinien der Expertengruppen jedoch nicht empfohlen. Das Wichtigste hierbei ist die gute Kommunikation während der Aufklärung, damit klar geregelt ist, welche Befunde die Patientin oder der Patient erfahren möchte und über welche Befunde nicht Bescheid gegeben werden soll. An dieser Stelle muss darauf verwiesen werden, dass bei neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen eventuell eine Reklassifizierung von unklaren Genvarianten zu krankheitsverursachenden Varianten eintreten kann. Für diese Fälle muss geklärt sein, wie in dieser Situation vorgegangen werden soll, um die Autonomie der Patientinnen und Patienten zu wahren.

Lösungsvorschläge

Die bisherigen Unsicherheiten im Umgang mit Zusatzbefunden kann ich mir durch das Fehlen einer einheitlichen Vorgehensweise bei der Aufklärung, der Erhebung sowie der Rückmeldung von Zusatzbefunden erklären. Die österreichischen Humangenetikinstitute gehen bei der Exomdiagnostik und möglichen Zusatzbefunden unterschiedlich vor. Während sich ein Teil der Expertinnen und Experten auf die eigentliche Fragestellung und die Indikation der Untersuchung fokussieren, legen die anderen mehr Wert auf die Selbstbestimmung der untersuchten Person und die Pflicht zusätzliche Varianten mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen mitzuteilen um diese Erkrankten möglicherweise abzuwenden.

Lokale Vorgehensweisen sollten angepasst an die jeweilige Gesetzeslage und die Einstellungen der Bevölkerungsgruppe erstellt werden. Für Europa gibt es zur Präferenz des Umgangs mit Zusatzbefunden im klinischen Setting zu wenige Daten.

Es wäre aus meiner Sicht erforderlich auch in Österreich nach den international vorhandenen Richtlinien vorzugehen, die festlegen, welche Zusatzbefunde krankheitsrelevant sind und daher mitgeteilt werden können, wenn die zu untersuchende Person der Mitteilung zugestimmt hat.

Eine gemeinsame Entscheidungsfindung bezüglich des Umganges und ein offener Dialog mit den Patientinnen und Patienten und ihren Familien werden die Unsicherheiten ersetzen, welche sich aus der Erhebung und Rückmeldung von Zusatzbefunden ergeben können. (Rahimzadeh et al., 2015) Zusätzliche Forschung zu den Patientinnen- und

Patientenperspektiven, den Einwilligungsprozess zur angemessenen Kommunikation in Bezug auf die Unsicherheit von Ergebnissen und deren Rückmeldung sowie zu gesundheitlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Ergebnisse ist erforderlich. (Monaghan et al., 2020)

Alle Arbeitsgruppen der ausgewählten Fachgesellschaften sprechen in ihren Empfehlungen im Umgang mit genetischen Zusatzbefunden erheblichen empirischen und interdisziplinären Forschungsbedarf in der weiteren Zukunft aus. Laut der Stellungnahme der ÖGH sieht diese auch eine zentrale Bedeutung in der Entwicklung von gemeinsamen Datenbanken zur Verbesserung des Verständnisses des klinischen Nutzens und der Auswirkung erhobener Varianten. (Rudnik-Schöneborn, 2017)

Für die einheitliche Variantenbeurteilung im Zusammenhang mit Zusatzbefunden könnte die Verwendung der Datenbank ClinGen Actionability Reports der Baylor University of Medicine in Houston eine Möglichkeit sein. Die Datenbank fasst den jeweils derzeitigen Forschungsstand von Erkrankungen und den dazugehörigen Genen zusammen. Neben der Prävalenz, der Vererbungsart, der Penetranz, dem relativen Erkrankungsrisiko bei Vorliegen einer krankheitsverursachenden Genvariante und den klinischen Symptomen werden auch das empfohlene Patientinnen- und Patientenmanagement und die Interventionsmöglichkeiten dargestellt und beschrieben. Es wäre etwa möglicherweise von Vorteil, diese oder ähnliche Datenbanken zur Beurteilung der Relevanz von Varianten als Zusatzbefunde miteinzubeziehen. (Baylor College of Medicine, 2020)

Die Richtlinien des ACMG ermutigen zur Erstellung und Weiterführung von Varianten-Datenbanken sowie prospektiven Studien welche die Entwicklung der Situationen von Patientinnen und Patienten die Zusatzbefunde erhielten untersuchen. (Green et al., 2013) Große Hoffnung wird zum Beispiel auf die Datenbank „Exome Aggregation Consortium (ExAC) gelegt. (Kalia et al., 2016)

An letzter Stelle muss noch erwähnt werden, dass extensive Forschung in Bezug auf Zusatzbefunde im Bereich der Direct-to-Consumer Untersuchungen sowie in der Pränatal Diagnostik betrieben werden sollte, denn diese Anwendungen der Gendiagnostik werden in Zukunft von bedeutender Relevanz sein.

Limitationen und Einschränkungen

Die betrachteten und eingeschlossenen Studien behandelten alle denselben Aspekt, jedoch wurden nicht immer die exakt gleichen Variablen verwendet. Manche Studien bezogen sich bei den Befragungen zur Rückmeldung von Zusatzbefunden auf eine konkrete, bereits veröffentlichte oder auf für die Studie eigens erstellte Liste an Genen, andere befragten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer prinzipiell zu den Präferenzen bezüglich der Rückmeldung unterschiedlicher Arten von Zusatzbefunden. Diese Ergebnisse konnten miteinander verglichen und zusammengefasst werden, jedoch nicht in einer gemeinsamen Statistik dargestellt werden.

Eine weitere Limitation stellte der geografische Schwerpunkt der Studien dar. Die Häufigkeit von Zusatzbefunden wurde global untersucht, die Aspekte und Präferenzen der Rückmeldung von Zusatzbefunden wurden jedoch nur in Amerika und Kanada untersucht. Zu diesen Bereichen ist noch vermehrt Forschung im europäischen und deutschsprachigen Raum notwendig.

5. KONKLUSION

In der Arbeit konnte deutlich gezeigt werden, dass die Aufklärung und daher nicht nur die aufklärende Beratung der Patientinnen und Patienten, sondern zudem die Kommunikation über deren Vorstellungen und Wünsche eine der wichtigsten Komponenten darstellt, um einen nachweislich ordnungsgemäßen und zufriedenstellenden Umgang mit Zusatzbefunden zu erlangen. Die Rückmeldung von Varianten welche das Risiko für eine Erkrankung erhöhen, für die Empfehlungen hinsichtlich Vorsorgen oder Therapiemöglichkeiten vorhanden sind, wurde in den ausgewählten Studien sowohl von Expertinnen und Experten der Humangenetik als auch von Patientinnen und Patienten sowie Elternteilen untersuchter Kinder durchwegs mit großer Mehrheit gewünscht.

Ein Konsens der universitären Humangenetik-Institute für eine einheitliche Einverständniserklärung konnte erreicht werden. Die Formulierung dieser Einverständniserklärung zu Zusatzbefunden wird in der Zukunft hoffentlich österreichweit implementiert, damit die Patientinnen und Patienten bei jeder genetischen Untersuchung über die Möglichkeit des Auftretens von Zusatzbefunden ausreichend aufgeklärt werden und selbst dem Erhalt dieser zustimmen oder den Erhalt von Zusatzbefunden ablehnen können.

Um eine österreichweite standardisierte Umgangsweise mit Zusatzbefunden zu implementieren, welche die Patientinnen- und Patientenautonomie wahrt aber gleichzeitig das Potential von Zusatzbefunden nutzt, sind Richtlinien und Empfehlungen notwendig, die sich aufgrund zu weniger Daten in Europa und Österreich, am momentanen internationalen Stand der Forschung orientieren sollten.

Letztendlich kann festgehalten werden, dass weitere Forschung im Bereich der Humangenetik und Diskussionen in Fachgremien über ethische Aspekte notwendig sein werden, um in der Zukunft den bestmöglichen Umgang mit Zusatzbefunden und deren medizinische Konsequenzen gewährleisten zu können.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Allyse, M. and Michie, M. (2013) 'Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing', *Trends Biotechnol.*, 31(8), pp. 439-441. doi:10.1016/j.tibtech.2013.04.006.

American College of Medical Genetics and Genomics (2013) 'Points to consider for informed consent for genome / exome sequencing', 15(9), pp. 748–749. doi: 10.1038/gim.2013.94.

Ayuso, C. et al. (2013) 'Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process'. *European Journal of Human Genetics*, 21, pp. 1054–1059. doi: 10.1038/ejhg.2012.297.

Bajaras, M. and Friedman Ross, Lainie (2015) 'Paediatric Professionals' Attitudes about Secondary Findings in Genomic Sequencing of Children', *The Journal of Pediatrics*. 66(5), p. 1276–1282. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.032.

Baylor College of Medicine, Bioinformatics Research Laboratory. ClinGen Actionability Reports Databank. (Updated 2020). [Online]. Available at: <https://actionability.clinicalgenome.org/ac/>. (Accessed: 10/08/2020).

Bell, J. et al (2007) 'Practice guidelines for the interpretation and reporting of unclassified variants (UVs) in clinical molecular genetics', *Clinical Molecular Genetics Society*, [Online] Available at: <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/UV%20GUIDE>. (Accessed: 12/10/2019).

Bergner, A. L. et al. (2015) 'Informed Consent for Exome Sequencing Research in Families with Genetic Disease: The Emerging Issue of Incidental Findings', *American Journal of medical Genetics*, 164(11), pp. 2745–2752. doi: 10.1002/ajmg.a.36706.

Bernhardt, B. A. et al. (2016) 'Experiences with Obtaining Informed Consent for Genomic Sequencing', *American Journal of Medical Genetics*, (11), pp. 2635–2646. doi: 10.1002/ajmg.a.37256.

Borzekowski, D. L. G. et al. (2013) ‘The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public’, *Genetics in Medicine*, 16, pp. 516–521. doi.org/10.1038/gim.2013.181

Chen, W. et al. (2018) ‘Secondary findings in 421 whole exome- sequenced Chinese children’, *Human Genomics*, 12:42. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0174-2>.

Cho, M. K. (2008). ‘Understanding incidental findings in the context of genetics and genomics’, *The Journal of law, medicine & ethics: a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*, 36(2), pp. 280–212. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2008.00270.x>.

Choi, M. et al. (2009). ‘Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing’, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (45), pp. 19096–19101. doi:10.1073/pnas.0910672106.

Committee on Bioethics. (2013) ‘Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children’, *Pediatrics*. 131(3), pp. 620-2. doi: 10.1542/peds.2012-3680.

Demkow, U. (2015) ‘Next Generation Sequencing in Undiagnosed Diseases’, in Demkow, U. and Ploski, R. (eds.) *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*. First Edition. London: Elsevier. pp. 259-269.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. (2013). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. *Medgen*. 25, pp. 284-286.

Dheensa, S. et al. (2018) ‘How do clinical genetics consent forms address the familial approach to confidentiality and incidental findings? A mixed- methods study’, *Familial Cancer*. Springer Netherlands, 17(1), pp. 155–166. doi: 10.1007/s10689-017-9994-9.

Dorschner, M.O. et al. (2013) ‘Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants’ exomes’, *American Journal of Human Genetics*. The American Society of Human Genetics, 93(4), pp. 631–640. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.08.006.

Durmaz, A. and Durmaz, B. (2015) ‘The Role of Next Generation Sequencing in Genetic Counseling’, in Demkow, U. and Ploski, R. (eds.) *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*. First Edition. London: Elsevier. pp. 241-259.

Gallati, S. et al. (2013) ‘Zystische Fibrose’, in Von Mutius, E., Gappa, M., Eber E., Frey, U. (eds.) *Pädiatrische Pneumologie*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. pp. 587-596.

Gentechnikgesetz (GTG). (2007) Fassung vom 09.08.2020. Österreich: Verlag Manz.

Gilissen, C. et al. (2011) ‘Unlocking Mendelian disease using exome sequencing’, *Genome Biol*, 12:228. doi: 10.1186/gb-2011-12-9-228.

Gonzaga-Jauregui, C., Lupski, J.R., Gibbs, R.A. (2012) ‘Human genome sequencing in health and disease’, *Annu. Rev. Med*, 63, pp. 35–61.

Gornick, M. C. et al. (2017) ‘Effect of Public Deliberation on Attitudes toward Return of Secondary Results in Genomic Sequencing’, *J Genet Couns*, 26(1), pp. 122-132. doi:10.1007/s10897-016-9987-0.

Green, R. C. et al. (2012) ‘Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing’, *Genetics in Medicine*, 14, pp. 405-410. doi.org/10.1038/gim.2012.21.

Green, R. C. et al. (2013) ‘ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing’, *Genetics in Medicine*, 15(7), pp. 565-574. doi:10.1038/gim.2013.73.

Gronwald, J. et al. (2006) ‘Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland’, *Breast cancer research and treatment*, 95(2), pp. 105-109.

Haer-Wigman, L. et al. (2019) ‘1 in 38 individuals at risk of a dominant medically actionable disease’, *Eur J Hum Genet* 27, pp. 325–330 doi:10.1038/s41431-018-0284-2.

Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2004). 'Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones', *Breast Cancer Research*, 6(5), p. 213.

Holtzman, N. A. (2013). 'ACMG recommendations on incidental findings are flawed scientifically and ethically', *Genetics in Medicine*, 15(9), pp. 750-751.

Hood, L., & Rowen, L. (2013). 'The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine', *Genome medicine*, 5(9), 79. <https://doi.org/10.1186/gm483>.

Human Genome Sequencing Consortium. (2004) 'Finishing the euchromatic sequence of the human genome', *Nature*, 5, pp. 931–945. doi: 10.1038/nature03001.

Jang, M. A. et al. (2015) 'Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes', *Genetics in Medicine*, 17(12), pp. 1007–1011. doi: 10.1038/gim.2015.26.

Johnson, K. J. and Gehlert, S. (2014) 'Return of Results from Genomic Sequencing: A Policy Discussion of Secondary Findings for Cancer Predisposition', *J Cancer Policy*, 2(3), pp. 75–80. doi:10.1016/j.jcpo.2014.05.001.

Jurgens, J. et al. (2016) 'Assessment of incidental findings in 232 whole exome sequences from the Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics', *Genetics in Medicine*, 17(10), pp. 782–788. doi: 10.1038/gim.2014.196.

Kalia, S.S. et al. (2016) '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', *Genetics in Medicine*, 19(2), pp. 249–255. doi: 10.1038/gim.2016.190.

Kodex des österreichischen Rechts: Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch (ABGB). 22. Auflage, Stand 01.01.2018. Österreich: Verlag Österreich.

Kohane I, Masys D, Altman R. (2006) 'The incidentalome: A threat to genomic medicine', *JAMA*, 296(2), pp. 212–215. doi: 10.1001/jama.296.2.212.

Krier, J.B., Kalia, S.S., Green, R.C. (2016) 'Genomic sequencing in clinical practice: applications, challenges, and opportunities', *Dialogues Clin Neurosci*, 18(3), pp. 299-312.

Kwak, S. et al. (2017) 'Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study', *Exp Mol Med*, 49(7), pp. e356-9. doi: 10.1038/emm.2017.142.

Lawrence, L. et al. (2015) 'The implications of familial incidental findings from exome sequencing: The NIH Undiagnosed Diseases Program experience', *Genetics in Medicine*, 16(10), pp. 741–750. doi: 10.1038/gim.2014.29.

Lemke, A. A. et al. (2014) 'Perspectives of clinical genetics professionals toward genome sequencing and incidental findings: A survey study', *Clin Genet*, 84(3), pp. 230–236. doi:10.1111/cge.12060.

Mackely, M. P. et al. (2018) 'Views of rare disease participants in a UK whole-genome sequencing study towards secondary findings: a qualitative study', *European Journal of Human Genetics*, pp. 652–659. doi: 10.1038/s41431-018-0106-6.

Mathijs, G. et al. (2016). 'Guidelines for diagnostic next generation sequencing', *European Journal of Human Genetics*. 24, pp. 2-5.

McKusick, V.A. and Bocchini, C.A. (1986, last updated 2019) *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. Available at: <https://www.omim.org/entry/193700> (Accessed: 12/02/2020)

Middleton, A. et al. (2016). 'Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research', *European Journal of Human Genetics*, 24(1), pp. 21-29.

Mollison, L. et al. (2020) 'Parents' perceptions of personal utility of exome sequencing results', *Genet Med*, 22, pp. 752–757. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0730-8>.

Monaghan, K.G. et al. (2020). ‘The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)’ *Genet Med*, 22, 675–680 <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0731-7>.

Moog, U., Rieß, O. (2014) *Medizinische Genetik für die Praxis: Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele*. Berlin, Heidelberg: Georg Thieme Verlag.

Murken, J.D. et al. (2017) *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 9. Auflage. München: Georg Thieme Verlag.

Ng, S.B. et al. (2009). ‘Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes’, *Nature*, 461 (7261), pp. 272- 276. doi:10.1038/nature08250.

Olfson, E. et al. (2015) ‘Identification of Medically Actionable Secondary Findings in the 1000 Genomes’. *PLoS ONE* ,10(9). doi: 10.1371/journal.pone.0135193.

Ploski, R. (2015) ‘Next Generation Sequencing - General Information about the Technology, Possibilities, and Limitations’, in Demkow, U. and Ploski, R. (eds.) *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*. First Edition. London: Elsevier. pp. 1-18.

Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. (December 2013 Report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues.) [Online]. Available at: http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf. (Accessed: 13/06/ 2020).

Rahimzadeh V. et al. (2015) ‘To disclose, or not to disclose? Context matters’, *European Journal of Human Genetics*, 23(3), pp. 279-284. doi: 10.1038/ejhg.2014.108.

Raffan, E. et al. (2011). ‘Early Diagnosis of Werner's Syndrome Using Exome-Wide Sequencing in a Single, Atypical Patient’, *Front Endocrinol*, 2 (8), 8. doi:10.3389/fendo.2011.00008.

Rauch, A. et al. (2006). ‘Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation’, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140 (19), pp. 2063–2074. doi:10.1002/ajmg.a.31416.

Regier, D. A. et al. (2015) ‘Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete-choice experiment’, *CMAJ*, 187(6), pp. 190-197. doi:10.1503 /cmaj.140697.

Richards, S. et al. (2015). ‘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’, *Genetics in medicine*, 17(5), pp. 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

Rudnik-Schöneborn, S. (eds.). Österreichische Gesellschaft für Humangenetik.

Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. (2017). [Online] Available at:

<http://www.oegh.at/images/stories/oegh2017/stellungnahme%20zu%20genetischen%20zusatzbefunden%20oegh%202017.pdf>. 2-3. (Accessed: 11/10/2018).

Sapp, J. C. et al. (2015) ‘Parental attitudes, values, and beliefs toward the return of results from exome sequencing in children’, *Clin Genet*, 85(2), pp. 120–126. doi:10.1111/cge.12254.

Schaaf C. P. und Zschocke J. (2018) *Basiswissen Humangenetik*. 3. Auflage. Wien: Springer Verlag.

Scheuner, M. T. et al. (2015) ‘Original Research Article Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in’, *Genetics in Medicine*, 17(1). doi: 10.1038/gim.2014.165.

Stawinski, P., Sachidanandam, R. and Płoski, R. (2015) ‘Basic Bioinformatic Analyses of NGS Data’, in Demkow, U. and Ploski, R. (eds.) *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing*. First Edition. London: Elsevier. pp. 19-37.

Strong et al. (2014) ‘Views of Nonmedical, Health System Professionals Regarding the Return of Whole Genome Sequencing Incidental Findings’, *WMJ*, 113(5), pp. 179–185.

Thompson, M. L. et al. (2018) ‘Genomic sequencing identifies secondary findings in a cohort of parent study participants’, *Genetics in Medicine*, 20(12), pp. 1635–1643. doi: 10.1038/gim.2018.53.

Townsend, A. et al. (2012) ‘I want to know what’s in Pandora’s box: Comparing stakeholder perspectives on incidental findings in clinical whole genomic sequencing’, *Am J Med Genet*, 158A, pp. 2519–2525.

Townsend, A. et al. (2013) ‘Paternalism and the ACMG recommendations on genomic incidental findings: patients seen but not heard’, *Genetics in Medicine*, 15(9), pp. 751-752.

University of Washington. Exome sequencing. Genetic Testing Registry (Updated 2013) [Online]. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_lab_service_id/308026?db=genetests. (Accessed: 10/07/2020).

Van El, C.G. et al. (2013) ‘Whole-genome sequencing in health care’, *European Journal of Human Genetics*. Nature Publishing Group, 21(6), pp. 580–584. doi: 10.1038/ejhg.2013.46.

Watson, J. D. and Crick, F. H. (1953) ‘Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid’, *Nature*, 171/4356, pp. 737–738.

Yang, Y. et al. (2015) ‘Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing’, *JAMA*, 312(18), pp. 1870–1879. doi: 10.1001/jama.2014.14601.

Yu, J. H. et al. (2014) ‘Attitudes of Genetics Professionals Toward the Return of Incidental Results from Exome and Whole Genome Sequencing’, *The American Journal of Human Genetics*, 95, pp. 77-84.

7. ANHANG

Tabelle 4: ACMG Gen-Liste (Kalia et al, 2016) auf Deutsch

	ERKRANKUNGEN	GEN	ERKRANKUNGSALTER	ERBGANG	VARIANTEN ZU BERICHTEN
1	Hereditärer Brust- und Ovarialkrebs	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Erwachsene	AD	P und WP
2	Li-Fraumeni Syndrom	<i>TP53</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
3	Peutz-Jeghers Syndrom	<i>STK11</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
4	Lynch Syndrom	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>		AD	P und WP
5	Familiäre adenomatöse Polyposis	<i>APC</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
6	<i>MYH</i> -assoziierte Polyposis; Adenome, multiple kolorektale, <i>FAP</i> Typ 2; kolorektale adenomatöse Polyposis, autosomal rezessiv, mit Pilomatrixomen	<i>MUTYH</i>	Erwachsene	AR ²	P und WP
7	Juvenile Polyposis	<i>BMPRIA</i> <i>SMAD4</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
8	Von Hippel–Lindau Syndrom	<i>VHL</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
9	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1	<i>MEN1</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
10	Multiple Endokrine	<i>RET</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P

² Es ist nur die Suche nach biallelischen Mutationen empfohlen.

Neoplasie Typ 2					
11	Familiärer medullärer Schilddrüsenkrebs	<i>RET</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P
12	<i>PTEN</i> Hamartom Tumor Syndrom	<i>PTEN</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
13	Retinoblastom	<i>RBI</i>	Kinder	AD	P und WP
14	Hereditäres Paragangliom-Pheochromozytom Syndrom	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP P P und WP
15	Tuberöser Sklerosekomplex	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	Kinder	AD	P und WP
16	WT1- assoziierter Wilms tumor	<i>WT1</i>	Kinder	AD	P und WP
17	Neurofibromatose Typ 2	<i>NF2</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
18	Ehlers-Danlos Syndrom, vaskulärer Typ	<i>COL3A1</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
19	Marfan Syndrom, Loeys-Dietz Syndrome, und familiäre thorakale Aortenaneurysmen und Dissektionen	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYH11</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
20	Hypertrophe Kardiomyopathie, dilatierte Kardiomyopathie	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNT2</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i> <i>MYL2</i> <i>LMNA</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP P P und WP P P und WP ³ P P und WP

³ hemi, het, hom

21	Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie	<i>RYR2</i>		AD	P
22	Arrhythmogene rechts ventrikuläre Kardiomyopathie	<i>PKP2</i> <i>DSP</i> <i>DSC2</i> <i>TMEM43</i> <i>DSG2</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP P P und WP
23	Romano-Ward long-QT Syndrom Typen 1, 2, and 3, Brugada Syndrom	<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P und WP
24	Familiäre Hypercholesterinämie	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	Kinder/ Erwachsene	SD SD AD	P und WP P
25	Morbus Wilson	<i>ATP7B</i>	Kinder	AR ⁴	P und WP
26	Ornithin Transcarbamylase Defizienz	<i>OTC</i>	Neugeborene (männlich), Kinder (weiblich)	XL	P und WP ⁵
27	Maligne Hyperthermie Suszeptibilität	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	Kinder/ Erwachsene	AD	P

⁴ Es ist nur die Suche nach biallelischen Mutationen empfohlen.

⁵ hemi, het, hom

Handout: Der Umgang mit Zusatzbefunden in der Exomdiagnostik

Gegenüberstellung der derzeitigen Guidelines

Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH) - Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (DGfH) - European Society of Human Genetics (ESHG) - American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Aufklärung

ÖGH: Aufklärung über Zusatzbefunde bei genetischen Analysen nach § 65 (1) GTG durch eine Fachärztin/ einen Facharzt in Humangenetik, familienzentrierte Aufklärung anstreben

ESHG: über Möglichkeit von Zusatzbefunden aufklären, Informationsblatt oder Online- Information bereitstellen

ACMG: über Möglichkeit, Häufigkeit und Arten von Zusatzbefunden aufklären, welche mitgeteilt werden, Regelung der Re-Kontaktierung

Art der Erhebung

ÖGH & ESHG: Vermeiden von Zusatzbefunden - Anwendung von Genpanels und Filtern

ACMG: aktive Suche nach Varianten in den 59 Genen der Minimumliste

DGfH und ÖGH Einteilung in Kategorien

1. Genetische Eigenschaften mit relevantem Risiko für Erkrankung mit vorhandener Therapie oder Präventionsstrategie (z.B. hereditärer Brustkrebs, Retinoblastom)
2. Relevantes Risiko für nicht behandelbare Erkrankung (z.B. Chorea Huntington)
3. Geringer Einfluss auf Erkrankung (z.B. multifaktorielle Erkrankungen wie Mb. Hirschsprung)
4. Für untersuchte Person selbst besteht kein Risiko (z.B. Anlageträgerschaften für Zystische Fibrose, Bardet- Biedl- Syndrom)

Mitteilung von Zusatzbefunden

ÖGH: GTG §71 Abs. 4. Mitteilung von unerwarteten Ergebnissen mit unmittelbarer klinischer Konsequenz oder nach denen ausdrücklich gefragt wurde - daher nur Befunde aus Kategorie 1, aus Kategorien 2-4 kontextabhängig

ESHG: relevantes Krankheitsrisiko für untersuchte Person oder Angehörige mit vorhandener Therapie oder Prävention

ACMG: alle pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten in den Genen der Minimumliste

Untersuchung Minderjähriger

ÖGH & ESHG: abwägen von Schutz der nicht-Einwilligungsfähigen und Recht auf Wissen der Angehörigen – überlässt Ärztin/ Arzt Spielraum

ACMG: jeden Befund der Minimumliste mitteilen – Vorteil von Wissen über Risiko auf eine Erkrankung überwiegt den ethischen Bedenken

Varianten unklarer Signifikanz - generell in der genetische Diagnostik:

ACMG: UVs nicht mitteilen

ESHG: Vorgehen hängt von Institut ab, Speichern von UVs für den Fall des Erlangens neuer Erkenntnisse, Re-Klassifizierung und Re-Analyse

Zusammenfassung

- Art der Erhebung unterschiedlich, Mitteilung der gleichen Befunde
- Anlageträgerschaften dürfen mitgeteilt werden, wenn gewünscht
- UVs generell eher nicht mitteilen

Präsentationsfolien: Der Umgang mit Zusatzbefunden in der Exomdiagnostik Gegenüberstellung der derzeitigen Guidelines

AUFKLÄRUNG

ÖGH & DGfH

Eine zentrale Bedeutung erhalten die Aufklärung und die Kommunikation mit dem Patienten bzw. Studienteilnehmer zur Frage, welche Befunde mitgeteilt werden. Bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gilt das GTG und erfordert eine **Aufklärung und Mitteilung von Zusatzbefunden**, die genetischen Analysen vom Typ 2-4 nach § 65. (1) GTG entsprechen, im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik/medizinische Genetik oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt.

Der verantwortliche Arzt kann Zusatzbefunde kontextbezogen im Sinne einer Güterabwägung mitteilen bzw. nicht mitteilen. Er kann aufgrund der Komplexität möglicher Zusatzbefunde in der Regel **nicht über jeden denkbaren Einzelbefund aufklären**, sondern muss aus seinem Wissen und seiner ärztlichen Fürsorge unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation der untersuchten Person mit ihr festlegen, welche Art von Befunden mitgeteilt werden sollen.

Da sich aus Zusatzbefunden nicht nur für die untersuchte Person, sondern auch für Angehörige medizinische Konsequenzen ergeben können, ist eine **familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung anzustreben**.

ESHG

Also, pre-test genetic counseling is necessary and should include a discussion on both **expected results and the potential for unsolicited and secondary findings**. Adequate information should be provided.

STATEMENT 12: The local policy about dissemination of unsolicited and secondary findings should be clear for the patient.

STATEMENT 13: It is recommended to provide a written information leaflet or online available information for patients.

ACMG

1. Before initiating GS/ES, **counseling should be performed** by a medical geneticist or an affiliated genetic counselor and should include **written documentation of consent** from the patient.
2. Incidental/secondary findings revealed in either children or adults may have high clinical significance for which interventions exist to prevent or ameliorate disease severity. Patients should be **informed of this possibility** as a part of the informed consent process.
3. Pretest counseling should include a discussion of the **expected outcomes of testing, the likelihood and type of incidental results that may be generated, and the types of results that will or will not be returned**. Patients should know if and what type of incidental findings may be returned to their referring physician by the laboratory performing the test.
4. Patients should be counseled regarding the **potential benefits and risks of GS/ES, the limitations of such testing, potential implications for family members, and alternatives to such testing**.
5. GS/ES is not recommended before the legal age of majority except for:
 - a. Phenotype-driven clinical diagnostic uses;
 - b. Circumstances in which early monitoring or interventions are available and effective; or
 - c. Institutional review board-approved research.
6. As part of the pretest counseling, a clear distinction should be made between clinical and research-based testing.
7. Patients should be informed as to whether individually identifiable **results may be provided to databases, and they should be permitted to opt out of such disclosure**.
8. Patients should be **informed of policies regarding re-contact** of referring physicians as new knowledge is gained about the significance of particular results.

ART DER ERHEBUNG

ÖGH & ESHG	ACMG
<p>Vermeiden von Zusatzbefunden Genpanels, Filter</p> <p>Nach Ansicht der ÖGH sollten entsprechend der diagnostischen Fragestellung bevorzugt ausgewählte Gene (Panels, Kandidatengen-Filter) analysiert werden, so dass möglichst wenig Zusatzbefunde anfallen. Dieses Ziel ist z. B. bei Anwendung genomweiter Sequenziertechnologien prinzipiell sowohl durch eine analytische Beschränkung auf die relevanten Sequenzen als auch durch die unmittelbare Ausblendung der Rohdaten bezüglich nicht relevanter Sequenzen zu erreichen. Beide Strategien sind als gleichwertig zu betrachten, sofern eine Ausblendung von Daten zuverlässig so erfolgt, dass diese nicht vom Untersucher wahrgenommen und ausgewertet werden können.</p> <p>The implications of a test based on NGS are mainly based on the chance of unsolicited and secondary findings. Although unsolicited findings are found in the genes linked to the tested disease, secondary findings are found in disease genes not implicated in the etiology of the tested disease.</p> <p>STATEMENT 09: The analysis pipeline of diagnostic laboratories should focus on the gene panel under investigation in order to avoid the chance of secondary findings, and be validated accordingly.</p>	<p>Aktive Suche nach Varianten in 59 Genen der Minimumliste</p> <p>While some definitions of incidental findings allude to findings that are discovered without actually searching for results, this was not the basis for our recommendations. The Working Group recommended that the laboratory actively search for the specified types of mutations in the specified genes listed in these recommendations.</p>

EINTEILUNG VON ZUSATZBEFUNDEN

DGfH & ÖGH

Kategorie 1

Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein **relevantes Risiko** für eine Erkrankung ergibt, für die eine **effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen** zur Verfügung stehen.

z.B. hereditärer Brustkrebs, Retinoblastom

Kategorie 2

Genetische Eigenschaften, die ein **relevantes Risiko** für eine zum Untersuchungszeitpunkt **nicht behandelbare** Erkrankung ausweisen.

z.B. Chorea Huntington

Kategorie 3

Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur **gering modifizieren**, z. B. Daten aus genomweiten Assoziationsstudien zu multifaktoriellen Erkrankungen.

z.B. multifaktorielle Erkrankungen wie Mb. Hirschsprung

Kategorie 4

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.

z.B. Anlageträgerschaften für Zystische Fibrose, Bardet- Biedl- Syndrom

MITTEILUNG VON ZUSATZBEFUNDEN

ÖGTG §71 Abs. 4. & ÖGH

(4) 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.

Die Mitteilung von Zusatzbefunden, aus denen sich für die untersuchte Person ein relevantes Risiko für eine behandelbare Krankheit ergibt (**Kategorie 1**) ist nach Auffassung der ÖGH **ärztlich geboten**, während die Frage der Mitteilung von Befunden der anderen Kategorien (**Kategorien 2-4**) **kontextabhängig** beurteilt werden sollte. Die Rückmeldung von genetischen Eigenschaften, die ein Erkrankungsrisiko nur geringgradig modifizieren (**Kategorie 3**) und für die keine sinnvolle Präventionsstrategie besteht, ist aus Sicht der ÖGH **wenig sinnvoll**.

ESHG

Whenever the use of these techniques is considered, a protocol has to be in place to give guidance on the reporting of unsolicited findings. If the detection of an **unsolicited genetic variant is indicative of serious health problems (either in the person tested or his or her close relatives) that allow for treatment or prevention**, in principle, a health-care professional should report such genetic variants.

ACMG

1. Constitutional mutations found in the **genes on the minimum list** (see Table) should be reported by the laboratory, **regardless of the indication** for which the clinical sequencing was ordered.
 - a. Additional genes may be analyzed for incidental (secondary) variants, as deemed appropriate by the laboratory.

Our group has attempted to uphold the principles outlined in the original policy statement¹ while expanding on certain aspects. We have continued to focus primarily on SFs related to monogenic disorders for which there is **evidence of clinical utility**. Additionally, we have attempted to standardize the evaluation of current and prospective genes by adopting a process that includes a semiquantitative metric for determining actionability that is consistent with the goals of the ClinGen Actionability Working Group. We continue to support the **reporting of known or expected pathogenic variants**, but we do not recommend reporting variants of uncertain significance as SFs. Among the challenges inherent in devel-

UNTERSUCHUNG MINDERJÄHRIGER

ÖGH

Untersuchungen des gesamten Genoms bzw. großer Teile des Genoms spielen eine zunehmende Rolle zur Klärung von Entwicklungsstörungen im Kindesalter und auch im Rahmen pränataler Untersuchungen. Obwohl auf genetische Eigenschaften, die erst im Erwachsenenalter eine medizinische Konsequenz haben oder für die eigene Familienplanung im Sinne einer Anlageträgerschaft Bedeutung haben können, zur Wahrung des informationellen Selbstbestimmungsrechtes bei nicht einwilligungsfähigen Personen nicht gezielt untersucht wird (*Stellungnahme zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen*), sollte bei Vorliegen von Zusatzbefunden mit den Erziehungsberechtigten bzw. Sachwaltern eine konkrete Vereinbarung zur Befundübermittlung getroffen werden, da nicht sicher gestellt werden kann, dass die untersuchte Person zu dem Zeitpunkt, wenn sie einwilligungsfähig ist, über die unter Umständen vor vielen Jahren erhobenen Befunde angemessen aufgeklärt werden kann.

Schwangerschaften von Bedeutung sein könnte. Dies wird z. B. bei Nachweis der Heterozygotie für eine seltene autosomal rezessive Erkrankung in der Regel verneint werden, während z. B. der Nachweis eines Überträgerinnenstatus für eine X-chromosomal erbliche Krankheit wegen möglicher hoher Risiken für Söhne von gesunden Überträgerinnen voraussichtlich anders beurteilt wird.

ESHG

In case of testing minors, guidelines need to be established as to what unsolicited information should be disclosed in order to balance the autonomy and interests of the child and the parental rights and needs (not) to receive information that may be in the interest of their (future) family.

ACMG

sequencing. The Working Group also felt that the ethical concerns about providing children with genetic risk information about adult-onset diseases were outweighed by the potential benefit to the future health of the child and the child's parent of discovering an incidental finding where intervention might be possible. Therefore, the Working Group recommended that recommendations for seeking and reporting incidental findings not be limited by the age of the person being sequenced.

VARIANTEN UNKLARER SIGNIFIKANZ (UVs)

ESHG	ACMG
<p>All pathogenic (class 5) and likely pathogenic (class 4) variants have to be reported. Whether or not Unclassified Variants (UVs – class 3) are reported will depend on local practice. The latter has to be clear for the laboratory scientists, as well as for the referring clinicians.</p> <p>STATEMENT 28: Data on UVs have to be collected, with the aim to eventually classify these variants definitively. A community activity is needed to collect and share the available information, with the aim to definitely classify the variants into pathogenic (class 5) or benign (class 1).</p> <p>On the other hand, if at a particular moment, it is decided – by the lab or by the community of experts in the disease – to change a variant from one class to another, the lab is responsible for reanalyzing the available data, re-issuing a report on the basis of the novel evidence, and also re-contacting referring clinicians for the patients that are possibly affected by the new status of the variant. A system effectively linking patients and variants, and allowing for the retrieval of the affected cases when variants are re-classified is necessary in such a situation.</p> <p>STATEMENT 31: To be able to manage disease variants, the laboratory has to set up a local variant database for the different diseases for which testing is offered on a clinical basis.</p>	<p>ClinGen Actionability Working Group. We continue to support the reporting of known or expected pathogenic variants, but we do not recommend reporting variants of uncertain significance as SFs. Among the challenges inherent in developing and curating this list, we recognize the presumption of high penetrance for these genes and diseases based on potentially biased case ascertainment. Specifically, literature reports</p>

DATENAUSWERTUNG GRAZ

- ACMG Minimumliste in Golden Helix eingespielt
- Varianten in den 59 Genen werden mitgeteilt

AUSSICHTEN

- Datensammlung für Klassifizierung von UVs
- Prospektive Studien, Patientenregister, Evaluierung von Nutzen, Schaden und Kosten

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Art der Erhebung der Befunde unterschiedlich
- 2) Mitteilung der gleichen Befunde
- 3) Anlageträgerschaften dürfen mitgeteilt werden, wenn gewünscht
- 4) UVs generell eher nicht mitteilen