



Die Heidelberger Stellungnahme zur Ganzgenomsequenzierung und ihre Umsetzung in die Praxis

Eva Winkler

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2013/2014“



Ethische und rechtliche Herausforderungen der Genomsequenzierung

Die Ganzgenomsequenzierung findet in der medizinischen Forschung, angetrieben von der Hoffnung auf neue Erkenntnisse und vom rasanten technischen Fortschritt, einen zunehmenden Einsatz. Dies gilt in besonderem Maß für die Krebsforschung, in der man mit dem Rückgriff auf genomweite Analysen die genetischen Veränderungen des Tumorgewebes im Vergleich zum Keimbahngewebe ermittelt. Ziel dieses Vergleichs ist es, ein besseres Verständnis für die individuellen Unterschiede zwischen Patienten bezüglich Krankheitsverlauf und Ansprechen auf Therapien bei scheinbar gleicher Krebserkrankung zu verstehen, die Mutationen zu identifizieren, die das Tumorwachstum antreiben beziehungsweise die Wirksamkeit von Therapien abschwächen oder verhindern und nicht zuletzt, neue „zielgenaue“ Therapien zu entwickeln.

Die Heidelberger Stellungnahme zur Ganzgenomsequenzierung und ihre Umsetzung in die Praxis

Eva Winkler

Ein entscheidender Faktor für die enorme Dynamik der Verwendung von Genomanalysen in der medizinischen Forschung und Versorgung ist die Entwicklung der Sequenzierungstechnologie und der bioinformatischen Auswertung. Nahezu atemberaubende Fortschritte und Effizienzsteigerungen haben den zeitlichen Aufwand für die komplette Sequenzierung eines menschlichen Genoms auf wenige Tage reduziert und die Kosten pro Ganzgenomsequenzierung in die Nähe des „1000\$ Genoms“ gebracht. Die Verwendung von genomweiten Analysen ist jedoch nicht nur für die Grundlagenforschung interessant, sondern nähert sich zunehmend der kliniknahen Forschung. Ob sie sich soweit durchsetzen wird, dass sie in der zukünftigen medizinischen Versorgung nationaler Gesundheitssysteme oder auch nur in bestimmten Teilbereichen wie der Onkologie zur Routinediagnostik gehören wird, ist derzeit noch nicht sicher absehbar.

In jedem Fall gewinnen mit dem zunehmenden Einsatz ethische und rechtliche Herausforderungen, die mit der Genomsequenzierung auf das Engste verbunden sind, an Bedeutung. Die wichtigsten Fragen, die auf ethischer Seite in Deutschland und international diskutiert werden, sind die folgenden:

A. Wie soll mit (Zusatz-)Befunden aus der Genomsequenzierung umgegangen werden?

B. Wie lassen sich Schutz der Privatsphäre und Forschung mit Daten („data sharing“) vereinbaren?

C. Welche Verantwortung tragen Forscher in der Genomforschung?

D. Wie ist der Aufklärungs- und Einwilligungsprozess für Patienten bzw. Probanden zu gestalten?

Diesen normativen Fragen widmet sich in Heidelberg das Marsilius-Projekt EURAT („Ethische und rechtliche Aspekte der Totalgenomsequenzierung“), in dem Geistes- und Naturwissenschaftler/innen der Universität Heidelberg, des Universitätsklinikums inklusive des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL), des Max Planck Instituts (MPI) für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht sowie des Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) an der Leibniz Universität Hannover gemeinsam Antworten auf die ethischen und rechtlichen Fragen erarbeiteten.

Die EURAT-Projektgruppe hat als ein Ergebnis konkrete und praxisnahe Lösungen als Antwort auf die dringenden Fragen um den Einsatz der Genomsequenzierung in Forschung und Klinik entwickelt mit dem Ziel, die Balance zwischen dem Patientenwohl, dem Anspruch des Patienten auf Information und Mitsprache sowie der Forschungsfreiheit und dem klinischen Fortschritt in bestmöglicher Weise zu wahren. Hierzu gehören unter anderem ein Kodex für Forscher und Mustertexte zur Patienteninformation und zur Patienteneinwilligung. Die bereits erarbeiteten Lösungen wurden in Form einer Stellungnahme im Juni 2013 publiziert (siehe hierzu den Bericht auf S. 75 ff).

Verbreitung der Stellungnahme und Implementierung des Forscherkodex

Ein Schwerpunkt meiner Tätigkeit im EURAT-Projekt im letzten Jahr war neben intensiver Mitarbeit an der Endredaktion die Übernahme der Funktion der Projektsprecherin. Damit verbunden war vor allem die Aufgabe, zur Annahme des Verhaltenskodex in den Heidelberger Forschungsinstitutionen und zum Bekanntwerden des Positionspapiers durch wissenschaftliche und öffentliche Vorträge beizutragen, sowie die Vernetzung des EURAT-Projekts mit anderen Arbeitsgruppen, die in diesem Bereich arbeiten, zu forcieren.

Ein Kernbestandteil der EURAT Dokumente ist ein Verhaltenskodex für Wissenschaftler, der deren Verantwortlichkeiten mit Blick auf die normativ sensiblen

Problemereiche der Genomsequenzierung (Datenschutz und Zusatzbefunde) klärt. Ein Verhaltenskodex formuliert ein normatives Leitbild, zu dem sich eine Institution und die an ihr tätigen Berufsgruppen verpflichten. Da es sich dabei in gewissem Sinne um die Formulierung eines ideellen Selbstbildes mit autonomem Selbstverpflichtungscharakter handelt, kann ein Verhaltenskodex auf die angesprochenen Personen und ihr professionelles Selbstverständnis gegebenenfalls mehr Überzeugungs- und Verinnerlichungskraft ausüben, als dies von außen oktroyierte Regeln können. Mit der Verabschiedung eines Verhaltenskodex kann eine Institution nach innen wie nach außen signalisieren, dass sie eine bestimmte Problematik im Sinne ihrer Compliance ernst nimmt und an jeden einzelnen ihrer Mitarbeiter und an sich als Gesamtheit gewisse normative Ansprüche stellt.

Der von EURAT ausgearbeitete Verhaltenskodex hat in kurzer Zeit einen beachtlich erfolgreichen Weg zur konkreten Verbindlichkeit zurückgelegt. Obwohl die EURAT-Gruppe den Kodex ohne offiziellen institutionellen Auftrag ausarbeitete, wurde der Kodex bereits kurz nach seiner Veröffentlichung von der Medizinischen Fakultät sowie, durch offiziellen Senatsbeschluss, von der Universität Heidelberg als allgemein verbindlich anerkannt. Auch im Deutschen Krebsforschungszentrum wurde er von Vorstand und Wissenschaftlichem Rat gutgeheißen und an alle Mitarbeiter mit der Bitte um Beachtung verschickt.

Die Heidelberger Stellungnahme wurde nicht nur in deutscher, sondern Ende letzten Jahrs auch in englischer Sprache an alle relevanten Adressaten im In- und Ausland verschickt. Ein intensiver Email-Austausch mit dem Center of Genomics and Policy und dessen Leiterin Prof. Bartha Knoppers führte zu einer Zusammenarbeit im Rahmen der Global Alliance for Genomic and Health, einer internationalen Koalition forschender Institutionen, die eine Plattform für den Austausch von Genomdaten zu Forschungszwecken schaffen möchte. In der Regulatory and Ethics Working Group vertrete ich die EURAT Gruppe sowohl in einer Arbeitsgruppe, die an einem internationalen Verhaltenskodex und ethischem Regelwerk für den Austausch von Daten arbeitet, als auch in der Arbeitsgruppe, die die Aufklärungsdokumente für den Datenaustausch vorbereitet.

SUPPORT-Studie: Wie ist der Aufklärungs- und Einwilligungsprozess zu gestalten?

Ähnlich wie der Kodex die Verantwortlichkeiten der Forscher mit Blick auf die normativ sensiblen Problemereiche der Genomsequenzierung (Datenschutz und Zusatzbefunde) klärt, so muss auch der Aufklärungs- und Einwilligungsprozess

diese Bereiche gegenüber den Patienten thematisieren. Der Aufwand für einen Aufklärungsprozess, der als Basis für eine wohlinformierte und belastbare Einwilligung des Patienten dienen kann, ist angesichts der Komplexität der Genomsequenzierung erheblich. Dabei ist zu bedenken, dass es sich nicht nur um eine Belastung der (forschenden) Ärzte bzw. des Forschungsprojekts handelt. Auch für die Patienten kann ein langes Aufklärungs- und Einwilligungsverfahren über komplizierte Zusammenhänge und Fragen eine beachtliche zeitliche und psychische Belastung darstellen. Dies gilt besonders für Krebspatienten, die gewöhnlich in einer existenziell bedrohlichen Situation sind und deren Kraft und Aufmerksamkeit ihrer Erkrankung und Therapie gilt, nicht aber abstrakten Fragen der (uneigennütigen) Forschung mit Genomsequenzierung.

Die EURAT-Gruppe hat sich trotz dieser offensichtlichen Schwierigkeiten entschlossen, am Instrument des sogenannten informed consent grundsätzlich festzuhalten, da es derzeit keine generell anerkannte und ethisch wie vor allem rechtlich praktikable Alternative zur informed-consent-Praxis gibt. EURAT betont daher, dass trotz aller Schwierigkeiten der Versuch einer angemessenen Aufklärung unternommen werden muss. Die Projektgruppe plädiert dafür, dem Patienten angesichts der Tragweite vieler Themenbereiche abgestufte Fragen zu stellen und dem Patienten mehrere abgestufte Einwilligungsmöglichkeiten anzubieten („tiered consent“). EURAT hat hierfür Musteraufklärungsdokumente entworfen und hält explizite und substantielle Hinweise zu den Themen Zusatzbefunde und Daten für geboten.

Die konkreten Informationsbedürfnisse von Patienten für die Entscheidung zur Gewebespende für die Ganzgenomsequenzierung sind bislang nicht untersucht worden. Ein Teilprojekt, das im Rahmen der Marsilius-Fellowships – auch mit Unterstützung des DKFZ – startete, ist die SUPPORT Studie. Ihr Ziel ist es, ein Verfahren zur Unterstützung der Entscheidungsfindung zur Gewebespende für die Ganzgenomsequenzierung zu entwickeln und zu validieren. Im ersten Schritt des Projektes führten wir eine systematische Literaturrecherche der zu dieser Thematik vorhandenen ethischen und empirischen Literatur der letzten 20 Jahre durch (1993–2013). Die Erkenntnisse daraus wurden für die Entwicklung eines Interview-Leitfadens für die qualitative Erhebungsphase mit Fokusgruppen eingesetzt. Von April 2013 bis März 2014 wurden sechs Fokusgruppen mit 16 Patienten und acht Ärzten und Wissenschaftlern am NCT durchgeführt und mit Blick auf die Schwerpunktthemen Aufklärung, Rückmeldung von Befunden und Datenweitergabe analysiert.

Die empirischen Studien zeigten deutlich die Bereitschaft der Teilnehmer zur Unterstützung und zur Teilnahme an der Forschung. Patienten waren eher als die breite Öffentlichkeit geneigt, eine einmalige und allgemeine Zustimmung („one-time general consent“) zur Verwendung ihrer Proben und Daten zu geben. Die Patienten in den Fokusgruppen am NCT nahmen zwar das Risiko der Re-Identifizierbarkeit zur Kenntnis, aus ihrer Sicht überwog jedoch der Gesamtnutzen für die Forschung. Die Teilnehmer unterstützten die Datenweitergabe, wünschten sich aber detaillierte Risikoinformationen. Hinsichtlich der Rückmeldung von Befunden wollten die Patienten in unseren Fokusgruppen eine Möglichkeit haben zu wählen, ob sie die Befunde erhalten wollen oder nicht. In Bezug auf verschiedene Charakteristika der Zusatzbefunde hatten sie heterogene Präferenzen: Sie wollten nicht nur behandelbare, vorbeugbare und vererbare Befunde erfahren, sondern auch die Befunde über unheilbare Erkrankungen, um in der Lage zu sein, ihr Leben planen zu können.

Die Ergebnisse aus den Fokusgruppen werden als Grundlage für die Optimierung der schriftlichen Patienteninformation, die bessere Anpassung des Einwilligungsprozesses an die Bedürfnisse der Patienten und für die Integration des Einwilligungsprozesses in die klinische Praxis benutzt.

Eindrücke als Projekt-Fellow (Interdisziplinarität)

Zunächst einmal – und so empfinde ich auch die Fellowship am Marsilius-Kolleg – ist es eine große Bereicherung, über den persönlichen Kontakt mit den Wissenswelten und Forschungsmethoden anderer Wissenschaftsdisziplinen in Berührung zu kommen. Es erweitert und ergänzt in einem informativen Sinne den Blick auch auf das eigene Wissensgebiet. Speziell mein Forschungsgebiet der Medizin und Medizinethik lebt von der Information durch die Sozialwissenschaften, Psychologie, Geschichte und Naturwissenschaften. Voraussetzung für eine gelungene interdisziplinäre Arbeit ist ein (zeit-)intensiver Dialog, Austausch und Annäherung der Wissenschaftskulturen. Dies bedeutet, sich gegenseitig als jeweils Fachfremde auf einen Wissensstand auch im anderen Wissensgebiet zu heben, der es ermöglicht, durch eine detaillierte Problembeschreibung die drängenden normativen Fragen aus Forschung und Medizin präzise zu stellen, zu bewerten und eine gemeinsame Sprache und Lösungsansätze zu entwickeln. Wenn diese Lösungen dann in der Praxis Anwendung finden, ist der Kreis von Problemanzeige, normative Theoriebildung und Rückführung in die Praxis geschlossen. Dies empfinde ich sowohl in der EURAT-Projekt wie in anderen Projekten angewandter Ethik als eine große

Bereicherung für eine normativ rückgebundene und damit bessere Lebenswissenschaft.

Der wöchentliche intensive Austausch mit meinen Mit-Fellows unter der versierten und humorvollen Leitung von Hans-Georg Kräusslich und Wolfgang Schluchter war nicht nur persönlich-menschlich ein großer Gewinn, sondern beinhaltete ebenfalls diese initiale Bewegung des Problemverständnisses, das einen in die Lage versetzt, auch zu Fragestellungen anderer wissenschaftlicher Disziplinen neue Perspektiven hinzuzufügen und Vergleichbares im eigenen Gebiet zu entdecken. So kam etwa spontan ein gemeinschaftliches Projekt mit Hans-Werner Wahl zustande, das die Unterschiede und Gemeinsamkeiten des Zeitempfindens und der zugeschriebenen Bedeutung bei einerseits Menschen, die „normal“ altern, und krebserkrankten Patienten andererseits, deren Lebenshorizont sich schneller als erwartet verkürzt vergleicht. Neben einer systematischen Literaturrecherche, haben wir als Pilotstudie eine Befragung zur Zeitwahrnehmung bei alten Menschen einerseits und Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung andererseits durchgeführt (siehe hierzu den Beitrag auf S. 35 ff. in diesem Band).

Anschlussprojekte

Mit Blick auf die junge Zusammenarbeit zwischen Herrn Wahl (Netzwerk für Altersforschung) und mir wurde als Anschlussprojekt ein Antrag zur Förderung eingereicht, der die Befragung der Patienten im Rahmen der Geriatrie-Onkologischen Sprechstunde am NCT ermöglichen soll. Ein weiterer Verbundantrag mit dem Zentrum für Onkologische Patienten in Mannheim ist anvisiert.

Auch aus der EURAT-Arbeit selbst haben sich mehrere größere Anschlussprojekte im lockeren Verbund entwickelt: Zum einen ein BMBF-gefördertes Projekt zu ethischen und rechtlichen Aspekten der prädiktiven Diagnostik unter der Leitung von Klaus Tanner. Zum zweiten ein Verbundprojekt zu den ethischen und rechtlichen Aspekten der Systemmedizin, ebenfalls BMBF-gefördert, unter meiner Leitung. Und drittens ist es uns auch durch Unterstützung seitens des Rektors und des Dekans der Medizinischen Fakultät gelungen, eine erste Finanzierung für die notwendige Verstärkung der EURAT-Koordinationsstelle über den Innovationsfond des Landes Baden-Württemberg zu erhalten, was uns die Fortsetzung der EURAT-Arbeit ermöglicht.