

## **INFORMATION für ÄRZTE**

### **Patientenaufklärung vor Veranlassung einer BRCA-Mutationsanalyse zur gezielten Arzneimitteltherapie bei Ovarial- oder Mammakarzinom**

#### **Einleitung**

Frauen mit hereditärer BRCA1- oder 2-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom. BRCA-Mutationen beeinflussen aber auch die Biologie der malignen Erkrankung selbst, und können Voraussetzung für den gezielten Einsatz medikamentöser Tumortherapie sein. Das betrifft derzeit:

- Ovarialkarzinom

Der PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) ist von der European Medicines Agency für die Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (high-grade, serös) nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie nur bei Patientinnen mit Nachweis einer BRCA-Mutation zugelassen.

- Mammakarzinom

Carboplatin hat eine besondere Wirksamkeit in der Chemotherapie des Mammakarzinoms bei Patientinnen mit Nachweis einer BRCA-Mutation in der Keimbahn,

in Ergänzung zu Anthrazyklinen und Taxanen.

Die juristischen Anforderungen für die Aufklärung zur BRCA-Mutationstestung bei Abklärung einer familiären genetischen Krebsbelastung oder als Voraussetzung einer gezielten Arzneimitteltherapie sind unterschiedlich. Unterschiede und Anforderungen werden im Folgenden erläutert.

#### **Tumorgewebetestung**

Wird bei einer an einem Ovarial- oder Mammakarzinom erkrankten Patientin eine BRCA-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen, kann diese sowohl auf einer somatischen Neumutation im Tumor als auch auf einer Keimbahnmutation beruhen. Eine sichere Differenzierung wird mit der Untersuchung nicht bezweckt, da es – wie bei Olaparib – lediglich um die Klärung der Erfüllung der Zulassungsvoraussetzungen für eine Arzneimittelanwendung geht. Da der Untersuchungszweck mithin nicht auf den Nachweis einer Keimbahnmutation gerichtet ist, fällt die Untersuchung am Tumorgewebe nach überwiegender Auffassung nicht unter die besonderen Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes (= GenDG).

Dennoch besteht bei der Untersuchung am Tumorgewebe aus Sicht der Patientin eine zur genetischen Untersuchung der Keimbahn vergleichbare Interessenlage, da auf Mutationen untersucht wird, welche im Falle ihres Nachweises mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf eine Keimbahnmutation hindeuten. Da sich bei einem positiven BRCA-Mutationsnachweis im Tumorgewebe in der Regel die dem GenDG unterliegende Keimbahntestung unmittelbar anschließt, hat die Patientin schon vor der Tumorgewebetestung ein der Keimbahntestung vergleichbares Informationsbedürfnis. Rechtlich ist diesem Bedürfnis durch eine umfassende Aufklärung und

Beratung der Patientin im Vorfeld zu entsprechen. Dabei sind analog den im GenDG aufgestellten Grundsätzen insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Zweck der Untersuchung (Mutationsnachweis als Therapievoraussetzung)
- Untersuchungsumfang (Welche Mutationen werden untersucht?)
- Tumormutationsnachweis kann auf Keimbahnmutation hinweisen
- Keimbahnmutationsnachweis im Nachgang möglich
- Keimbahnmutationsnachweis kann zu Konsequenzen für Patientin und Familie führen (erhöhtes Zweitkarzinomrisiko, intensivierete Früherkennung, prophylaktische Operationen, Vererbungsrisiko)
- Angebot vertiefender genetischer Beratung durch Fachärzte und/oder Humangenetiker
- Recht auf (teilweises) Nichtwissen
- Verwendung der Daten in Datenbanken (Welche Daten? Wie lange? Kommerziell? Forschung? Anonym?)
- Datenschutz (Aufbewahrungszeit, einwilligungspflichtige Weitergabe, Lösungsrecht analog dem GenDG)
- Recht auf jederzeitigen Einwilligungswiderruf

### **Keimbahntestung**

BRCA-Mutationsuntersuchungen der Keimbahn unterliegen dem GenDG. Dieses sieht umfangreiche Aufklärungs- und Beratungspflichten vor (§§ 8, 9, 10 GenDG). Dadurch soll die Patientin vor einer ungewollten Konfrontation mit belastenden Untersuchungsergebnissen bewahrt und ihr Recht auf informelle Selbstbestimmung geschützt werden. Die Patientin soll nach entsprechender Information im Vorfeld selber entscheiden, ob und in welche Untersuchungen sie einwilligt und welche möglichen Ergebnisse sie wissen möchte.

Wird bei einer weder an einem Ovarial- noch an einem Mammakarzinom erkrankten Patientin eine BRCA-Mutationsanalyse in der Keimbahn durchgeführt, liegt eine prädiktive Untersuchung vor (§ 3 Nr. 8 GenDG). Wird diese Mutation bei einer bereits an einem Ovarial- bzw. Mammakarzinom erkrankten Patientin in der Keimbahn abgeklärt, handelt es sich im Hinblick auf die bereits bestehende Erkrankung um eine diagnostische Untersuchung (§ 3 Nr. 7 GenDG). Jedoch enthält diese Untersuchung auch ein prädiktives Element, da der Patientin mit Mutationsnachweis in der Keimbahn ein gynäkologisches Zweitkarzinomrisiko eröffnet wird: im Falle des Mammakarzinoms für ein Ovarialkarzinom bzw. ein kontralaterales Mammakarzinom und vice versa. Diese diagnostische Untersuchung mit prädiktivem Element ist im GenDG nicht explizit geregelt. Sie komplett den Regularien der prädiktiven Untersuchung zu unterstellen (= Pflicht zur genetischen Beratung vor der Untersuchung), greift zu weit und ist praxisfern. Sie lediglich wie eine diagnostische Untersuchung zu behandeln, wird der Interessenlage der Patientin nicht gerecht.

Ein Ausgleich ist durch Patientinnenaufklärung im Vorfeld zu führen, damit ein Informed Consent erreicht wird. Der Inhalt der Aufklärung ergibt sich aus den §§ 8, 9 GenDG, wobei zusätzlich auf das im Falle eines BRCA-Mutationsnachweises erhöhte Zweitkarzinomrisiko und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Patientin bzw. Angehörige hingewiesen werden muss (s.o. bei Tumorgewebetestung).

### **Dokumentation**

Unter forensischen Gesichtspunkten sind bei der Tumorgewebeuntersuchung und auch bei der diagnostischen Keimbahntestung mit prädiktivem Element sowohl die Aufklärung als auch die Einwilligung der Patientin zu dokumentieren. Eine Verletzung der Aufklärungspflichten kann zur Unwirksamkeit der Einwilligung und somit zu Regressansprüchen der Patientin wegen Verletzung des Rechts auf informelle Selbstbestimmung führen.

*Diese Zusammenfassung wurde von Dr. med. Matthias Stroth (Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Rechtsanwalt, Berlin), Prof. Dr. med. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin) erarbeitet.*