

KOMMENTAR

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler, Universitätsklinikum Köln



Kürzlich wurde mit Olaparib (Lynparza®) der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der PARP-Inhibitoren, zugelassen. Das Akronym steht für Poly-ADP-Ribose-Polymerase, ein Enzym, das an DNA-Reparaturmechanismen beteiligt ist. Olaparib ist das erste zielgerichtete Medikament zur Therapie des platin-sensitiven, serösen, high-grade Eierstockkrebs-Rezidivs bei Vorliegen einer BRCA-Mutation, die mit mindestens 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit pathogen ist.

anten dar. Die mancherorts propagierte Bewertung von Genvarianten über Computer-basierte Mutationsprädiktionsprogramme führt zu einer inakzeptablen Rate an Fehlinterpretationen. Ein Abgleich mit den Daten von mehr als 20 000 getesteten Familien des Deutschen Konsortiums ergab, dass bei dieser Vorgehensweise rund 30 Prozent der gefundenen distinkten Varianten als falsch positiv bewertet werden, was zu einer Verdopplung der positiven Befunde führt. Da außerdem rund

der Ruhr-Universität Bochum, in einer aktuellen Publikation (MedR 2015: 248–51).

Angesichts dieser Gemengelage hat das Deutsche Konsortium unter Federführung des Kölner Zentrums ein umfassendes und qualitätsgetriebenes Konzept zur BRCA-Analytik im Tumor mit primärem Blick auf Patientenwohl und -sicherheit erstellt, das eine fach- und sektoren-übergreifende Zusammenarbeit vorsieht. Dieses Konzept konnte aktuell in einem Vertrag mit

REZIDIV DES OVARIALKARZINOMS BEI BRCA-MUTATION

Der Teufel liegt im Detail

Daher ist eine berechtigte Diskussion um den Zugang zur genetischen Testung in Gang gekommen. Da sowohl eine Keimbahnmutation (Vorliegen einer erbten BRCA-Mutation in allen Körperzellen) als auch eine somatische Mutation (Vorliegen einer BRCA-Mutation nur im Tumorgewebe) eine Therapieindikation darstellen, ist eine primäre BRCA-Testung im Tumorgewebe eine prinzipiell elegante Vorgehensweise, da hierdurch beide Mutationstypen diagnostiziert werden sollten. Doch wie so oft liegt der Teufel im Detail.

Denn mit der neuen Methode des „Next Generation Sequencing“, die diese Tumoranalysen überhaupt erst möglich gemacht hat, wird ein relevanter Anteil an BRCA-Mutationen übersehen. Insbesondere große genomische Alterationen, die rund sieben Prozent aller gefundenen BRCA-Mutationen in Deutschland ausmachen, können mit dieser Methode derzeit nicht entdeckt werden. Hinzu kommen weitere rund zehn Prozent an Mutationen, die in der Regel eine Validierung durch zusätzliche RNA-Analysen erfordern, die ebenfalls nicht an Paraffin-eingebettetem Tumorgewebe durchführbar sind. Beides erfordert derzeit eine zusätzliche Analyse an DNA und RNA aus Leukozyten.

Ein weiteres Problem stellt die Interpretation der gefundenen Sequenzvari-

80 Prozent aller im Tumorgewebe nachweisbaren Mutationen Keimbahnmutationen sind und zur Effektivität von Olaparib bei rein somatischen Mutationen praktisch nichts bekannt ist, ist gegenwärtig von der alleinigen Tumoranalyse zur Indikationsstellung abzuraten.

Zuletzt ist auch die Rechtsordnung vor neue Herausforderungen gestellt: Ist der primäre Zweck des Gendiagnostikgesetzes, nämlich die Wahrung des informationellen Selbstbestimmungsrechtes und der Schutz vor Benachteiligung bei Nachweis einer Keimbahnmutation, noch gewährleistet, wenn der Geltungsbereich des Gesetzes bei Nachweis von BRCA-Mutationen im Tumorgewebe, die überwiegend Keimbahnmutationen darstellen, unsicher ist? Zumindest das BRCA-Netzwerk (www.brca-netzwerk.de), die Selbsthilfeorganisation für Betroffene, fordert eine Nachbesserung des Gesetzes beziehungsweise eine explizite Klarstellung, dass solche Tumoranalysen ebenfalls in den Geltungsbereich des Gesetzes fallen und Patienten damit künftig über jegliche genetische Diagnostik aufgeklärt werden, sofern durch eine Testung neben somatischen zu einem relevanten Teil auch Keimbahnmutationen festgestellt werden können. Zu einer ähnlichen Bewertung kommt Prof. Dr. Stefan Huster, Juristische Fakultät

dem Verband der Ersatzkrankenkassen e. V. (vdek) zur integrierten Versorgung abgebildet werden. Es beinhaltet im Sinne des Gendiagnostikgesetzes die Einbeziehung der behandelnden Ärzte in die Aufklärung vor der genetischen Diagnostik. Hierzu bietet das Konsortium Qualifikationsmaßnahmen an, um die angesichts der exponentiellen Ausweitung genetischer Biomarkeranalysen immer dringlicher geforderten genetischen Kenntnisse aufseiten der behandelnden Ärzte zu verbessern.

Darüber hinaus gewährleisten neu einzurichtende interdisziplinäre Gendiagnostikboards (Onkologen, Human-genetiker und Pathologe) eine klinische Interpretation der Genbefunde auf höchstmöglichem Wissensstand nach kombinierter Blut-/Tumoranalyse zur Erfassung aller relevanten Mutationen. Zuletzt werden die Befunde im Rahmen einer Krankheitsverlaufs kohorte gesammelt, um vielfältige noch offene Fragen zu klären. Es ist zu wünschen, dass dieses umfassende Konzept zur patientenorientierten Versorgung mit begleitender Versorgungsforschung als Blaupause für weitere gendiagnostikgetriebene stratifizierte Therapiekonzepte Schule machen wird.

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler für das Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs