

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker zur Olaparib-Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Nach Zulassung des Wirkstoffs Olaparib (Präparat Lynparza™) der Firma Astra Zeneca zur Therapie von Frauen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms (HGS-OC) ergeben sich umfassende Konsequenzen sowohl im Zusammenhang mit der molekulargenetischen Diagnostik wie der weiteren humangenetischen Betreuung der betroffenen Frauen und ihrer Angehörigen.

In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.500 Frauen an einem OC, wovon ca. 3.000 die Kriterien eines Platin-sensitiven HGS-OC erfüllen. Es wird angenommen, dass bei etwa 17% der Frauen mit HGS-OC eine Keimbahnmutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen nachgewiesen werden kann. Etwa 6% weisen auf den Tumor beschränkte somatische *BRCA1/2*-Mutationen auf.

Die Therapie mit Olaparib setzt die Analyse zweier großer komplexer Gene mit einer differenzierten Bewertung von Erbgutveränderungen voraus, die profunde molekulargenetische Expertise erfordert. Aufgrund des hohen Anteils von Keimbahnmutationen ist die umfassende Aufklärung der Patientinnen erforderlich.

Voraussetzungen für die genetische Analyse von *BRCA*-Mutationen aus Tumorgewebe

Genetische Analysen aus menschlichem Gewebe wie auch Tumormaterial werden seit langem von Humangenetikern durchgeführt und zählen zu den Kernkompetenzen des Faches Humangenetik.¹

Um die Qualität einer genetischen Analyse aus Tumor-DNA sicherzustellen, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Bei der genetischen Analyse an DNA aus Tumorgewebe sind die Vorgaben der RiliBÄK bzw. die Leitlinien der Fachgesellschaften einzuhalten.
2. Die Beurteilung der medizinischen Bedeutung komplexer *BRCA1/2*-Sequenzdaten mit hohem Anteil unklarer Varianten erfordern hohe Qualitätsansprüche an den Umgang mit Datenbanken und biomathematischen Prädiktionsmodellen. Sie sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Pathologen, Humangenetikern und Klinikern (entsprechend der Tumorboards) nach Möglichkeit an interdisziplinär ausgerichteten Zentren erfolgen.
3. Aufgrund vielfältiger offener Fragen wie z.B. der unklaren Bedeutung unklassifizierter Varianten sollte angestrebt werden, die erhobenen Daten in einer zentralen Datenbank zu erfassen, um sie für die Wissenschaft nutzen zu können.

¹ Sie umfassen u.a.: „als alleinige Kernkompetenz qualifizierter Humangenetiker die **genetische Diagnostik von Keimbahn-Mutationen, die Diagnostik genetischer Veränderungen von malignen Erkrankungen** vor, während und nach einer Therapie in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten und anderen diagnostisch tätigen Fachgebieten wie z. B. Pathologie, Hämatopathologie u. a.“ (Medizinische Genetik, 2015).

Sicherstellung einer qualifizierten humangenetischen Aufklärung und Beratung

Bei Durchführung genetischer Analysen aus Tumor-DNA ist sicherzustellen, dass die konstitutionelle Bedeutung einer ggf. nachgewiesenen Mutation adäquat erfasst und kompetent mitgeteilt wird. Dazu müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

4. Wegen des hohen Anteils an Keimbahnmutationen sind alle Patientinnen vor Durchführung einer genetischen Analyse an DNA aus Tumorgewebe über die Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchung wirksam aufzuklären. Dabei ist insbesondere darauf einzugehen, welche potentiellen Konsequenzen sich aus einer hereditären Form der Erkrankung für sie selbst und ihre Angehörigen ergeben.
5. Im Rahmen der Aufklärung vor Durchführung einer genetischen Analyse an DNA aus Tumorgewebe, soll bei Frauen mit HGS-OC eine eingehende Familienanamnese durch die behandelnden Ärzte erhoben werden. Bei Vorliegen einer signifikanten familiären Belastung von Brust- und Eierstockkrebs (die bei bis zu 20% der Familien vorliegt) ist die Patientin in angemessener Weise zu informieren. Bei Erfüllung der Kriterien als Voraussetzung für die Analyse einer *BRCA*-Keimbahnmutation ist der Patientin direkt eine entsprechende genetische Diagnostik nach Aufklärung gemäß des Gendiagnostik-Gesetzes (GenDG) anzubieten.
6. Bei Nachweis einer pathogenen *BRCA*-Mutation aus Tumor-DNA muss der Patientin möglichst zeitnah eine Verifikation aus einer Blutprobe angeboten werden. Dazu ist eine genetische Beratung entsprechend GenDG durch hierfür qualifizierte Ärzte notwendig. Ist noch keine genetische Beratung erfolgt, sollte diese spätestens zu diesem Zeitpunkt angeboten werden und die Patientin über die möglichen Konsequenzen für sich und Ihre Angehörigen aufgeklärt werden und eine schriftliche Einwilligung erteilen.
7. Für die genetische Beratung gelten aufgrund des schweren Krankheitsbildes und des in der Regel reduzierten Allgemeinzustands besondere Anforderungen. Im Rahmen der genetischen Beratung müssen nicht nur die Konsequenzen für die Gesundheit und Behandlung der Betroffenen erläutert werden, sondern es sollte auch die Bedeutung des Befundes für die Verwandten (insbesondere Schwestern, Töchter, Nichten) thematisiert werden.

Die dargestellten Überlegungen sind über den aktuellen Anlass hinaus von grundsätzlicher Bedeutung und auf vergleichbare Fragestellungen übertragbar. Sie sind im Grundsatz nicht neu, so wird z.B. beim Retinoblastom diagnostisch zwischen Keimbahn- und somatischen Mutationen differenziert. Die Mutationsuche erfolgt bei unilateralen Tumoren zunächst am Tumor, auffällige Befunde werden anschließend an Blutzellen überprüft, um eine hereditäre Form auszuschließen. Seit vielen Jahren wird hierbei erfolgreich eine enge Zusammenarbeit zwischen betroffenen Familien, behandelnden Ärzten, Pathologen und Humangenetikern praktiziert. Vor dem Hintergrund des steigenden Bedarfs an qualifizierter genetischer Beratung, die unter Berücksichtigung der fortgeschrittenen Krebserkrankung bei den betroffenen Frauen unter Zeitdruck und in räumlicher Nähe stattfinden muss, fordern wir eine Beendigung der Zulassungssperre für das Fachgebiet Humangenetik und eine deutlich verbesserte personelle Ausstattung humangenetischer Einrichtungen.



Prof. Dr. Klaus Zerres

Vorsitzender der GfH



Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn

Sprecherin der GfH-Kommission
für Grundpositionen und ethische Fragen



Prof. Dr. Harald Rieder

Sprecher der GfH-Kommission
für somatische Tumorgenetik



Dr. Nicolai Kohlschmidt

Präsident des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker

Kontakt:

Prof. Dr. med. Klaus Zerres, Aachen
Institut für Humangenetik
Universitätsklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52057 Aachen

Tel. 0049 (0)241-80 80 178
Fax 0049 (0)241-80 82 580
kzerres@ukaachen.de