

Schlaglicht: Medizinische Genetik

Entwicklung der genetischen Beratung in der Omics-Ära

Die genetische Medizin ist zu einer personalisierten Medizin für Ratsuchende, Patientinnen und Patienten sowie deren Familien herangewachsen, die immer individuellere, aber auch komplexere Beratungen erfordert. Im Folgenden sollen eine Auswahl von zunehmend wichtigen und aktuellen Aspekten der genetischen Beratung und einige gesetzlichen Grundlagen dargestellt werden.

Prof. Dr. med. Isabel Filges

Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel

Hintergrund

Die genetische Beratung wurde erstmals 1975 durch die «American Society of Human Genetics» (ASHG) definiert [1]. Eine genetische Beratung liefert demnach genaue und aktuelle wissenschaftliche und medizinische Informationen, berücksichtigt dabei jedoch die persönliche medizinische Vorgeschichte, die Familiengeschichte und die individuelle psychosoziale Dimension. Sie umfasst auch die Unterstützung von Patientinnen und Patienten oder Ratsuchenden bei der Weitergabe von genetischen Informationen an andere Familienmitglieder [1]. Die Inhalte einer genetischen Beratung stützen sich dabei auf drei ganz grundlegende Säulen: 1. eine diagnostische Komponente, ohne die jede Beratung eine unsichere Grundlage hat, 2. eine Risikoeinschätzung, die in manchen Situationen einfach und in anderen komplex sein kann, und 3. eine unterstützende Rolle, die sicherstellt, dass die Ratsuchenden oder Patientinnen und Patienten von der Beratung und den verschiedenen verfügbaren Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten profitieren können [2]. Diese grundlegenden Prinzipien haben sich bis heute nicht geändert, jedoch sind Komplexität und inhaltliche Ansprüche vor allem über das letzte Jahrzehnt signifikant gewachsen.

Konzepte und Entwicklung der genetischen Beratung

Im angelsächsischen Raum wird die genetische Beratung traditionell im engeren Sinne, einem anerkannten Kommunikationsprozess, ausgelegt. Dieser hilft einer Person, die medizinischen, psychologischen und familiären Implikationen von genetischen Faktoren für eine Krankheit zu verstehen und sich darauf einzustellen [3]. Im deutschsprachigen Raum umfasst die genetische Beratung dagegen vor allem auch klinisch-diagnostische Überlegungen, die klinische Untersuchung, Differentialdiagnosen, die Indikationsstellung laborgenetischer und genomischer Untersuchungen, die Interpretation von Resultaten in Bezug auf die klinische Fragestellung etc. Bedeutend ist dabei nicht nur der Einfluss auf Diagnose-, Behandlungs- und Präventionsstrategien für die einzelne Person, sondern auch für die Nachkommen und die weiteren Verwandten verschiedener Generationen. Sie können in unterschiedlichster Weise die Entwicklung des Fetus, Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene jeden Alters betreffen.

Die Prinzipien einer prädiktiven, personalisierten, präventiven und partizipatorischen (P4-)Medizin sind seit den Anfängen der genetischen Beratung gelebte Realität. Sie müssen

bei der Qualität der bereitgestellten Informationen, der Achtung der Autonomie der oder des Einzelnen und der Nicht-Direktivität berücksichtigt werden.

In den letzten Jahrzehnten, insbesondere jedoch in den letzten zehn Jahren, haben sich die Methoden der diagnostischen Untersuchung unseres Genoms enorm weiterentwickelt. Diese begann mit der mikroskopischen Chromosomenanalyse in den 1960er Jahren und umfasst heute hochauflösende chromosomale Microarray-Verfahren, gezielte Sequenz- und Variantenanalysen bis hin zu Hochdurchsatzsequenzierungen für monogene Erkrankungen (Panel-/Exomdiagnostik) sowie in naher Zukunft diagnostische Whole-Genome-Sequenzierungen. Zusätzlich halten weitere, sogenannte Omics-Technologien wie das Transkriptom, Epigenom, Proteom, Metabolom, Lipidom und andere Einzug. Sie bieten Möglichkeiten zur erweiterten Betrachtung funktioneller Konsequenzen genetischer Varianten, wobei einige dieser Methoden ausgereifter als andere sind.

Herausforderungen

Die grosse und wachsende Herausforderung in der genetischen Beratung, die meist zeitaufwendig ist und hohe Expertise verlangt, liegt

dabei heute in der Integration und der dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand angemessenen Interpretation dieser Daten im individuellen klinisch-medizinischen Kontext. Dazu gehört auch die Übersetzung in klinisch relevante Informationen und/oder in Massnahmen für die Ratsuchenden und Patientinnen und Patienten.

Denn unser Verständnis von genetischen Krankheitsursachen und den Phänotypen, die durch genetische Varianten verursacht werden, steigt parallel ständig, aber auch hier sind die Zusammenhänge komplexer geworden. Unser Wissen zur klinischen und genetischen Heterogenität und Variabilität, jedoch auch zu den ganz spezifischen klinischen Konsequenzen, die bestimmte pathogenetische Mechanismen oder sogar spezifische Varianten haben können, nimmt stetig zu. Nicht zuletzt nehmen die Zahl der behandelbaren genetischen Erkrankungen sowie auch das Wissen um Verläufe von Krankheitsbildern und die Möglichkeiten, solche bei bekannter Diagnose zu modifizieren und zu verbessern, zu. Genetische Diagnostik nimmt damit einen zunehmend höheren Stellenwert in der klinischen Patientenversorgung ein und kann, wenn sie zu einem deutlich früheren Zeitpunkt im Behandlungspfad sinnvoll eingesetzt wird, zusätzliche Informationen zu Erkrankungsrisiken, krankheitsassoziierten Risiken und der konkreten weiteren Behandlung der Patientin oder des Patienten bieten. Auch Verfahren der pränatalen Risikoabklärung und Diagnostik wie auch Präimplantationsverfahren haben hier als Optionen ihren Platz in der Entwicklung. Zudem nehmen Personen individuell vermehrt sogenannte Direct-to-Consumer-Untersuchungen wahr, die in der Regel jedoch Risikoprofile sehr unterschiedlich relevanter Aussagekraft erstellen.

Gesetzliche Voraussetzungen zur Verordnung genetischer Untersuchungen

Die gesetzlichen Voraussetzungen zur Verordnung von genetischen Untersuchungen am Menschen sind dabei im Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG) und des Auslegungsrechts (GUMV) festgelegt, deren revidierte Versionen am 1.12.2022 in Kraft getreten sind [4, 5]. Das Gesetz hat nun Gültigkeit für alle genetischen Untersuchungen, auch diejenigen ausserhalb des medizinischen Bereichs und diejenigen für nicht erbliche Eigenschaften, und legt Regelungen und Anforderungen für jeden Bereich fest. Dabei gelten für alle genetischen Untersuchungen eine Aufklärungspflicht, die im Gesetz festgelegte Inhalte umfasst (Art. 6), das Recht auf Information und Nichtwissen, der Schutz von Proben und Daten und viele mehr. Als genetische und pränatale Untersuchungen im

medizinischen Bereich gelten diagnostische, präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen, pränatale Risikoabklärungen, Untersuchungen zur Familienplanung sowie weitere zu medizinischen Zwecken durchgeführte genetische Untersuchungen, insbesondere zur Abklärung der Wirkungen einer möglichen Therapie [5, 6]. Genetische Untersuchungen im medizinischen Bereich dürfen nur von Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden, die zur Berufsausübung in eigener fachlicher Verantwortung befugt sind und die über einen eidgenössischen Weiterbildungstitel in dem Fachgebiet verfügen, dem die betreffende Untersuchung zugeordnet wird, oder die über eine besondere Qualifikation im Bereich der Humangenetik verfügen [5, 7]. Dabei muss für diagnostische Untersuchungen neben der Aufklärung die Option einer genetischen Beratung gegeben werden; für pränatale, präsymptomatische und Untersuchungen zur Familienplanung ist eine genetische Beratung obligatorisch [8].

Ausblick

Die genetische Beratung erfolgt in der Regel nicht isoliert, sondern im Kontext von klinisch-diagnostischen Überlegungen bezüglich einer zu klärenden individuellen Symptomatik, einer klinischen Untersuchung, Differentialdiagnosen sowie einer Indikationsstellung laborgenetischer und genomischer Untersuchungen. Sie nimmt an inhaltlicher Komplexität im Omics-Zeitalter zu, in dem unsere Kenntnisse zu Ursachen, Diagnosen, Risiken und Behandlungen enorm anwachsen, aber trotzdem viele Unsicherheiten bleiben. Der Stellenwert von genetischen Diagnosen in Behandlungspfaden und individuellen Risiko- und Prognoseabschätzungen ist signifikant angestiegen und wird weiter zunehmen. Es ist daher ganz entscheidend, dass eine dem heutigen Wissensstand angemessene Beurteilung und Integration genetischer Daten in den individuellen klinisch-medizinischen Kontext erfolgen, mit verständlicher Übersetzung in klinisch bedeutsame Informationen und/oder Massnahmen für die Ratsuchenden und Patientinnen und Patienten. Nur so kann eine partizipatorische Präzisionsmedizin im Sinne der Ratsuchenden weitergeführt werden. Nicht zuletzt ist die genetische Medizin eine Familienmedizin, die die Bedeutung und Auswirkung auf Familienangehörige aller Generationen berücksichtigt.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Isabel Filges
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Medizinische Genetik
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
isabel.filges[at]usb.ch

Disclosure Statement

Die Autorin ist Co-Präsidentin der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik.

Literatur

- 1 Genetic counseling. Am J Hum Genet. 1975;27(2):240–2.
- 2 Harper PS. Practical Genetic Counselling. Sixth edition. London: Hodder Education Publishers; 2004.
- 3 Robert GR. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142C(4):269–75.
- 4 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Revision Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 5 Herzog-Zwittler I. Neue Bestimmungen bei genetischen Untersuchungen. Schweiz Ärztztg. 2022;103(49–50):26–9.
- 6 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Revision Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen, Art. 19 GUMG. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 7 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Revision Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen, Art. 20 Abs. 1 GUMG. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>
- 8 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Revision Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen Art. 21 GUMG. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-genetische-untersuchungen/abgeschlossene-rechtssetzungsprojekte.html>



Prof. Dr. med. Isabel Filges
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel