

Warum findet man so wenige Incidental Findings in der genomischen Forschung?

TMF Jahrestagung, Göttingen, 15.03.2017

Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler*

Dr. phil. Christoph Schickhardt

Sprecherin EURAT Konsortium
Leiterin Program „Ethik und
Patientenorientierung in der Onkologie“

Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen (NCT),
Universitätsklinikum Heidelberg

 NCT
*gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Universitätsklinikum Heidelberg



Die Arbeit von EURAT

mk MARSILIUS
KOLLEG
ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE
DER TOTALSEQUENZIERUNG DES
MENSCHLICHEN GENOMS

Startseite

Termine

Aktivitäten

Kontakt | English

Startseite > Marsilius-Kolleg >

EURAT - Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

NEUIGKEITEN

Mai 2013

Stellungnahme des
Deutschen Ethikrates: "Die
Zukunft der genetischen
Diagnostik - von der Forschung
in die klinische Anwendung"

[Hyperlink](#)



von Kalle
Onkologie

Korbel
Genomik

Wiemann
Genomik

Kirchhof
Verfassungsrecht

Lichter
Genomik

Kulozik
Onkologi

Winkler
Onkologie
Ethik

Tanner
Ethik

Eils
Bioinformatik

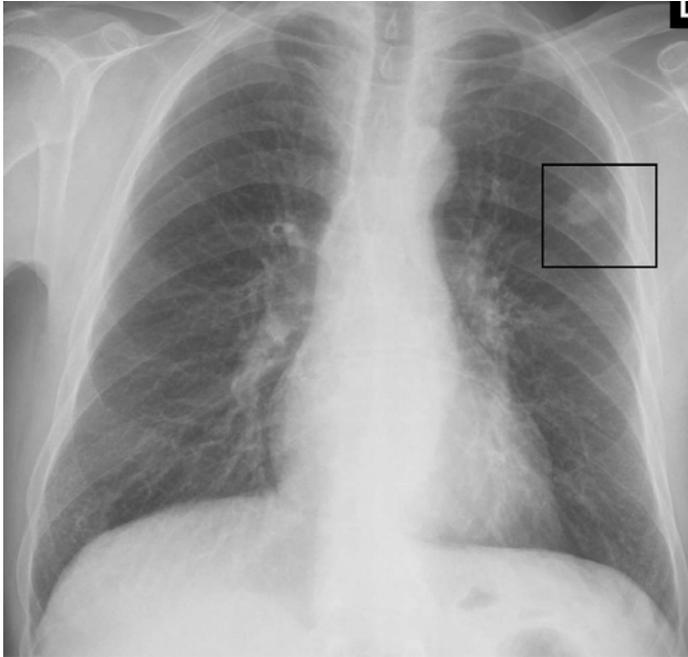
Bartram
Humangenetik

Wolfrum
Rechtsvergleich

Schirmacher
Pathologie

Schulenburg
Gesundheitsökonomie

Zufallsbefunde - Definition



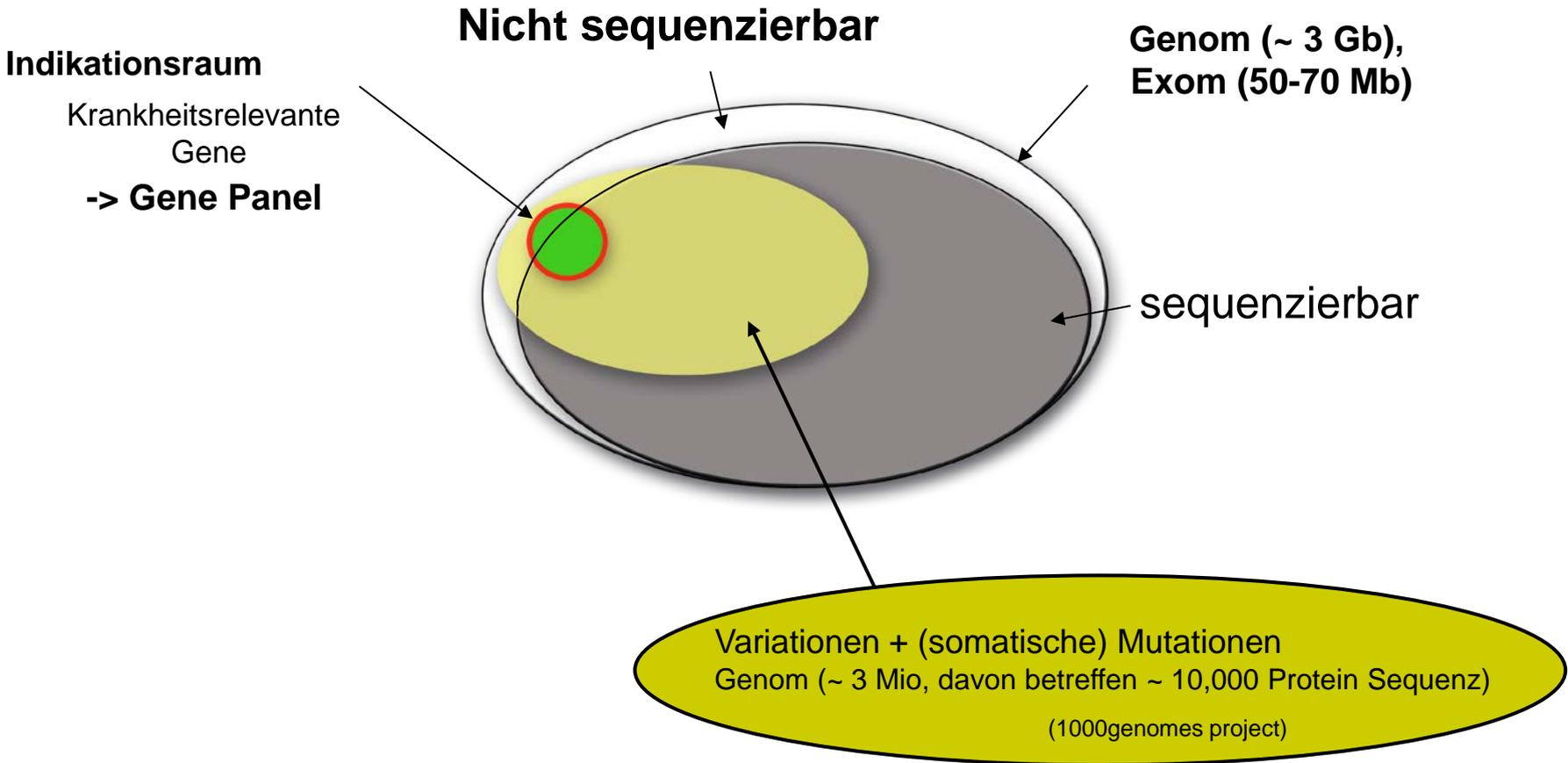
Eigentlich nichts Neues

Uneinheitliche Terminologie:

- incidental findings
- secondary findings
- unanticipated findings
- opportunistic findings
- unrelated findings
- unsolicited findings

„Befunde, die durch Untersuchungen bei Patienten o. Probanden innerhalb einer Studie/ diagnostischen Abklärung entstehen und potenziell die Gesundheit der Forschungsteilnehmer betreffen und deren Erhebung im Rahmen der Zielsetzung der Studie/ Diagnostik nicht beabsichtigt war.“

Welche Information erhalten wir bei der Genomsequenzierung?



*Projektgruppe EURAT
„Ethische und Rechtliche Aspekte
der Ganzgenomsequenzierung des
menschlichen Genoms“*

Stellungnahme

ECKPUNKTE FÜR EINE HEIDELBERGER PRAXIS DER GANZGENOMSEQUENZIERUNG

Heidelberg, November 2015
2. aktualisierte Auflage

Als verbindlich erklärt vom
**Senat der Universität
Heidelberg,
Universitätsklinikum,
DKFZ**

EURAT-Policy zum Umgang mit Zusatzbefunden

Keine systematische Suche nach Keimbahnmutationen

Zusatzbefunde:

- Patientenauskunft: Prävention/Vorsorge – Lebensführung
- Entscheidung über Validierung anhand von Patientenauskunft
- Außerhalb des Rückmeldung von
- Somatische Befunde
- Prädiktive Befunde

Ich willige ein,

dass mir geprüfte medizinisch-erhebliche Befunde mitgeteilt werden können, die nicht mit meiner Krebserkrankung in Zusammenhang stehen und für die es nach derzeitigem Wissensstand zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt

ja

nein. Ich widerspreche, ich will solche Befunde nicht wissen.

Ziel: Diskussion zu zwei Punkten anstoßen

1. Kommen genetische Incidental Findings (Zufallsbefunde) in der Genomforschung vor? Gibt es empirische Belege für das Auftreten von Incidental Findings in der Genomforschung?
2. Wäre die Verwendung von Positivlisten in der Forschung wünschenswert?

OPINION

Open Access



So rare we need to hunt for them: reframing the ethical debate on incidental findings

Sebastian Schulz^{1†}, Christoph Schickhard^{2†}, Stefan Wiemann³, Claus R. Bartram⁴, Klaus Tanner⁵, Roland Eils⁶, Benjamin Meder⁷, Daniela Richter⁸, Hanno Glimm⁸, Christof von Kalle⁸ and Eva C. Winkler²

Abstract

Incidental findings are the subject of intense ethical debate in medical genomic research. Every human genome contains a number of potentially disease-causing alterations that may be detected during comprehensive genetic analyses to investigate a specific condition. Yet available evidence shows that the frequency of incidental findings in research is much lower than expected. In this Opinion, we argue that the reason for the low level of incidental findings is that the filtering techniques and methods that are applied during the routine handling of genomic data remove these alterations. As incidental findings are systematically filtered out, it is now time to evaluate whether the ethical debate is focused on the right issues. We conclude that the key question is whether to deliberately target and search for disease-causing variations outside the indication that has originally led to the genetic analysis, for instance by using positive lists and algorithms.

Introduction

Impressive technological advances in next-generation sequencing (NGS) have allowed an unprecedented view of the molecular bases of diseases, their development and progression. Medical research has embraced this technology, and cancer research is one of the fields at the forefront of NGS efforts. Wide-scale implementation of NGS platforms has enabled fine-grained analysis of the genome and has been accompanied by an intense debate on the ethical and legal implications of this. A very prominent matter of debate is how to handle incidental findings (IFs): it was thought that when scientists

used whole-genome or exome approaches to search for the molecular basis of diseases they would not be able to avoid unintentionally finding mutations beyond their research interest associated with some of the 5000 monogenic diseases that are currently annotated in the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database [1] or with other polygenetic conditions with health relevance.

In the 2000s, there was much concern among the scientific community about the significance of IFs in genetic and genomic research. In an influential paper by Wolf and colleagues [2], an IF was defined as “a finding concerning an individual research participant that has potential health or reproductive importance and is discovered in the course of conducting research but is beyond the aims of the study.” Bioethical discussion on IFs obtained from genomic research has mostly focused on the implications for patients, researchers and physicians. Topics that have been discussed include how best to prepare patients during the informed consent process for the potential discovery of IFs, whether researchers are obliged to report IFs to physicians or research participants, what the rights are of participants in research projects and of patients to either be informed or not to be informed about IFs, and how IFs should be assessed and classified according to their putative or established health relevance and potential benefits and burdens for participants [3].

An impressive number of articles have explored the ethical and regulatory handling of IFs [4]. Most authors start their ethical reflections assuming that genomic research will generate IFs in substantial numbers, but this premise remains hypothetical. This approach was of course legitimate to prepare for the ethical challenge of genomic research; however, it is stunning that after almost a decade of intense debate about the correct handling of IFs, most discussion still appears to be based upon hypothetical assumptions instead of empirical evidence of IFs being a common phenomenon in genomic research.

* Correspondence: Sebastian.Schulz@med.uni-heidelberg.de

†Equal contributors

¹EURAT Project, Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), University Hospital Heidelberg, 69120 Heidelberg, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

Vorab: Der Rahmen

- Incidental Findings im Forschungskontext, nicht im klinischen Kontext
- In der genomischen Forschung bei Benutzung von Hochdurchsatzverfahren (Next Generation Sequencing)
- Genomische Forschung in Heidelberg hat Schwerpunkt in der Krebsforschung

Vorab: Begriffe

- Incidental Finding (Zufallsbefund)
 - i) potentielle Bedeutung für die Gesundheit oder Reproduktion des Studienteilnehmers/Probanden
 - ii) außerhalb der Forschungsfrage
 - iii) nicht gesucht
- Research Finding (Zusatzbefund)
 - i) potentielle Bedeutung für die Gesundheit oder Reproduktion des Studienteilnehmers/Probanden
 - ii) innerhalb der Forschungsfrage
 - iii) nicht gesucht
- Secondary Findings (Sekundärbefunde)
 - i) potentielle Bedeutung für die Gesundheit oder Reproduktion des Studienteilnehmers/Probanden
 - ii) außerhalb der Forschungsfrage
 - iii) aktiv gesucht

Recherche nach der Evidenz von IFs

1. Häufigkeit im Heidelberger Forschungskontext Genome von 1429 Patienten Exome von 2748 Patienten

Sequencing	Institution	Method	Research	IF
456 Genomes	DKFZ/NCT	30x coverage	cancer	none
2029 Exomes	DKFZ/NCT	30x coverage	cancer	none
94 Genomes	EMBL (Korbel)	30x coverage	cancer	none
819 Genomes	EMBL (Korbel)	Mate Pair	cancer	none
524 Exomes	EMBL (Korbel)	30x coverage	cancer	none
16 Exomes	EMBL (Korbel)	30x coverage	non-cancer	none
60 Genomes	University HD	50x coverage	non-cancer	none
14 Exomes	University HD	30x coverage	cancer	none
165 Exomes	University HD	30x coverage	non-cancer	none

2. Scoping Literature Review

- PubMed / Zeitraum: 2005 bis 31.3. 2015
Suche mittels der verschiedenen Begriffe für IFs
- 538 Artikel zu Zusatzbefunden
- 5 Fallberichte und 2 Studien zu IFs in der genomischen
Forschung ein
8 von 19 befragten Genomforscher
234 Forschern (US): 12% hatten mit IFs zu tun
- Diskrepanz zwischen Menge an ELSI-Artikeln zu Incidental
Findings und empirischer Forschung zum Vorkommen von
IFs

Verbreitung genetischer „actionabler“ Mutationen

- 56 Gene der ACMG-Liste:
0,89% - 5% Inzidenzrate
 - Jurgens J, Ling H, Hetrick K et al. **Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics.** Genet. Med. 2015.
 - Lawrence L, Sincan M, Markello T et al. **The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience.** Genet Med. 2014;16:741-50.
 - Liste mit 112 „actionablen“ Genen:
2% Inzidenzrate in „europäischer“ Bevölkerung
 - Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD et al. **Actionable exomic incidental findings in 6530 participants: challenges of variant qualifications.** Genome Res. 2015;25:305-15.
- Potential an genetischen Mutationen, die zufällig gefunden werden könnten

Gründe für Nicht-Auftreten von Incidental Findings

- Focus auf somatische Mutationen in der Krebsforschung
- Falsche Erwartungen: unzutreffende Analogie zu bildgebenden Verfahren
- Methodisch-technische Gründe:
Einsatz von bioinformatischen Werkzeugen (Filtern) macht das Auftreten von Incidental Findings sehr unwahrscheinlich
- Filter notwendig In der Erforschung genetischer Erkrankungen:
Masse an Varianten zwischen Individuen

Ethische Fragen

1. Sollten ceteris paribus Methoden eingesetzt werden, die das Auftreten von Incidental Findings wahrscheinlicher machen?

2. Anderer ethischer Focus
Sollte systematisch und aktiv auf der Basis von Positivlisten nach Sekundärbefunden gesucht werden?
 - Aussagekraft der Befunde im Fluss
 - Nutzen oder Schaden/Belastung für Probanden/Patienten?
 - Verantwortung der Forscher (im kliniknahen Bereich)
 - Aufwand für Forschungsprojekte
 - Konzeptionelle und ethische Kriterien für die Aufnahme in Positivlisten/Rückmeldung von Befunden

Fazit

- Defizit an empirischer Erforschung des Auftretens von Incidental Findings;
- Diskrepanz zwischen ELSI und empirischer Forschung
- Bedarf an empirischer Forschung unter Einbeziehung der Methoden, Technologien und Kontextfaktoren der Genomforschung
- Eine andere – wichtigere(?) – ethische Frage: Einsatz von Positivlisten wünschenswert und machbar?

Limitationen

- „Selbstberichte“
- Systematische Recherche bis 31. März 2015

Warum findet man so wenige Incidental Findings in der genomischen Forschung?

Vielen Dank!

Dr. phil. Christoph Schickhardt

Göttingen, 15. März 2017



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe