

Onkologie 2020 · 26:431–437
<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00725-6>
 Online publiziert: 9. März 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Christoph Schickhardt¹ · Peter Horak¹ · Stefan Fröhling¹ · Eva C. Winkler²

¹ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Das Molekulare Tumorboard

Ethische Herausforderungen und Empfehlungen für die Praxis

Molekulare Tumorboards (MTBs) spielen eine wichtige Vorreiterrolle für die genom-basierte Präzisionsmedizin bzw. die personalisierte Medizin in der Onkologie. Beinahe jedes deutsche Universitätsklinikum verfügt mittlerweile über ein MTB, und nichtakademische Kliniken folgen diesem Trend. Aufgrund ihrer pionierhaften Vorreiterrolle und Schnittstellenfunktion zwischen verschiedenen Disziplinen sowie zwischen Forschung und Klinik weisen MTBs relevante ethische, rechtliche und soziale Herausforderungen auf. Der vorliegende Artikel benennt diese Herausforderungen aus ethischer Perspektive und schlägt erste Lösungen für die Praxis vor, um somit einen Beitrag zur normativ reflektierten und verantwortungsvollen Etablierung von MTBs in Deutschland zu leisten.

Methodik der Untersuchung

Wie geht die vorliegende Untersuchung methodisch vor? Eine ethische Untersuchung der Herausforderungen Molekularer Tumorboards (MTB) setzt ein Verständnis von MTBs voraus. In einem ersten Schritt ist daher zu klären, was im Zuge der folgenden Analysen unter MTB verstanden wird. Bei dieser Begriffsklärung besteht weder der Anspruch, die existierenden MTBs (und Boards/Konferenzen mit analoger Funktion, aber anderem Namen) in ihren wesentlichen Merkmalen vollständig zu erfassen oder abzubilden; noch ver-

folgt die Begriffsklärung den Anspruch, im Sinne einer „wahren“ Definition zu bestimmen, was „wirklich“ als MTB gelten kann – und was nicht. Es wird vielmehr im Zuge einer gedanklichen Vereinfachung und Zuspitzung das Gedankenbild eines MTB konstruiert, das v. a. diejenigen Aspekte veranschaulicht, die als ethisch besonders relevant und potenziell problematisch erscheinen [1]. Insofern die festzustellenden ethischen Herausforderungen und die entsprechenden Praxisempfehlungen auf dem idealtypischen Verständnis von MTBs beruhen, beanspruchen sie keine vollständige Gültigkeit für alle existierenden MTBs. Vielmehr ist es den in konkreten MTB involvierten Personen und Institutionen anheimgestellt, selbst zu beurteilen, ob und inwiefern die zu nennenden ethischen Herausforderungen und Empfehlungen auf ihr MTB zutreffen. Dies ist auch deshalb sinnvoll, weil MTBs kein statisches, sondern ein sich dynamisch weiterentwickelndes Phänomen darstellen (vgl. [2]). Bezüglich des Geltungsanspruchs der Analysen sei außerdem noch angemerkt, dass sich der Artikel auf den Umgang mit einwilligungsfähigen Patienten von MTBs konzentriert; spezifische Fragen zu Patienten mit fehlender, eingeschränkter oder ungewisser Einwilligungsfähigkeit bleiben unberücksichtigt.

Als Grundlage für die ethische Analyse und Orientierung dienen herkömmliche Prinzipien und Normen der Medizin- und Forschungsethik wie z. B. die ärztliche Schweigepflicht. Die breite Debatte der letzten 10 Jahre über ethische, recht-

liche und soziale Aspekte der personalisierten Medizin und der Genomik i. Allg. informiert die Untersuchung. Besondere ethische Herausforderungen bringen naturgemäß diejenigen neuartigen Prozesse und Konstellationen rund um das MTB mit sich, auf die sich die herkömmlichen Prinzipien und Normen nicht ohne Weiteres anwenden lassen.

Definition von MTB

Was ist ein MTB? Das MTB am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg besteht seit 2013. Seit etwa 2015 werden MTBs als neues biomedizinisches Phänomen in der Literatur beschrieben [3, 4], sie finden zunehmend Verbreitung an onkologischen Spitzenzentren. Nach einer Anfangsphase des Improvisierens und Ausprobierens befinden sich MTBs zurzeit in einer ersten Phase der Etablierung und Institutionalisierung, inklusive einer zunehmenden Vernetzung (vgl. [2]), innerhalb des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) [5]).

» Eine moderne Onkologie ohne MTB ist im Jahr 2020 nicht mehr zeitgemäß

MTBs zielen darauf ab, auf der Basis molekularer Analysen therapeutische Ansatzpunkte für die betroffenen Patienten zu finden. MTBs haben eine Vorreiterrolle bei dem Versuch, Ansätze, Hoffnungen und Versprechungen, die seitens der Patienten und anderer Beteiligter („stakehol-

Tab. 1 Idealtypische Übersicht über Mitglieder des molekularen Tumorboards (MTB)

Fach/Disziplin	Beruf/Rolle	Institutionelle Zugehörigkeit
Translati onaler Onkologe	Forschender Arzt	Klinik oder Forschungseinrichtung
Bioinformatiker	Nichtärztlicher Forscher	Forschungseinrichtung
Radiologe	Arzt	Klinik
Humangenetiker	Arzt	Klinik
Molekularbiologe, Genetiker oder Systembiologe	Forscher	Forschungseinrichtung
Pathologe	Arzt	Klinik
Behandelnder Arzt ^a (z. B. ein Onkologe)	Arzt	Klinik

^aNicht Mitglied des MTB im engeren Sinne

der“) des Gesundheitswesens mit Schlagworten wie personalisierter bzw. individualisierter Medizin, Präzisionsmedizin, Systemmedizin, „big data“ und Genomik verbunden werden, in der klinischen Praxis Wirklichkeit werden zu lassen. Zwar kommen MTBs aus dem Forschungskontext, sie werden jedoch mehr und mehr Teil der klinischen Diagnostik – gerade, wenn Patienten eine seltene Tumorerkrankung haben oder (absehbar) die Standardtherapielinien ausgeschöpft sind (was bei seltenen Tumorerkrankungen besonders schnell geht). Trotz ihrer Neuartigkeit, ihrer starken Verflechtung mit der Forschung sowie des häufig experimentellen Charakters ihrer Empfehlungen sind MTBs de facto mitten in der Klinik angekommen. Eine moderne Onkologie ohne MTB ist im Jahr 2020 nicht mehr zeitgemäß. MTBs umfassen Experten aus verschiedenen Fächern und Disziplinen mit großer Heterogenität bezüglich ihrer Rollen, Interessen, beruflicher Ausbildungen, Sozialisierung und Erfahrung sowie teilweise der Institutionen, denen die Experten angehören ([6–9]; **Tab. 1**).

Der behandelnde Arzt, d. h. der Onkologe, der den Patienten kennt, sollte an der Diskussion des Falls im MTB teilnehmen. Allerdings wird im vorliegenden Artikel dafür plädiert, dass er nicht als Mitglied des MTB im engeren Sinne gilt.

In MTBs werden Patienten vorgestellt, die eine seltene Tumorerkrankung haben oder für die es keine erfolgversprechende zugelassene und indizierte Standardtherapie (mehr) gibt [6, 10, 11]. In der nahen Zukunft wird die molekulare Diagnostik allerdings zunehmend an den Zeit-

punkt der Diagnose rücken und dadurch den bisher typischen Rahmen der „Last-Line-Situation“ überschreiten. Mit Blick auf die Patienten haben MTBs das Ziel, die klinische Diagnose molekularbiologisch zu bestätigen, zu verfeinern oder zu korrigieren und, wenn möglich, eine biomarkerbasierte Empfehlung für eine experimentelle Therapie oder für den Einschluss in eine Studie auszusprechen [12, 13]. Sofern nur Patienten nach dem Ende der Standardtherapien vorgestellt werden, ergibt sich nahezu logisch, dass die Therapien, die das MTB empfiehlt, keine Standardtherapien sind, sondern Off-Label-Verwendungen von für andere Krebsarten zugelassene und indizierte Therapien oder Therapien vor (jedweder) Zulassung, z. B. bei Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie oder „compassionate use“ (Anwendung noch nicht zugelassener Arzneimittel in Härtefällen). Neben der Diagnose und Empfehlung haben MTBs bzw. einige der MTB-Mitglieder gewöhnlich das zusätzliche Ziel, im Sinne der Forschung verallgemeinerbare Erkenntnisse zu gewinnen, z. B. zu Mustern, Signalwegen oder Treibermutationen [11, 12]. Außerdem können MTB auch der Aus- und Weiterbildung dienen [14, 15].

Was die Methoden betrifft, so stützen sich MTBs auf genetische Analysen sowie auf Literatur- und Datenbanken zur Interpretation molekularbiologischer Alterationen [6, 8, 10, 11]. Die genetischen Analysen und Daten können eine unterschiedliche Breite haben – von Panels mit bis zu etwa 700 Genen über Whole-Exome-Sequenzierung (WES) bis zu Whole-Genome-Sequenzierung (WGS) – und sich entweder allein

auf das Tumorerbgut beschränken oder auch das Erbgut des gesunden Gewebes umfassen. Neben derartigen genetischen bzw. genomischen Daten kann das MTB weitere Arten von Omicsdaten heranziehen (Zum Begriff des MTB generell s. auch [7, 8]).

Aufgaben des MTB

Welche Rolle hat das MTB? Es entspricht nicht dem Standard, dass ein Verfahren in Diagnostik und Therapie eingeführt wird, bevor es mit Blick auf Nutzen und Kosten validiert wurde. MTBs wollen *und sollen* den klinischen Nutzen ihrer molekularbiologischen Ansätze und Verfahren durch das Eingreifen in die Behandlung des Patienten prüfen und belegen (s. als Praxisbeispiel z. B. das MTB des DKTK [12] und das Konzept für MTBs der Zentren für Personalisierte Medizin in Baden-Württemberg, ZPM in BaWü, [9]).

» MTBs haben klinische Verantwortlichkeiten gegenüber dem Patienten und dem behandelnden Arzt

In dem Moment, in dem das MTB in die Behandlung eingreift, ist es Teil der klinischen Versorgung des Patienten und erzeugt entsprechende Erwartungen beim Patienten und dem behandelnden Arzt. Für viele Patienten sind die Empfehlungen des MTB der letzte Strohhalm. Mit seinen Einschätzungen bezüglich der Verfügbarkeit möglicher experimenteller Therapieoptionen wie z. B. biomarkerstratifizierte Off-Label-Therapien trifft das MTB Aussagen von großer klinischer Relevanz und Tragweite für den Patienten. Da sich MTBs selbst im diagnostischen und therapeutischen Bereich lokalisieren, gelten für sie dieselben Prinzipien wie für herkömmliche Tumorboards und generell für die Klinik: das Primat des Patientenwohls, Vertraulichkeit, gute klinische Praxis usw. Alle anderen Ziele und Interessen wie Forschung und Ausbildung/Training sind nachzuordnen. MTBs haben eine klinische Funktion und entsprechend kli-

nische Verantwortlichkeiten gegenüber dem Patienten und dem behandelnden Arzt. Mit dieser normativen Festlegung finden sich alle Mitglieder des MTB und ihre jeweiligen Institutionen im Kontext der klinischen Patientenversorgung wieder – mit Verantwortungen analog zu denen eines Arztes, eines klinisch-ärztlichen Dienstleisters oder eines Gesundheitsversorgers (vgl. auch [16]).

Konkret sind die folgenden beiden Aufgabenfelder zu bedienen: Erstens müssen die Beiträge der einzelnen Experten methodisch und inhaltlich dem Stand der Forschung bzw. der guten (wissenschaftlichen) Praxis oder, sofern schon vorhanden, den klinisch validierten Standards genügen und sich im arbeitsteiligen Handeln des MTB sinnvoll stützen und ergänzen; die MTB-Empfehlung muss alle relevanten Einzelbeiträge berücksichtigen sowie eine angemessene Einschätzung der Evidenz/Begründung („rationale“) der Therapieempfehlung inklusive des zu erwartenden Nutzens und der Nebenwirkungen enthalten. Zweitens müssen individuelle Gesundheitslage und Präferenzen des Patienten im Gesamtprozess angemessen einbezogen werden. Die Einbeziehung des Patienten umfasst u. a. die Aufklärung des Patienten sowie die Vorstellung im MTB und erstreckt sich auf die angemessene Mitteilung und Besprechung der Diagnose/Empfehlung des MTB mit dem Patienten sowie das eventuelle Einleiten der empfohlenen experimentellen Therapie.

Verantwortlichkeiten

Wer hat welche Verantwortlichkeiten im und rund um das MTB? Durch die Beteiligung ihrer Mitarbeiter/Angestellten erwächst auch den *Abteilungen und Institutionen* bzw. deren Leitern und Führungsebenen eine moralische und institutionelle klinische Verantwortung für den Patienten des MTB. Konkret müssen sich die involvierten Institutionen bezüglich der Wahrnehmung von übergeordneter Aufsicht und Verantwortung für den Gesamtprozess (Organisationsverantwortung) sowie Teilaspekte des MTB abstimmen (vgl. auch [16]).

Onkologie 2020 · 26:431–437 <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00725-6>
© Der/die Autor(en) 2020

C. Schickhardt · P. Horak · S. Fröhling · E. C. Winkler

Das Molekulare Tumorboard. Ethische Herausforderungen und Empfehlungen für die Praxis

Zusammenfassung

Hintergrund. Molekulare Tumorboards (MTBs) spielen eine wichtige Vorreiterrolle für die genom-basierte Präzisionsmedizin. Aufgrund ihrer Neuartigkeit und Schnittstellenfunktion zwischen verschiedenen Disziplinen sowie zwischen Forschung und Klinik weisen MTBs relevante ethische, rechtliche und soziale Herausforderungen auf. **Ziel der Arbeit.** Ziel war die Darlegung der ethischen Herausforderungen des MTB und die Empfehlung von Lösungsansätzen für die Praxis.

Methoden. Zunächst werden die typischen Eigenschaften eines MTB in Grundzügen beschrieben. Daran anknüpfend werden die wichtigsten ethischen Herausforderungen des MTB auf Grundlage anerkannter

Prinzipien der Medizin- und Forschungsethik analysiert und bewertet.

Schlussfolgerung. Das MTB hat eine klinische Funktion, aus der sich klinische Verantwortlichkeiten aller Beteiligten ergeben. Fragen der Verantwortlichkeiten und weitere Herausforderungen, u. a. bezüglich Evidenz, Aufklärung, Zusatzbefunden, Zugang, Schweigepflicht und „data sharing“, müssen im Zuge einer verantwortungsvollen Etablierung von MTB angegangen werden. Dabei sollen die hier gegebenen Praxisempfehlungen helfen.

Schlüsselwörter

NGS-Sequenzierung · Ethik · Genomik · Präzisionsmedizin · Rollen-Verantwortung

The molecular tumor board. Ethical challenges and recommendations for practice

Abstract

Background. Molecular Tumor Boards (MTBs) play a pioneering key role in genomics-based precision medicine. Due to their novelty, interdisciplinarity and position at the interface between research and clinic, MTBs raise ethical, legal and social challenges.

Objectives. The goal was to analyze ethical challenges and application-oriented recommendations.

Methods. We describe the concept of a MTB and analyze the challenges through application of widely accepted principles of medical and research ethics.

Conclusions. The MTB has a clinical function from which responsibilities of all parties involved arise. Challenges concerning responsibilities of involved parties, medical evidence, confidentiality, additional findings and data sharing need to be addressed in order to establish an ethically sound MTB.

Keywords

NGS-sequencing · Ethics · Genomics · Precision medicine · Role responsibility

Viele MTB-Mitglieder sind Ärzte. Von ihnen ist anzunehmen, dass sie sich ihrer ärztlichen Rolle und Verantwortung bewusst sind und dass für sie die erforderliche institutionelle Einbettung und Unterstützung im Klinikum gewährleistet ist. Mit Blick auf diejenigen MTB-Mitarbeiter, die eigentlich/ursprünglich Forscher sind und sich nun in arztähnlicher klinischer Rolle und Verantwortung wiederfinden, müssen die involvierten Forschungsinstitutionen angemessene Maßnahmen ergreifen. Es gibt besorgniserregende anekdotische Berichte, denen zufolge nichtärztliche Forscher, die

Mitglieder eines MTB sind, die klinische Verantwortung gegenüber den Patienten sehr stark empfinden und internalisiert haben und sich nahezu zu jeder Tag- und Nachtzeit ohne freie Tage und Urlaube über Jahre hinweg für das MTB verfügbar halten und arbeiten (vgl. dazu auch [17]). Während Ärzte sich frühzeitig für einen Beruf mit ärztlicher Verantwortung entscheiden und entsprechende Ausbildung und Erfahrung haben sowie in einen institutionellen Rahmen mit Kollegen, Vertretungen usw. eingebettet sind, erscheinen manche Forscher als Mitglied eines MTB strukturell über-

mäßig belastet [17]. Die Verantwortlichen der Forschungseinrichtungen dürfen die nichtärztlichen MTB-Mitglieder mit ihren neuartigen Verantwortungen und Belastungen nicht allein lassen und sollten mit diesen gemeinsam Unterstützungsmöglichkeiten wie z. B. Schulungen und Vertretungsregelungen ausarbeiten und implementieren.

» Die angemessene Einbeziehung des Patienten wird in der Verantwortung des behandelnden Arztes gesehen

Bezüglich der handelnden Personen wird in diesem Artikel konkret dafür plädiert, die Verantwortlichkeiten für die beiden genannten Aufgabengebiete voneinander zu trennen und die Verantwortung für das erste Aufgabenfeld, d. h. für Qualität und Zuverlässigkeit der Diagnose/Empfehlung, dem MTB zuzusprechen, und das zweite Aufgabengebiet, die angemessene Einbeziehung des Patienten, in der Verantwortung des behandelnden Arztes zu sehen. Das MTB sollte einen *Leiter oder Sprecher* haben [7], der nach innen hin eine Führungsrolle hat und nach außen hin als verantwortlicher Vertreter des MTB und Ansprechpartner für Dritte fungiert. Bezüglich der Binnenorganisation des MTB verantwortet der MTB-Leiter die Zusammensetzung und Auswahl der einzelnen MTB-Mitglieder, die Festlegung und Verteilung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten sowie die Gesamtorganisation und Kooperation im MTB. Der Leiter sollte ein Arzt sein und über möglichst weitgehende Kenntnisse bezüglich der Methoden und Inhalte der im MTB beteiligten Disziplinen verfügen, z. B. als translationaler Onkologe (vgl. auch [7]). Er muss sich auf die Qualität der Beiträge der einzelnen MTB-Mitglieder verlassen können [7]. Die einzelnen „*einfachen*“ *MTB-Mitglieder* müssen sich ihrer klinischen Funktion und Verantwortung bewusst sein, den ihrem Fachgebiet und der Aufgabenverteilung im MTB entsprechenden Beitrag leisten und darüber hinaus die Organisation und Arbeit des MTB als Ganzes kritisch mitdenken und

begleiten, wahrgenommene Fehler und Schwächen aller Art aktiv ansprechen und die Empfehlungen mittragen.

Der *behandelnde Arzt* ist in der Regel nicht dazu in der Lage, die hochgradig komplexe, arbeitsteilige und interdisziplinäre Arbeit und Empfehlung des MTB nachzuvollziehen und kritisch zu bewerten. Er ist vom MTB abhängig und muss auf die Qualität der Arbeit des MTB vertrauen können [7, 17]. Dem behandelnden Arzt sollte daher allein die Verantwortung für das zweite Aufgabengebiet, die Einbeziehung des Patienten, obliegen. Er soll also seinen Patienten im MTB vorstellen, aber nicht selbst als Mitglied des MTB und somit auch nicht als Mitverantwortlicher der MTB-Empfehlung gelten. Somit werden Aufgaben und Verantwortlichkeiten klar definiert. Der behandelnde Arzt sollte, so wird hier empfohlen, im Interesse seiner Patienten über möglichst weitreichende Grundkenntnisse der am MTB beteiligten Fächer und über Erfahrung mit dem MTB verfügen; er sollte sich außerdem selbst ein Bild des MTB, insbesondere des MTB-Leiters, sowie der allgemeinen Studienlage zum klinischen Nutzen von MTB-Empfehlungen machen [7]; auch sollte er betrachten, wie die Leitungsebenen der involvierten Institutionen die Verantwortung und Aufsicht bezüglich des MTB und seiner Mitglieder wahrnehmen. Dem behandelnden Arzt kommt eine zentrale Funktion in einem wünschenswerten System von klar definierten Verantwortlichkeiten und Rollen im Sinne von gegenseitigen Kontrollen („checks and balances“) zu.

Neben der Klärung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten sind bei der Etablierung eines MTB noch weitere ethische Herausforderungen zu bedenken, die im Folgenden stichwortartig angesprochen werden.

Evidenz und Patientennutzen

Was sind Evidenz und Patientennutzen des MTB? MTBs stellen ein junges Feld dar. In den letzten Jahren sind einige kontrollierte klinische Studien erschienen, die das Nutzenpotenzial molekularbasierter Ansätze für bestimmte Patientengruppen belegen [18–21]. Aspekte

der Toxizität und Patientensicherheit wurden bisher weniger erforscht. Gelegentlich wird ein Gegensatz konstruiert (aufschlussreich dazu [22]) zwischen Ansätzen der personalisierten Medizin bzw. Präzisionsmedizin, die auf „mechanistische Evidenz“ setze, und dem seit Jahrzehnten etablierten Ideal der evidenzbasierten Medizin, für die (Meta-studien über) randomisierte und doppelt verblindete Studien den höchsten Grad an Evidenz darstellen. Dieser Gegensatz erscheint aus verschiedenen Gründen (ungeklärte Bedeutung der zentralen Begriffe; komplexe wissenschaftstheoretische Fragen bezüglich des scheinbar implizierten Gegensatzes zwischen statistisch fundierter Erkenntnis einerseits und Kenntnis über Kausalmechanismen andererseits) als problematisch [23], weshalb er hier nicht als Leitfaden für die Erörterung der Evidenzproblematik von MTBs weiterverfolgt wird.

» Auch Patienten mit infauster Prognose haben *nicht nichts* zu verlieren

Der Begriff der mechanistischen Evidenz lenkt tendenziell vom eigentlichen Hauptproblem ab, das nicht darin besteht, ob die Evidenz der MTB-Empfehlung sich auf Einsichten in Mechanismen stützt, auf statistische Auswertungen oder eine Kombination von beidem, sondern darin, dass die Evidenz für Nutzen und Patientensicherheit vieler Empfehlungen oft lückenhaft oder (noch) unvollständig ist. Vor dem Hintergrund des experimentellen Charakters von MTBs und der Konzentration auf Patienten, für die es keine indizierte Standardbehandlung (mehr) gibt, ist geringe Evidenz freilich kaum Anlass für Verwunderung. Dass es ethisch überhaupt akzeptabel und teilweise geboten ist, dem Patienten eine für seine Tumorart nicht zugelassene bzw. experimentelle Therapie zu empfehlen, liegt natürlich an der verzweifelten Situation des Patienten mit infauster Prognose. Dennoch muss allen klar sein und dem Patienten deutlich gemacht werden, dass auch Patienten mit infauster Prognose *nicht nichts* zu verlieren haben und nicht nur gewinnen können. Im Vergleich zu

einem rein palliativen Vorgehen können sie durch unerwünschte Auswirkungen empfohlener, aber erfolgloser Therapien sowohl an Lebenszeit als auch insbesondere an Lebensqualität einbüßen. Die schriftliche Empfehlung einer Therapie (Heilversuch) seitens des MTB für den behandelnden Arzt und dessen Patienten sollte deutlich die Evidenz („rationale“), inklusive der Schwächen an Evidenz für die Wirksamkeit der Therapie, beschreiben sowie den erhofften Nutzen und zu erwartende Risiken angeben. In der guten Praxis enthalten Empfehlungen die Angabe von Evidenzleveln und die Verknüpfung mit wissenschaftlicher Literatur zur Evidenz.

Patientenauswahl und Zugang

Welche Patienten sollten Zugang zum MTB haben? Indem das MTB mit seiner Diagnostik und Empfehlung eine zunehmend klinische Funktion in der medizinischen Versorgung innehat, darf es den Zugang bzw. das Einschließen von Patienten nicht mehr im Sinne der Forschungsfreiheit nach rein wissenschaftlichen oder „studienpragmatischen“ Kriterien gestalten (vgl. auch [8]). Ausschlaggebend dafür, dass ein MTB sich mit einem Patienten beschäftigt, sollten daher individuelle klinische Merkmale des Patienten sein (Indikationsbegriff), keine wissenschaftlichen Einschlusskriterien. Wenn MTBs mit vorgeschalteter Diagnostik zunehmend Eingang in die Routinediagnostik finden, folgt daraus jedoch auch, dass die angebotene Diagnostik nicht über Studienprogramme, sondern, wie Routinediagnostik, über die Krankenversorgung finanziert werden sollte. Die ZPMs in BaWü verfolgen ein Stufenkonzept, um den Aufwand zu begrenzen: Die meisten Patienten erhalten eine Panel-Sequenzierung des Tumors, und nur in bestimmten Fällen werden breitere Erbgutanalysen vorgenommen [9]. Für die Zukunft ist jedoch abzusehen, dass die Analysen breiter werden und sich auf mehr Omicsebenen erstrecken.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob und wie weit das MTB für (alle) Krebspatienten geöffnet wird. Die Beantwortung dieser Frage hängt von 2 wei-

teren Fragen ab: Belegt die vorhandene Evidenz den Nutzen und die Patientensicherheit der MTB-Vorgehensweisen (für bestimmte Patientengruppen) ausreichend? Ab welcher Evidenz und unter welchen Bedingungen werden Kosten durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen? Es wird im vorliegenden Artikel nicht gefordert, dass MTBs allen Patienten offenstehen, sondern angesichts der klinischen Funktion, die ein MTB für Patienten hat, dass Einschließung und die – angesichts begrenzter Ressourcen unvermeidliche – Priorisierung in erster Linie nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen muss.

» Einschluss in MTBs muss in erster Linie nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen

Eine weitere Herausforderung für gerechte Zugangschancen geht aus dem Umstand hervor, dass MTBs mit der für sie notwendigen Vielzahl an Spezialisten gewöhnlich an akademischen/universitären Zentren in Städten angesiedelt sind und für manche Menschen vom Land schwer erreichbar sind. Als Lösung für dieses Problem, das nicht allein mit dem MTB, sondern mit der Medizin hochspezialisierter Spitzenzentren allgemein verknüpft ist, kommen Zuschaltungen zum MTB per Videokonferenz oder andere Techniken der sog. Telemedizin in Betracht, wie z.B. im MASTER-Programm des DKTK [5].

Aufklärung der Patienten

Wie sollten Patienten aufgeklärt werden? Der Patient muss im Vorfeld über das MTB aufgeklärt werden. Hauptaugenmerk der Aufklärung sollte es sein, dem Patienten den teilweise noch experimentellen Charakter der Verfahren und eventueller Therapien sowie die Verbesserungschancen und eventuellen Risiken angemessen klar zu machen. Insbesondere sollte darauf geachtet werden, keine übertriebenen Hoffnungen zu wecken bzw. übertriebenen Erwartungen vorzubeugen, die aufseiten des Patienten u.a. auch durch mediale Berichterstattung und Kommerzialisierung bestehen

können. Der Patient sollte außerdem über andere Aspekte und Implikationen, wie sie u.a. auch in diesem Artikel genannt werden, aufgeklärt werden, z.B. hinsichtlich der Erbgutanalysen. Es stellt sich die Frage, ob die Aufklärung am besten durch den behandelnden Arzt oder durch ein ärztliches Mitglied des MTB vorgenommen werden sollte. Da es sich ja bei der Vorabklärung noch nicht um die spezifische MTB-Empfehlung handelt, sondern v. a. um eine generelle erste Aufklärung, liegt die Hauptaufgabe darin, den Patienten in einer für ihn individuell angemessenen Art über generische Aspekte des MTB und dessen Arbeit zu informieren. Hierfür scheint der behandelnde Arzt besonders geeignet, da er den Patienten schon kennt und betreut. Andererseits können die ärztlichen Mitglieder des MTB aufgrund ihrer Kenntnis der zu erwartenden molekularen Alterationen eine bessere Einschätzung einer möglichen Therapieempfehlung geben.

Schweigepflicht und Datenschutz

Für wen und was gelten Schweigepflicht und Datenschutz? Der Patient muss vor seiner Vorstellung im MTB darin einwilligen, dass seine Daten im MTB besprochen werden, und so einer Entbindung bzw. Erweiterung der ärztlichen Schweigepflicht zustimmen. Nach der im Artikel vertretenen These haben das MTB und seine Mitglieder eine klinische Funktion und eine Rolle, die einem Arzt oder ärztlich-klinischen Dienstleister entspricht. Denkt man diese These konsequent weiter, so ergibt sich für die (ursprünglich) nichtärztlichen Forscher im MTB nicht nur eine ärztliche Schweigepflicht, sondern auch entsprechende Privilegien wie das Aussageverweigerungsrecht gegenüber Strafverfolgungsbehörden. Generell gilt, dass alle den Patienten betreffende Daten und die Kommunikation über ihn besonderen datenschutzrechtlichen Anforderungen unterliegen. Dies ist insbesondere zu beachten, sobald Daten das Klinikum verlassen, z.B. per Mail oder Videokonferenz.

Genetische Befunde für Patient und Familie

Bei der Analyse des Erbguts des gesunden Gewebes wie auch zunehmend bei der Analyse des Tumorerbguts können Informationen zu *erblichen* Krankheitsveranlagungen sowie zu biologischen Verwandtschaftsverhältnissen (insbesondere Vaterschaften) auftreten. Erbliche Krankheitsdispositionen können sich auf den zu behandelnden Krebs, auf andere Krebsarten sowie auf Erkrankungsrisiken außerhalb der Onkologie beziehen und sowohl den Patienten als auch dessen enge Familienangehörige betreffen. Bei allen Befunden mit Ausnahme derjenigen, die die Krebserkrankung des Patienten selbst betreffen (und in jedem Fall im Laufe der Behandlung an den Patienten zurückgemeldet werden), stellt sich die Frage, ob, und wenn ja, wie sie dem Patienten und den Angehörigen mitgeteilt werden sollen [vgl. unter zahllosen Publikationen dazu z. B. 24].

Enge Familienangehörige sind aber nicht nur potenziell und indirekt durch die Möglichkeit des Auftretens und das eventuelle Weiterleiten von genetischen Informationen aus den Analysen des Patienten betroffen, sondern werden zunehmend auch direkt involviert, um im Zuge der Analyse/Sequenzierung ihres Erbguts im Rahmen sogenannter Segregationsanalysen Varianten in der Keimbahn des Patienten besser zu verstehen. Die genannten Aspekte der genetischen Befunde für Patienten und Angehörige sollten nicht nur in der Aufklärung des Patienten genannt werden, sondern sie sollten auch in (zu adaptierenden) „policies“ (Richtlinien), z. B. zu Kriterien zur Entscheidung über klinische Relevanz von Befunden und zum Rückmeldeverfahren an Patienten und Familie und der Organisationsplanung durch das MTB berücksichtigt werden.

Herausgabe von Daten und Partizipation

Patienten haben ein Recht auf Herausgabe einer Kopie aller Daten und Informationen, die über sie erzeugt werden, inklusive des Rechts auf Herausgabe

der genomischen Rohdaten [25–27]. In Heidelberg wurde außerdem die Erfahrung gemacht, dass es zu Anfragen seitens der Verwandten von verstorbenen Patienten auf Mitteilung genetischer Informationen zu erblichen Krebsrisikofaktoren kommen kann. Gemäß BGB §630g Abs. 3 sind hierfür u. a. die ideellen Interessen der Angehörigen des verstorbenen Patienten sowie dessen ausdrücklicher oder mutmaßlicher Wille zu beachten. Eine einschlägige anwendungsbezogene Empfehlung oder „policy“ könnte hilfreich sein. Im Sinne einer institutionalisierten Partizipation erscheint außerdem die Einbeziehung von Patientenvertretern in die Etablierung eines MTB wünschenswert.

Pflicht zum Lernen und „data sharing“

Haben MTBs eine Pflicht zum Lernen und „data sharing“? Aufgrund der Kosten (für Ressourcen und Medikamente) und Risiken für zukünftige Patienten ergibt sich für MTBs ein besonderes forschungsethisch begründetes Gebot der Patientensicherheit und des Forschens. Wie bei klinischen Studien sollten MTBs negative Auswirkungen bestimmter Empfehlungen (im Vergleich zu anderen Nichtstandardtherapien oder palliativen Ansätzen) schnell erfassen, um weiteren Schädigungen in ähnlichen Fällen vorzubeugen. Generell sollten alle im MTB besprochenen Fälle inklusive der Empfehlungen und den Therapiefolgen („outcomes“) systematisch und in einer statistisch angemessenen und aussagekräftigen Form erfasst und analysiert werden. Zur Erfassung der für die Erforschung der MTB-Therapieempfehlungen zentralen Therapiefolgen ist die Rückmeldung seitens des behandelnden Arztes eine unverzichtbare Grundvoraussetzung. Dem ärztlichen Ethos würde es entsprechen, dass der behandelnde Arzt zum Nutzen zukünftiger Patienten Informationen zum „outcome“ an das MTB zurückmeldet, wozu bei Bedarf notwendige strukturelle Unterstützung und Ressourcen bereitgestellt werden sollten.

Die Arbeit der MTB, die sich v. a. in einer Vielzahl individueller und heterogener Heilversuche niederschlägt,

bringt mit Blick auf Methoden, Sicherstellung statistischer Aussagekraft und Forschungsdesign erhebliche Herausforderungen mit sich. Mit Unterstützung von Experten wie Statistikern und Studienplanern sollten dafür angemessene Lösungsansätze entwickelt und umgesetzt werden, wie u. a. neuartige Studiendesigns („Umbrella-“ und „Basket-Studien“) [22, 28] sowie Zusammenarbeit, Vernetzung und Harmonisierung mit anderen MTBs [9]. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Teilen von Daten („data sharing“), das allgemein als notwendig angesehen wird, um den Herausforderungen der genom-basierten Forschung gerecht zu werden und entsprechend möglichst rasch und effektiv Ansätze der personalisierten Medizin weiterzuentwickeln. Abhängig von der konkreten Ausgestaltung dient das „data sharing“ eher klinischen Interessen und/oder Interessen der Forschung. Um mit Herausforderungen des „data sharing“ umzugehen, stehen eine Reihe von Werkzeugen und Lösungsansätzen zur Verfügung, wie u. a. modellhafte Bausteine für die Patientenaufklärung und -einwilligung, Pseudonymisierung, Datenschutzfolgeabschätzung, „data transfer agreements“, Verteiltes Rechnen, „data sharing agreements“, Datennutzungsvereinbarungen usw.

Fazit für die Praxis

- Das Molekulare Tumorboard (MTB) hat eine klinische Funktion.
- Alle im MTB involvierten Personen und Institutionen tragen klinische Verantwortung.
- Nichtärztliche MTB-Mitglieder brauchen angemessene Unterstützung, z. B. durch Vertretungsregelungen.
- Das MTB sollte einen Leiter/Sprecher haben, der das MTB nach innen hin leitet und nach außen hin als verantwortlicher Ansprechpartner vertritt.
- Der behandelnde Arzt und sein Patient hängen von der Qualität der Arbeit des MTB ab und müssen sich weitestgehend ungeprüft auf diese verlassen können.
- Der behandelnde Arzt sollte für die Einbeziehung des Patienten

verantwortlich sein, aber nicht für die Therapieempfehlung selbst.

- In Deutschland sollten behandelnde Ärzte so bald wie möglich in der Lage sein, ein gewisses Spektrum an molekularen Informationen zu interpretieren und klinisch zu nutzen.
- Der Patient muss im Vorfeld angemessen über das MTB aufgeklärt werden, insbesondere über die eventuell lückenhafte Evidenz, den „Erprobungscharakter“ der Verfahren und Therapien sowie über (sich daraus ergebende) Risiken.
- Die ethisch verantwortliche und reflektierte Etablierung und Institutionalisierung eines MTB erfordert u. a. die angemessene Beachtung der im vorliegenden Artikel aufgeführten Herausforderungen.

Korrespondenzadresse



Dr. phil. Christoph Schickhardt
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 460,
69120 Heidelberg,
Deutschland
Christoph.Schickhardt@
med.uni-heidelberg.de

Danksagung. Dank an Martin Jungkunz, Katja Mehli, Sandra Fernau, David Merry, Ann-Kristin Ossa und Vincent Lotz. Der Artikel baut auf Arbeiten aus dem BMBF-geförderten DASYMED-Projekt (2014–2018, Förderkennzeichen 01GP1404A) auf.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Horak koordiniert das MTB am NCT Heidelberg und in DKTK. S. Fröhling ist Verantwortlicher für das MTB am NCT Heidelberg und in DKTK. S. Fröhling hat eine beratende Funktion bzw. ist Advisory Board Mitglied für Bayer und Roche; Honoraria von Amgen, Eli Lilly, PharmaMar, Roche; Forschungsfonds von AstraZeneca, Pfizer, PharmaMar; Sponsoring von Reise- und Hotelkosten durch Amgen, Eli Lilly, PharmaMar, Roche. C. Schickhardt und E. C. Winkler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Patientenrechte und Tierschutzbestimmungen wurden von der Forschung zu diesem Artikel nicht betroffen.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Weber M (1973) Die Objektivität sozialwissenschaftlicher Erkenntnis. In: Kaesler D (Hrsg) Schriften 1884–1922. Alfred Kröner Verlag, Stuttgart, S77–150
- Laßmann S et al (2019) Molekulare Diagnostik: Rasante Weiterentwicklung. Dtsch Arztebl 116(35/36):36. <https://doi.org/10.3238/PersOnko.2019>
- Erdmann J (2015) All aboard: Will molecular tumor boards help cancer patients? Nat Med 21(7):655–656
- Tafe LJ et al (2015) Implementation of a molecular tumor board: the impact on treatment decisions for 35 patients evaluated at Dartmouth-Hitchcock medical center. Oncologist 20(9):1011–1018
- Krebsforschungszentrum D (2019) Die Moleküle weisen den Weg. https://www.dkfz.de/de/presse/veroeffentlichungen/einblick/einblick-archiv/01_2018/6_DKTK_Master.html?m=1524556756. Zugegriffen: 21. Dez. 2019
- Hinderer M et al (2017) Supporting molecular tumor boards in molecular-guided decision-making—the current status of five German university hospitals. Stud Health Technol Inform 236:48–54
- Merry D et al (2018) Trust and responsibility in molecular tumour boards. Bioethics 32(7):464–472
- Stoeklé H-C et al (2018) Molecular tumor boards: Ethical issues in the new era of data medicine. Sci Eng Ethics 24(1):307–322
- Baden-Württemberg S (2019) Fachkonzeption für „Zentren der Personalisierten Medizin (ZPM)“ in Baden-Württemberg. https://sozialministerium.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-sm/intern/downloads/Downloads_Krankenh%C3%A4user/Fachplanung_ZPM_28-03-2019.pdf. Zugegriffen: 22. Dez. 2019
- Horak P et al (2017) Precision oncology based on omics data: the NCT Heidelberg experience. Int J Cancer 141(5):877–886
- Le Tourneau C et al (2015) Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 16(13):1324–1334
- Lier A et al (2018) Validating comprehensive next-generation sequencing results for precision oncology: the NCT/DKTK molecularly aided stratification for tumor eradication research experience. J Clin Oncol 36:1–13
- Bryce AH et al (2017) Experience with precision genomics and tumor board, indicates frequent target identification, but barriers to delivery. Oncotarget 8(16):27145–27154
- Parker BA et al (2015) Breast cancer experience of the molecular tumor board at the University of California, San Diego Moores Cancer Center. JOP 11(6):442–449
- Crellin E et al (2019) Preparing medical specialists to practice genomic medicine: education an essential part of a broader strategy. Front Genet 10:789
- Hart D (2016) Haftungsrecht und Standardbildung in der modernen Medizin: e:med und Probleme der Definition des Standards. Medizinrecht 34(9):669–675
- Fernau S et al (2018) Zur Rolle und Verantwortung von Ärzten und Forschern in systemmedizinischen Kontexten: Ergebnisse einer qualitativen Interviewstudie. Ethik Med 30(4):307–324
- van der Velden DL et al (2019) The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. Nature 574(7776):127–131
- Massard C et al (2017) High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. Cancer Discov 7(6):586–595
- Rodon J et al (2019) Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. Nat Med 25(5):751–758
- Sicklick JK et al (2019) Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med 25(5):744–750
- Winkler E (2017) Verhältnis von personalisierter zu evidenzbasierter Medizin. Forum. <https://doi.org/10.1007/s12312-017-0266-2>
- Marchionni CSR (2019) What is mechanistic evidence, and why do we need it for evidence-based policy? Stud Hist Philos Sci 73:54–63
- Winkler Eva C, Schickhardt C (2014) Ethische Herausforderungen der Genomsequenzierung in der translationalen Forschung und Antworten aus dem EURAT-Projekt. LaboratoriumsMedizin. <https://doi.org/10.1515/labmed-2014-0027>
- EURAT (2019) Stellungnahme zur Herausgabe Genomischer Rohdaten an Patient_innen und Studienteilnehmende. https://ipr.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/informationen/stellungnahme_rohdaten.pdf. Zugegriffen: 21. Dez. 2019
- Fleischer H et al (2016) Das Recht von Patienten und Probanden auf Herausgabe ihrer genetischen Rohdaten. Medizinrecht 34:481–491. <https://doi.org/10.1007/s00350-016-4319-9>
- Schickhardt C et al (2020) Do patients and research subjects have a right to receive their genomic raw data? An ethical and legal analysis. BMC Med Ethics 21:7. <https://doi.org/10.1186/s12910-020-0446-y>
- Holch JW et al (2017) Präzisionsonkologie und molekulare Tumorboards-Konzepte, Chancen und Herausforderungen. Dtsch Med Wochenschr 142(22):1676–1684