Humangenetisches Sachverständigengutachten

BRCA1-Reklassifikation und unterbliebene Mitteilung

Eine 2017 als Variante unklarer Signifikanz befundete hypothetische BRCA1-Spleißvariante wird 2021 laborintern höhergestuft, ein aktualisierter Befund ergeht nicht, und im Februar 2024 wird bei der Patientin ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom diagnostiziert.



Fiktiver Musterfall – der konkrete Fall, die Personen, die Abläufe und die Beauftragung sind simuliert. Es handelt sich nicht um ein reales Gutachten. Zitierte Literatur, Leitlinien und Datenbankangaben sind real und mit Prüfstand angegeben.

Bereich	Arzthaftung · Humangenetische Labordiagnostik
Auftraggeber	Landgericht [fiktiv], 6. Zivilkammer
Aktenzeichen	6 O 87/25 [fiktiv]
Betroffene Person	Klägerin S. W. [fiktiv], geb. 19.01.1978
Sachverständiger	**Prof. Dr. med. Christian T. Thiel-Hirschmann, MBA** Facharzt für Humangenetik, apl. Professor an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Datum	8. November 2026
Leitfrage	War die Einstufung der Variante als unklar im Jahr 2017 vertretbar, ab wann trug die verfügbare Evidenz eine Höherstufung, was war für die Mitteilung einer Reklassifikation fachlich empfohlen, und was lässt sich medizinisch zum hypothetischen Verlauf bei rechtzeitiger Kenntnis sagen?

1. Auftrag und Beweisfragen

Die 6. Zivilkammer des Landgerichts [fiktiv] hat den Unterzeichner mit Beweisbeschluss vom 15. Juli 2026 beauftragt, in dem Rechtsstreit der Klägerin S. W. [fiktiv] gegen das MVZ für Humangenetik [fiktiv] ein humangenetisches Gutachten zu erstatten. Die Klägerin macht geltend, eine 2017 nachgewiesene *BRCA1*-Variante sei falsch eingestuft und eine spätere Höherstufung ihr nicht mitgeteilt worden, wodurch ihr eine risikoreduzierende Operation entgangen und sie 2024 an einem Ovarialkarzinom erkrankt sei. Die Beklagte hält die Einstufung von 2017 für zutreffend und bestreitet eine Pflicht, Patientinnen nach Jahren unaufgefordert über neue Erkenntnisse zu informieren.

Die Kammer hat folgende Fragen gestellt:

1. Entsprach die Einstufung der *BRCA1*-Variante als Variante unklarer Signifikanz (Klasse 3) im Befund vom 22. Mai 2017 dem damaligen fachlichen Standard der humangenetischen Labordiagnostik?
2. Ab welchem Zeitpunkt lagen Erkenntnisse vor, die eine Höherstufung in Klasse 4 oder 5 fachlich getragen hätten?
3. Welche Anforderungen stellte der medizinisch-fachliche Standard in den Jahren 2017 bis 2024 an die Neubewertung bereits befundeter Varianten und an die Mitteilung einer Reklassifikation?
4. Welche Maßnahmen wären der Klägerin bei Kenntnis einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen *BRCA1*-Variante im Jahr 2017 beziehungsweise im Jahr 2021 empfohlen worden?
5. Mit welcher Wahrscheinlichkeit wäre das im Februar 2024 diagnostizierte Ovarialkarzinom bei Durchführung dieser Maßnahmen vermieden oder in einem früheren Stadium erkannt worden?
6. Ergeben sich aus der späten Kenntnis weitere gesundheitliche Nachteile, insbesondere hinsichtlich der Brustkrebsfrüherkennung?

2. Vorbemerkungen des Sachverständigen

Hinweis zum fiktiven Musterfall

Dieses Gutachten ist ein fiktiver Musterfall. Gericht, Parteien, Personen, Beauftragung, Akteninhalt und Abläufe sind simuliert. Die *BRCA1*-Variante ist hypothetisch und wird bewusst ohne vollständige HGVS-Bezeichnung als c.[…]+5G>A geführt. Ihre Klassifikationshistorie, die Datenbankauszüge, die RNA-Ergebnisse und die Einstufung durch das Expertenpanel sind gesetzte Tatsachen der fiktiven Akte. Sie beschreiben keine reale Variante oder Datenbankhistorie und sind nicht unabhängig überprüfbar. Geprüft sind die zitierte Literatur, die Standards und die Normen.

Unabhängigkeit und Auftragsprüfung. Der Unterzeichner hat nach § 407a Abs. 1 ZPO geprüft, ob der Auftrag in sein Fachgebiet fällt. Zur Behandlung und Prognose des Ovarialkarzinoms äußert er sich nur, soweit für die Kausalitätsbetrachtung erforderlich, und regt dafür gegebenenfalls ein gynäkologisch-onkologisches Zusatzgutachten an. Gründe, die Misstrauen gegen seine Unparteilichkeit rechtfertigen könnten (§ 407a Abs. 2 ZPO), bestehen nicht. Der Unterzeichner hat die Klägerin zuvor weder beraten noch untersucht und steht in keiner Beziehung zu den Parteien.

Rolle und Grenzen. Der Unterzeichner beantwortet medizinische Fragen. Ob eine Pflichtverletzung im Rechtssinn vorliegt, welche Mitteilungspflichten bestanden, wie die Klägerin sich entschieden hätte und ob ein Schaden ersatzfähig ist, entscheidet die Kammer. Das gilt auch für die abschließende Kausalitätsbewertung und die Frage, ob dafür § 286 ZPO oder § 287 ZPO maßgeblich ist. Der Unterzeichner gibt medizinische Wahrscheinlichkeiten abgestuft an: **möglich** bedeutet nicht auszuschließen, aber nicht wahrscheinlicher als die Alternative, und **überwiegend wahrscheinlich** bedeutet, dass aus medizinischer Sicht mehr dafür als dagegen spricht. Diese Grade beschreiben eine fachliche Einschätzung, keine Beweiswürdigung.

Zeitbezug. Maßstab für die Fragen 1 bis 3 sind Evidenz und Regeln zum jeweiligen Zeitpunkt. Der Unterzeichner trennt das Datum, an dem neue Evidenz verfügbar wurde, vom Datum einer formalen Einstufung durch ein Labor oder ein Expertengremium.

Methodik. Auswertung der Akte einschließlich laborinterner Klassifikationsdokumentation und datierter Datenbankauszüge, Kriterienbewertung nach dem ACMG/AMP-Standard von 2015 mit den Empfehlungen der ClinGen-Arbeitsgruppe für Sequenzvarianteninterpretation und den genspezifischen Spezifikationen des ClinGen-ENIGMA-Expertenpanels für *BRCA1* und *BRCA2*, Abgleich mit den Konsensusempfehlungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Datenbankeinstufungen werden getrennt von der eigenen Kriterienbewertung dargestellt. Literaturrecherche in PubMed bis November 2026. Eine persönliche Untersuchung war nicht erforderlich.

3. Unterlagen

- Gerichtsakte mit Klageschrift vom 4. April 2025, Klageerwiderung vom 30. Juni 2025 und Replik vom 2. September 2025
- Beratungsbrief der Beklagten vom 14. März 2017 mit Stammbaum
- Befundbericht der Beklagten vom 22. Mai 2017 (Multigen-Panel, Einsenderin Dr. B. [fiktiv]) und Besprechungsbrief vom 13. Juni 2017
- Laborinterne Klassifikationsdokumentation der Beklagten, Fassungen vom 22. Mai 2017 und vom 18. März 2021
- Standardarbeitsanweisung der Beklagten „Neubewertung von Varianten“, Version 2.0 vom 1. Juli 2019
- Datierte Ausdrucke von ClinVar-Einträgen zur Variante (Mai 2017, Oktober 2020, März 2021, Mai 2025), deren Inhalt für diesen Musterfall gesetzt ist
- Befunde der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung des Brustzentrums [fiktiv] 2017 bis 2023
- Operationsbericht, Histopathologie und Entlassungsbrief, Februar 2024
- Tumorgenetischer Befund vom 21. März 2024, Keimbahnbefund des Universitätsklinikums [fiktiv] vom 26. April 2024
- Arztbrief der gynäkologisch-onkologischen Ambulanz [fiktiv] vom 17. September 2026

4. Sachverhalt

4.1 Familienanamnese und Befund 2017

Die Klägerin war im März 2017 39 Jahre alt und gesund. Ihre Mutter war mit 44 Jahren an Brustkrebs erkrankt und mit 52 Jahren verstorben. Die Schwester der Mutter war mit 56 Jahren an einem Ovarialkarzinom erkrankt und zwei Jahre später verstorben. Material der Verstorbenen stand nicht zur Verfügung. Die Klägerin hat zwei Kinder, geboren 2007 und 2010. Der Beratungsbrief vom 14. März 2017 dokumentiert die abgeschlossene Familienplanung und die unstreitige Erfüllung der Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für eine Keimbahndiagnostik.

Beratung und Befundbesprechung erfolgten in der humangenetischen Sprechstunde der Beklagten durch die Fachärztin für Humangenetik Dr. B. [fiktiv]. Sie veranlasste als verantwortliche ärztliche Person die Analyse im Labor der Beklagten und ist im Befundbericht als Einsenderin genannt.

Für diesen Musterfall wird angenommen, dass das Labor heterozygot eine intronische Variante an Position +5 der Spleißdonorstelle eines *BRCA1*-Introns nachwies, hier als *BRCA1* c.[…]+5G>A bezeichnet. Der Befund vom 22. Mai 2017 stufte sie als Klasse 3 ein und hielt fest: „Eine prädiktive Testung von Angehörigen auf diese Variante wird nicht empfohlen. Die Früherkennung richtet sich

nach der familiären Belastung.“ Einen Hinweis auf mögliche Änderungen der Einstufung oder eine Empfehlung zu späterer Nachfrage enthalten weder Befund noch Besprechungsbrief. Empfohlen wurde aufgrund der Familienanamnese die intensivierte Brustkrebsfrüherkennung eines Zentrums. Eine risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie sei „bei fehlendem Nachweis einer pathogenen Variante derzeit nicht indiziert“.

4.2 Verlauf 2017 bis 2023

Von Juli 2017 bis Oktober 2023 nahm die Klägerin an der intensivierten Früherkennung mit jährlicher MRT und halbjährlicher Sonographie teil. Alle Befunde waren unauffällig.

Nach dem in der Akte enthaltenen Datenbankauszug vom Oktober 2020 hinterlegte ein Universitätslabor [fiktiv] Ergebnisse einer RNA-Analyse bei einer anderen Trägerin. Danach führt die Variante zum Überspringen des vorangehenden Exons mit Leserasterverschiebung, ein normales Transkript vom Variantenallel war nicht nachweisbar. Das Labor stufte die Variante als wahrscheinlich pathogen ein.

Am 18. März 2021 wies die Beklagte dieselbe Variante bei einer anderen Patientin nach, bewertete sie unter Verweis auf diese RNA-Daten neu und stufte sie als Klasse 4 ein. Die interne Datenbank wurde aktualisiert. Die Standardarbeitsanweisung der Beklagten von 2019 bestimmt: „Bei Höherstufung einer zuvor befundeten Variante in Klasse 4 oder 5 wird der Einsender schriftlich informiert.“ Weder erging ein aktualisierter Befund, noch wurde die Einsenderin informiert. Nach Vortrag der Beklagten war der Fall bei der Datenmigration 2019 nicht mit der Variantendatenbank verknüpft worden. Für diesen Musterfall wird zudem angenommen, dass die Beklagte nicht zu den Zentren des Deutschen Konsortiums gehört.

4.3 Erkrankung 2024

Anfang Januar 2024 stellte sich die damals 45-jährige Klägerin mit Völlegefühl und zunehmendem Bauchumfang vor. Am 6. Februar 2024 wurde ein high-grade seröses Karzinom der Adnexe im Stadium FIGO IIIC diagnostiziert. Es folgten Operation ohne makroskopischen Tumorrest, Chemotherapie und PARP-Inhibitor-Erhaltung bis Februar 2026. Derzeit besteht kein Anhalt für ein Rezidiv. Im Mai 2024 erfuhr die Klägerin auf Nachfrage von der Höherstufung durch die Beklagte im Jahr 2021.

5. Befunde

Datum	Quelle	Inhalt
22.05.2017	Keimbahnbefund der Beklagten	*BRCA1* c.[…]+5G>A heterozygot, Klasse 3
Oktober 2020	Datenbankauszug (Falltatsache)	RNA-Daten eines Universitätslabors, Einstufung wahrscheinlich pathogen
18.03.2021	Interne Neubewertung der Beklagten	Klasse 4, kein aktualisierter Befund, keine Information der Einsenderin
2017 bis 2023	Intensivierte Früherkennung	Mamma-MRT und Sonographie durchgehend unauffällig
06.02.2024	Histopathologie	high-grade seröses Karzinom der Adnexe, FIGO IIIC

Datum	Quelle	Inhalt
21.03.2024	Tumorgenetik	Variante mit Allelanteil, der auf Verlust des Wildtypallels hinweist, homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) positiv
26.04.2024	Keimbahnbefund Universitätsklinikum	dieselbe Variante, laborinterne Einstufung als Klasse 5
Mai 2025	Datenbankauszug (Falltatsache)	Einstufung als pathogen durch das ClinGen-ENIGMA-Expertenpanel

Die laborinterne Dokumentation vom Mai 2017 nennt als Evidenz das Fehlen der Variante in großen Populationsdatenbanken, die übereinstimmende Vorhersage einer geschwächten Spleißdonorstelle durch mehrere Programme und einen Datenbankeintrag eines anderen Labors (unklar, ohne Daten). RNA-, Kosegregations- oder Literaturdaten lagen nicht vor. Die Dokumentation vom März 2021 leitet die Klasse 4 aus den RNA-Ergebnissen ab. Der Befund vom April 2024 begründet die Klasse 5 mit RNA-Daten und Tumorbefund, ohne vollständige Kriterienaufstellung.

6. Wissenschaftlicher Hintergrund

6.1 BRCA1 und Erkrankungsrisiken

Pathogene Keimbahnvarianten in *BRCA1* begründen ein autosomal-dominant vererbtes, stark erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs. In einer prospektiven Kohorte von 9.856 Trägerinnen pathogener *BRCA1*- oder *BRCA2*-Varianten betrug für *BRCA1* das kumulative Risiko bis zum Alter von 80 Jahren für Brustkrebs 72 Prozent und für Eierstockkrebs 44 Prozent (95-Prozent-Konfidenzintervall 36 bis 53 Prozent). Die Teilnehmerinnen wurden zu 94 Prozent über familiäre Beratungsstellen rekrutiert [1].

6.2 Klassifikationssysteme

Das 2008 von einer IARC-Arbeitsgruppe vorgeschlagene fünfstufige System definiert Klasse 5 als Pathogenitätswahrscheinlichkeit über 99 Prozent, Klasse 4 als 95 bis 99 Prozent und Klasse 3 als 5 bis 94,9 Prozent. Bei Klasse 4 können dieselben Maßnahmen empfohlen werden wie bei Klasse 5, bei Klasse 3 erfolgt keine prädiktive Testung von Angehörigen. Klinisch entscheidend ist die Grenze zwischen Klasse 3 und 4. Schon der Erstbefund soll darauf hinweisen, dass sich die Einstufung mit neuer Evidenz ändern kann [2].

Nach dem ACMG/AMP-Standard von 2015 soll eine Variante unklarer Signifikanz nicht für klinische Entscheidungen verwendet werden. Spleißvorhersageprogramme haben eine hohe Sensitivität (etwa 90 bis 100 Prozent) bei geringerer Spezifität (etwa 60 bis 80 Prozent), ihre übereinstimmende Vorhersage zählt nur als unterstützende Evidenz (PP3). Das Kriterium PVS1 gilt für kanonische Spleißstellen an den Positionen ±1 und ±2 [3]. Die ClinGen-Arbeitsgruppe für Sequenzvarianteninterpretation hat PVS1 präzisiert [4] und 2023 empfohlen, RNA-Befunde mit Funktionsverlust auf Transkriptebene mit PVS1 in abgestufter Stärke statt mit PS3 zu erfassen [5]. Das ClinGen-ENIGMA-Expertenpanel veröffentlichte 2024 statistisch kalibrierte, genspezifische Regeln für *BRCA1* und *BRCA2*, mit denen in der Erprobung 11 von 13 zuvor unklaren oder widersprüchlich bewerteten Varianten eingeordnet wurden [6]. Eine Neufassung des Standards (SVC v4) liegt bislang nur als Entwurf in der Pilotphase vor und ist nach Angabe der ClinGen-Pilotseite nicht für die klinische Anwendung bestimmt. Sie wurde nicht angewandt.

6.3 Reklassifikation, Neubewertung und Mitteilungsweg

In einer retrospektiven Auswertung eines einzelnen kommerziellen Labors mit 1,45 Millionen getesteten Personen wurden 7,7 Prozent der einzigartigen unklaren Varianten (2.048 von 26.670) reklassifiziert. Von diesen Reklassifikationen waren 91,2 Prozent Herabstufungen zu benigne oder wahrscheinlich benigne (mediane Zeit bis zum geänderten Befund 1,17 Jahre) und 8,7 Prozent Hochstufungen zu wahrscheinlich pathogen oder pathogen (median 1,86 Jahre) [7]. Die Zahlen beschreiben diese Datenbasis und sind keine allgemeine Wahrscheinlichkeit für jede unklare Variante oder jedes Labor. Die Übertragbarkeit halten die Autoren selbst für offen [7].

Der ACMG/AMP-Standard empfiehlt Laboren, ihre Regeln zur Reanalyse offenzulegen und bei unklaren Varianten, soweit sie nicht selbst aktiv aktualisieren, den behandelnden Ärztinnen und Ärzten regelmäßige Nachfragen zu empfehlen [3]. Die ACMG-Stellungnahme von 2019, ausdrücklich als freiwillige Orientierung formuliert, empfiehlt schriftliche Neubewertungsverfahren, einen Hinweis in Befunden auf mögliche Änderungen und eine vorrangige Mitteilung von Reklassifikationen mit möglicher Auswirkung auf die Behandlung, etwa der Höherstufung einer unklaren Variante zu wahrscheinlich pathogen. Auslöser kann der erneute Nachweis der Variante bei einem neuen Fall sein. Für laborinitiierte Neubewertungen soll das Labor regeln, wann ein aktualisierter Befund ergeht und an wen, wenn die einsendende ärztliche Person die Patientin nicht mehr betreut. Eine routinemäßige Neubewertung des gesamten Variantenbestands hält die Stellungnahme für kaum praktikabel, und wer eine Neubewertung anzustoßen hat, klammert sie aus [8]. Das Deutsche Konsortium hat für seine Zentren eine Expertengruppe zur Klassifikation unklarer Varianten und ein Recall-System eingerichtet, über das Trägerinnen unmittelbar über die Einstufung durch diese Gruppe informiert werden [9].

Die genannten Empfehlungen beschreiben die Mitteilung des Labors an die einsendende ärztliche Person, nicht unmittelbar an die Patientin [3, 8]. Nach § 11 GenDG darf eine mit der Analyse beauftragte Einrichtung das Ergebnis nur der beauftragenden ärztlichen Person mitteilen (Abs. 2), der betroffenen Person teilt es die verantwortliche oder die beratende ärztliche Person mit (Abs. 1). Pflichten zur Mitteilung einer Reklassifikation regelt die Norm nicht ausdrücklich.

6.4 Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie

Nach den Konsensusempfehlungen des Deutschen Konsortiums ist die risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie für Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante ab 35 Jahren eine Option und ab 40 Jahren empfohlen. Für Trägerinnen einer *BRCA1*-Variante sehen die Empfehlungen zunehmende Hinweise, dass der Eingriff das Brustkrebsrisiko nicht vermindert [9].

In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien war der Eingriff mit einer Hazard Ratio von 0,21 (95-Prozent-Konfidenzintervall 0,12 bis 0,39) für Ovarial- und Tubenkarzinome verbunden [10]. In einer internationalen Registerkohorte von 5.783 Trägerinnen mit einer mittleren Nachbeobachtung von 5,6 Jahren betrug die Hazard Ratio für Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinome 0,20 (95-Prozent-Konfidenzintervall 0,13 bis 0,30). Bei Frauen ohne vorherige Krebserkrankung war die Gesamtsterblichkeit bis 70 Jahre vermindert (Hazard Ratio 0,23). Das Risiko wird stark vermindert, aber nicht aufgehoben. Da das Bauchfell nicht entfernt wird, bleibt ein Risiko für ein primäres Peritonealkarzinom [11].

In einer molekularen Untersuchung an Gewebe von neun Patientinnen erwiesen sich tubare Läsionen als Vorstufen high-grade seröser Ovarialkarzinome. Evolutionäre Analysen ergaben ein Zeitfenster von etwa sieben Jahren zwischen Entstehung der tubaren Vorstufe und Beginn des Karzinoms, Metastasen folgten rasch [12]. Wegen der sehr kleinen Fallzahl beschreibt diese Arbeit einen biologischen Mechanismus, keinen auf den Einzelfall übertragbaren Zeitverlauf.

7. Beurteilung

7.1 Die Einstufung im Mai 2017

Im Mai 2017 standen zwei Evidenzarten zur Verfügung. Das Fehlen in Populationsdatenbanken entsprach dem Kriterium PM2 (moderat), die übereinstimmende Spleißvorhersage dem Kriterium PP3 (unterstützend). Diese Kombination reicht nach den Kombinationsregeln des Standards für die Einstufung als wahrscheinlich pathogen nicht aus [3]. Varianten an Position +5 sind keine kanonischen Spleißstellenvarianten, PVS1 war auf Grundlage einer bloßen Vorhersage nicht anwendbar [3, 4]. Die Einstufung als Klasse 3 entsprach den damals geltenden Regeln.

Die Klägerin meint, die Beklagte hätte 2017 eine RNA-Analyse veranlassen müssen. Solche Analysen waren in spezialisierten Laboren verfügbar, gehörten nach Erfahrung des Unterzeichners aber nicht regelhaft zur diagnostischen Befundung. Der Standard verlangte Anstrengungen zur Klärung unklarer Varianten, ohne ein Verfahren vorzuschreiben [3]. Der Unterzeichner sieht darin eine nicht genutzte Möglichkeit, keine Abweichung von einem etablierten Standard.

Fachlich unvollständig war der Befund insofern, als der Hinweis auf mögliche Änderungen der Einstufung und die Empfehlung zu späterer Nachfrage fehlten. Beides war 2017 in internationalen Empfehlungen enthalten [2, 3]. Ob dies rechtlich bedeutsam ist, beurteilt die Kammer.

Die klinischen Empfehlungen von 2017 entsprachen dem Standard. Eine unklare Variante soll nicht für klinische Entscheidungen verwendet werden [3], die intensivierte Früherkennung nach Familienanamnese war folgerichtig [2]. Den Verzicht auf eine Salpingo-Oophorektomie stützen die Konsensusempfehlungen, die den Eingriff an eine pathogene Variante knüpfen [9]. In der Datenbasis von Mersch et al. blieb die Mehrzahl der unklaren Varianten unverändert, und die reklassifizierten wurden ganz überwiegend herabgestuft [7].

7.2 Evidenz und formale Einstufungen bis 2025

Zeitpunkt	Verfügbare Evidenz oder Ereignis (Falltatsache)	Kriterien	Formale Einstufung zu diesem Zeitpunkt
Mai 2017	Fehlen in Populationsdatenbanken, Spleißvorhersage	PM2, PP3	Klasse 3 (Beklagte)
Oktober 2020	RNA-Daten öffentlich: Exonverlust, Leserasterverschiebung, kein normales Transkript vom Variantenallel	PM2 und starke funktionelle Evidenz (damals PS3)	wahrscheinlich pathogen (Universitätslabor)
18. März 2021	Neubewertung der Beklagten anhand dieser RNA-Daten	wie Oktober 2020	Klasse 4 (Beklagte, intern)
März und April 2024	Tumorbefund der Klägerin	zusätzliche Evidenz nach genspezifischen Regeln	Klasse 5 (Universitätsklinikum, laborintern, 26. April 2024)
Mai 2025	Bewertung durch das Expertenpanel	ENIGMA-Spezifikation	pathogen (ClinGen-ENIGMA-Expertenpanel)

Ein vollständiger Exonverlust mit Leserasterverschiebung ohne normales Transkript vom Variantenallel belegt einen Funktionsverlust. Nach den Regeln von 2015 war dies als starke funktionelle Evidenz (PS3) einzuordnen, zusammen mit PM2 ergibt sich nach den Kombinationsregeln von 2015 die Einstufung als wahrscheinlich pathogen [3]. Heute wird derselbe Befund mit PVS1 auf RNA-Basis erfasst [5]. Der Unterzeichner teilt die Klasse-4-Bewertung der Beklagten für den damaligen Stand.

Klasse 4 war demnach frühestens ab Oktober 2020 begründbar, als die RNA-Daten öffentlich wurden, und lag bei der Beklagten formal ab dem 18. März 2021 vor.

Eine formale Einstufung als Klasse 5 lag vor dem 26. April 2024 nicht vor, und der Unterzeichner nimmt keine rückwirkende Klasse-5-Einstufung vor. Ob die Evidenz im April 2024 nach den genspezifischen Regeln die Schwelle zu Klasse 5 erreichte, lässt sich ohne Kriterienaufstellung nicht prüfen. Die Gremieneinstufung vom Mai 2025 bestätigt die Richtung, belegt aber keine frühere Klasse-5-Einstufung. Für die Beweisfragen ist die Unterscheidung nicht entscheidend, weil Klasse 4 und Klasse 5 dieselben Präventionsempfehlungen auslösen [2].

7.3 Neubewertung und Mitteilung aus medizinisch-fachlicher Sicht

Die in Abschnitt 6.3 dargestellten Empfehlungen [2, 3, 8] und das auf die Zentren des Konsortiums bezogene Recall-System [9] belegen keinen für alle Labore in Deutschland verbindlichen fachlichen Standard zur Mitteilung von Reklassifikationen im Zeitraum 2017 bis 2024.

Der Mitteilungsweg verläuft vom Labor zur einsendenden ärztlichen Person, hier Dr. B. [fiktiv], und von dieser zur Patientin [3, 8]. Die Arbeitsanweisung der Beklagten sah die schriftliche Information des Einsenders vor. Sie erfolgte nicht, sodass die Information die Klägerin auf diesem Weg nicht erreichen konnte.

Die Höherstufung von Klasse 3 nach Klasse 4 war klinisch erheblich, weil sie die Präventionsempfehlungen änderte [2, 9], und gehört zu den Reklassifikationen, deren Mitteilung die ACMG-Stellungnahme vorrangig vorsieht [8]. Aus medizinisch-fachlicher Sicht hätte die Neubewertung vom März 2021 zu einem aktualisierten Befund an die Einsenderin führen sollen, wie es die Arbeitsanweisung der Beklagten vorsah.

Offen und von der Kammer zu entscheiden sind folgende Fragen: ob sich aus den Fachempfehlungen, der Arbeitsanweisung oder § 11 GenDG eine Rechtspflicht der Beklagten zur Mitteilung an die Einsenderin ergab, ob eine solche Pflicht auch ohne die Arbeitsanweisung bestanden hätte, ob daneben eine Pflicht zur Information der Klägerin bestand und wie der Migrationsfehler zu bewerten ist.

7.4 Hypothetischer Verlauf bei rechtzeitiger Kenntnis

Unterstellt man, abweichend von der Bewertung in Abschnitt 7.1, eine Einstufung als Klasse 4 oder 5 bereits 2017, wäre der Klägerin die Salpingo-Oophorektomie mit Vollendung des 40. Lebensjahres im Januar 2018 empfohlen worden. Die Option ab 35 Jahren beschreiben die Konsensusempfehlungen erst 2021 als herabgesetzte Altersgrenze [9]. Hinzu wären die Beratung zur risikoreduzierenden Mastektomie [9] und das Angebot einer prädiktiven Testung an Angehörige gekommen [2].

Bei Mitteilung im Frühjahr 2021 war die Klägerin 43 Jahre alt. Die Empfehlung zur Salpingo-Oophorektomie hätte sofort gegolten [9]. Angenommen wird, dass zwischen Mitteilung an die Einsenderin, Information der Klägerin, Beratung und Eingriff einige Monate vergangen wären, also ein Eingriff etwa in der zweiten Jahreshälfte 2021, rund zweieinhalb Jahre vor der Diagnose. Ob und wann die Klägerin sich hätte operieren lassen, stellt die Kammer fest. Medizinisch sprachen abgeschlossene

Familienplanung, Familienanamnese und Alter dafür, dagegen vor allem die Folgen einer vorzeitigen Menopause.

7.5 Kausalität für das Ovarialkarzinom

Drei Ebenen sind zu unterscheiden.

Populationsbezogener Effekt. In den Kohorten traten nach dem Eingriff, bezogen auf die Zeit unter Risiko, etwa ein Fünftel so viele Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome auf wie ohne Eingriff [10, 11]. Das sind Beobachtungsdaten, die nicht danach unterscheiden, wie lange vor einer späteren Diagnose operiert wurde.

Individuelles kontrafaktisches Ergebnis. Ob gerade das bei der Klägerin aufgetretene Karzinom vermieden worden wäre, lässt sich aus einer Hazard Ratio nicht ablesen. Es hängt davon ab, ob zum Operationszeitpunkt bereits ein okkultes Karzinom oder eine Aussaat vorlag und ob der Tumor von den Adnexen oder primär vom Bauchfell ausging. Das ist rückblickend nicht feststellbar. Die Untersuchung an neun Patientinnen [12] stützt nur die allgemeine Annahme, dass zwischen Vorstufe und Karzinom Jahre liegen können, und sagt nichts über das Stadium bei der Klägerin 2018 oder 2021.

Verbleibendes Peritonealkarzinomrisiko. Auch nach vollständigem Eingriff bleibt ein Risiko für ein primäres Peritonealkarzinom [11]. Eine an Sicherheit grenzende Aussage ist daher in keinem Szenario möglich.

Eingriff Anfang 2018. Bis zur Diagnose wären sechs Jahre vergangen. Der lange Abstand spricht eher dagegen, dass 2018 bereits ein invasives Karzinom vorlag, ausschließen lässt sich das nicht. Ein Eingriff Anfang 2018 hätte das Risiko der Klägerin für ein Karzinom von Eierstöcken, Eileitern und Bauchfell nach den Kohortendaten deutlich gesenkt. Ob er gerade diesen konkreten Tumor verhindert hätte, ist nicht verlässlich bestimmbar. Dafür fehlen patientenbezogene Daten zum Zeitpunkt der Tumorentstehung und zum Ursprungsgewebe, und die Kohortenwerte lassen sich nicht in eine individuelle Wahrscheinlichkeit umrechnen. Eine Gradangabe zur individuellen Vermeidung trifft der Unterzeichner deshalb nicht. Medizinisch spricht der frühere Zeitpunkt lediglich dafür, dass die Aussicht auf Vermeidung 2018 größer gewesen wäre als bei einem Eingriff 2021.

Eingriff in der zweiten Jahreshälfte 2021. Bis zur Diagnose wären etwa zweieinhalb Jahre vergangen. Denkbar sind drei Konstellationen: nur eine Vorstufe, die mit den Eileitern entfernt worden wäre, ein okkultes frühes Karzinom, das histologisch in früherem Stadium erkannt worden wäre, oder eine bereits bestehende Aussaat. Für ihre Gewichtung bei einer einzelnen Patientin gibt es keine belastbaren Daten. Einen günstigeren Verlauf, also Vermeidung oder frühere Erkennung, hält der Unterzeichner für möglich und plausibel, eine überwiegende Wahrscheinlichkeit lässt sich nicht belastbar begründen. Ob eine frühere Erkennung die Prognose verbessert hätte, wäre gynäkologisch-onkologisch zu beurteilen.

7.6 Alternativerklärungen und Aussagegrenzen

Ein Ovarialkarzinom kann auch unabhängig von der Variante entstehen. Der Hinweis auf Verlust des Wildtypallels und die HRD im Tumor sind mit einer *BRCA1*-bedingten Tumorentstehung gut vereinbar. Eine Fehlbestimmung oder Probenverwechslung ist sehr unwahrscheinlich, da zwei Labore die Variante unabhängig in der Keimbahn und ein drittes sie im Tumor nachgewiesen haben.

Die Aussagen in Abschnitt 7.5 beruhen auf Gruppendaten überwiegend über Beratungsstellen rekrutierter Kohorten [1, 11] und geben keinen individuellen Wert für die Klägerin wieder.

7.7 Brustkrebsfrüherkennung

Die intensivierte Früherkennung steht in den Zentren des Konsortiums Trägerinnen pathogener *BRCA1*-Varianten wie Frauen mit erhöhtem familiärem Risiko offen [9]. Bei Kenntnis einer Klasse-4-Variante hätte sie nach Einschätzung des Unterzeichners nicht wesentlich anders ausgesehen. Eine Verminderung des Brustkrebsrisikos durch die Salpingo-Oophorektomie ist bei *BRCA1* nach den Konsensusempfehlungen nicht belegt [9]. Die Möglichkeit, eine risikoreduzierende Mastektomie früher abzuwägen, fehlte. Da kein Brustkrebs aufgetreten ist, folgt daraus kein feststellbarer gesundheitlicher Nachteil. Die Option besteht weiterhin [9].

8. Beantwortung der Beweisfragen

Frage 1: Entsprach die Einstufung als Klasse 3 im Befund vom 22. Mai 2017 dem damaligen fachlichen Standard?

> **Antwort:** Ja. Mit der damaligen Evidenz (PM2, PP3) war nach dem ACMG/AMP-Standard nur Klasse 3 möglich. Fachlich unvollständig war der fehlende Hinweis auf mögliche Änderungen und spätere Nachfrage.

Frage 2: Ab welchem Zeitpunkt trugen die Erkenntnisse eine Höherstufung?

> **Antwort:** Klasse 4 war frühestens ab Oktober 2020 mit den öffentlichen RNA-Daten begründbar und lag bei der Beklagten formal seit dem 18. März 2021 vor. Eine formale Klasse-5-Einstufung gab es erstmals am 26. April 2024 (Universitätsklinikum), die Gremieneinstufung folgte im Mai 2025. Für die Präventionsempfehlungen ist der Unterschied zwischen Klasse 4 und 5 ohne Bedeutung.

Frage 3: Welche Anforderungen bestanden an Neubewertung und Mitteilung?

> **Antwort:** Eine fortlaufende Überprüfung aller Varianten war nicht allgemein empfohlen. Empfohlen waren ein Hinweis im Erstbefund und regelmäßige Nachfrage, seit 2019 zudem die vorrangige Mitteilung klinisch relevanter Höherstufungen an die einsendende ärztliche Person, über die die Patientin informiert wird. Die Arbeitsanweisung der Beklagten sah dies ausdrücklich vor. Aus medizinisch-fachlicher Sicht hätte die Neubewertung vom März 2021 zu einem aktualisierten Befund an die Einsenderin führen sollen. Ein für alle Labore verbindlicher deutscher Standard ist nicht belegbar. Welche Rechtspflichten bestanden, entscheidet die Kammer.

Frage 4: Welche Maßnahmen wären bei Kenntnis 2017 beziehungsweise 2021 empfohlen worden?

> **Antwort:** In beiden Fällen die risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie, bei Kenntnis 2017 mit 40 Jahren ab Januar 2018, bei Kenntnis 2021 sofort. Für 2021 wird ein Eingriff etwa in der zweiten Jahreshälfte zugrunde gelegt, das ist eine Annahme zum zeitlichen Ablauf. Hinzu wären die Beratung zur risikoreduzierenden Mastektomie und die prädiktive Testung von Angehörigen gekommen. Die Brustkrebsfrüherkennung wäre im Wesentlichen unverändert geblieben.

Frage 5: Mit welcher Wahrscheinlichkeit wäre das Ovarialkarzinom vermieden oder früher erkannt worden?

> **Antwort:** Die Risikominderung um etwa 80 Prozent ist ein Gruppeneffekt, keine individuelle Vermeidungswahrscheinlichkeit. Ein Eingriff Anfang 2018 hätte das Risiko deutlich gesenkt. Ob er gerade diesen Tumor verhindert hätte, ist nicht verlässlich bestimmbar, eine individuelle Wahrscheinlichkeit lässt sich aus den Kohortendaten nicht ableiten. Ein Restrisiko für ein Peritonealkarzinom bleibt in jedem Fall. Bei einem Eingriff 2021 ist Vermeidung oder frühere Erkennung möglich, die Aussicht darauf wäre geringer gewesen als 2018. Die abschließende Kausalitätsbewertung und die Frage, ob die Klägerin zugestimmt hätte, obliegen der Kammer.

Frage 6: Ergeben sich weitere gesundheitliche Nachteile, insbesondere bei der Brustkrebsfrüherkennung?

> **Antwort:** Soweit feststellbar nein. Die Früherkennung wäre nicht wesentlich anders gewesen, ein Brustkrebs ist nicht aufgetreten. Eine risikoreduzierende Mastektomie steht weiterhin offen.

9. Zusammenfassung

Kernaussagen

- Die Einstufung der hypothetischen *BRCA1*-Variante als unklar im Mai 2017 entsprach dem damaligen Standard. Der Befund hätte aber auf mögliche Änderungen der Einstufung hinweisen sollen.
- Mit öffentlich verfügbaren RNA-Daten war eine Höherstufung in Klasse 4 ab Oktober 2020 begründbar. Die Beklagte nahm sie am 18. März 2021 vor, ein aktualisierter Befund an die Einsenderin erging nicht. Eine formale Klasse-5-Einstufung gab es erst im April 2024.
- Fachempfehlungen und Arbeitsanweisung sahen die Mitteilung an die einsendende Ärztin vor. Welche Rechtspflichten folgten, entscheidet die Kammer.
- Die Risikominderung um etwa 80 Prozent ist ein Kohorteneffekt. Ein Eingriff 2018 hätte das Risiko deutlich gesenkt. Ob er diesen konkreten Tumor verhindert hätte, ist nicht verlässlich bestimmbar. Für einen Eingriff 2021 ist ein günstigerer Verlauf möglich.

Die Einstufung von 2017 entsprach dem Wissen ihrer Zeit. Streitig ist der Zeitraum ab März 2021, in dem das Labor neue Evidenz intern umgesetzt hatte, die Information aber weder die Einsenderin noch die Klägerin erreichte. Ebenso zentral ist die Trennung zwischen dem Gruppeneffekt einer Präventionsmaßnahme und dem Einzelfall.

8. November 2026

Prof. Dr. med. Christian T. Thiel-Hirschmann, MBA
Facharzt für Humangenetik, apl. Professor an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Literatur

1. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017, 317(23): 2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
2. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008, 29(11): 1282-1291. doi:10.1002/humu.20880
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015, 17(5): 405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
4. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. Hum Mutat. 2018, 39(11): 1517-1524. doi:10.1002/humu.23626
5. Walker LC, de la Hoya M, Wiggins GAR, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup. Am J Hum Genet. 2023, 110(7): 1046-1067. doi:10.1016/j.ajhg.2023.06.002
6. Parsons MT, de la Hoya M, Richardson ME, et al. Evidence-based recommendations for gene-specific ACMG/AMP variant classification from the ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Variant Curation Expert Panel. Am J Hum Genet. 2024, 111(9): 2044-2058. doi:10.1016/j.ajhg.2024.07.013
7. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. JAMA. 2018, 320(12): 1266-1274. doi:10.1001/jama.2018.13152
8. Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, et al. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2019, 21(6): 1267-1270. doi:10.1038/s41436-019-0478-1
9. Rhiem K, Auber B, Briest S, et al. Consensus recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast Care (Basel). 2022, 17(2): 199-207. doi:10.1159/000516376
10. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009, 101(2): 80-87. doi:10.1093/jnci/djn442
11. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014, 32(15): 1547-1553. doi:10.1200/JCO.2013.53.2820
12. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nat Commun. 2017, 8(1): 1093. doi:10.1038/s41467-017-00962-1