

HUMANGENETISCHES SACHVERSTÄNDIGENGUTACHTEN

Gerichtsgutachten auf Beweisbeschluss | Haftungsrecht

Cystische Fibrose (CF) | Fehlklassifikation einer CFTR-Variante als VUS (ACMG Klasse 3) trotz bestehender ClinVar-Eintragung als pathogen | Haftung des beauftragten Labors

Aktenzeichen	LG [Stadt] - Az. [XX] O [XXXX]/[JJ] (Musterfall)
Auftraggeber	Landgericht [Stadt], [Zivilkammer XX], Beweisbeschluss vom [Datum]
Kläger	Eheleute M. als gesetzliche Vertreter ihrer Tochter Lena M. (fiktiv)
Beklagte	Labor für Humangenetik [Name] GmbH (fiktiv)
Gutachter	Prof. Dr. med. Christian T. Thiel, MBA
Qualifikation	Facharzt für Humangenetik; Universitätsklinikum Erlangen; 30 Jahre klinische und wissenschaftliche Erfahrung; Sachverständiger für Gerichte und Versicherungsträger
Datum	28. März 2026
Betroffene Person	Lena M. [fiktiv], geb. [Datum], weiblich; Diagnose: Cystische Fibrose (CF; OMIM #219700)
Kern-Fragestellung	a) War die Klassifikation der CFTR-Variante c.[XXXX] als Variante unbekannter Signifikanz (VUS, ACMG Klasse 3) durch das beklagte Labor zum Zeitpunkt der Befunderstattung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft korrekt, oder stellt sie einen Fehler dar, der kausal für einen Schaden der Kläger ist?

Erklärung gemäss §§ 407, 407a ZPO

Gemäß der Entscheidung des Landgerichts [Stadt] wurde der Unterzeichner als neutraler Sachverständiger bestellt. Er erklärt, das Gutachten unparteiisch, nach bestem Wissen und Gewissen und ohne Rücksicht auf etwaige Interessen der Parteien erstattet zu haben. Er versichert, dass er zu keinem der Parteien oder dem beklagten Labor in einer persönlichen oder wirtschaftlichen Beziehung stehe. Das Gutachten fußt auf den vorgelegten Laborunterlagen, einschlägiger wissenschaftlicher Literatur sowie dem zum Zeitpunkt der Befunderstattung durch das Labor geltenden Stand der medizinischen Wissenschaft und Praxis.

1. Auftrag und Fragestellung des Gerichts

Mit Beweisbeschluss vom [Datum] hat das Landgericht [Stadt], [Zivilkammer], den Unterzeichner beauftragt, zu folgenden Fragen ein humangenetisches Sachverständigengutachten zu erstatten:

- Entsprach die Klassifikation der beim Kind Lena M. nachgewiesenen zweiten CFTR-Variante als Variante unbekannter Signifikanz (VUS, ACMG Klasse 3) durch das beklagte Labor zum Zeitpunkt der Befunderstattung dem Stand der Wissenschaft und den geltenden Qualitätsstandards für humangenetische Laboratorien?

2. Lagen zum Zeitpunkt der Befunderstattung durch das Labor Informationen in öffentlich zugänglichen, wissenschaftlich anerkannten Datenbanken (insbesondere ClinVar) vor, die eine Einstufung als pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5) gerechtfertigt oder geboten hätten?
3. Welchen Sorgfaltsmaßstab muss ein humangenetisches Labor bei der Variantenklassifikation anwenden, und hat das beklagte Labor diesen Maßstab eingehalten?
4. Welche klinischen und schadensmassigen Folgen ergeben sich aus einer fehlerhaften Einstufung als VUS im Vergleich zu einer korrekten Einstufung als pathogen für den betroffenen Patienten und seine Familie?
5. Ist die zum Zeitpunkt des Gutachtens vorzunehmende Neubewertung der Variante als pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5) korrekt, und hätte sie bereits zum Zeitpunkt der Labordiagnostik vorgenommen werden müssen?

2. Untersuchungsmaterial und Methodik

2.1 Vorgelegte Unterlagen

- Vollständiger Befundbericht des beklagten Labors (Datum: [Datum der Erstbefundung]), einschließlich Rohdaten, Auswertungsprotokolle und interne Qualitätssicherungsdokumentation
- ClinVar-Datenbankeinträge zur streitgegenständlichen CFTR-Variante zum Zeitpunkt der Labordiagnostik und zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: März 2026)
- CFTR2-Datenbank-Einträge zur streitgegenständlichen Variante
- Pädiatrische und pulmologische Krankenakte von Lena M. (Verlauf seit Diagnosestellung)
- Schweißtest-Ergebnis (Chlorid-Konzentration) und Neugeborenen Screening-Befund
- Vollständiger Befundbericht zur ersten CFTR-Variante (als ACMG Klasse 5 klassifiziert; unstreitig pathogen)
- Schriftlicher Sachvortrag beider Parteien sowie Klageschrift und Klageerwiderung
- Einschlägige wissenschaftliche Publikationen, Leitlinien (ACMG/AMP 2015, ClinGen-Empfehlungen, CFTR2-Datenbankbeschreibung) und Qualitätsstandards (Akkreditierungsrichtlinien für humangenetische Laboratorien, DAKKS, ISO 15189)

2.2 Methodik der gutachterlichen Bewertung

Die Frage, ob die Variantenklassifikation durch das beklagte Labor fehlerhaft war, ist anhand des zum Zeitpunkt der Befunderstattung geltenden Stands der Wissenschaft zu beurteilen. Eine Beurteilung rückblickend nach dem heutigen Wissensstand ist nicht möglich. Der sogenannte ex-ante-Maßstab ist dabei von maßgeblicher Relevanz. Es sei darauf hingewiesen, dass im Falle des Nichtberücksichtigens relevanter Daten, welche zum Zeitpunkt der Befunderstattung in einschlägigen wissenschaftlichen Datenbanken (ClinVar, CFTR2) allgemein zugänglich waren und von einem sorgfältig arbeitenden Labor hätte einsehbar und zu berücksichtigen sein müssen, von einem Sorgfaltsverstoß auszugehen ist. Dieser Umstand ist auch dann gegeben, wenn die Eintragung in die Datenbanken erst kurz vor dem Befunddatum vorgenommen wurde.

Der hier angewandte fachgutachterliche Maßstab orientiert sich an den Qualitätsstandards, die ein Facharzt für Humangenetik mit Spezialisierung in der molekulargenetischen Diagnostik an einem akkreditierten Laboratorium bei der Befunderstattung zum relevanten Zeitpunkt einhalten musste. Der Fokus liegt demnach nicht auf dem Idealen, sondern auf dem im Laboralltag Üblichen und gemäß der Leitlinien Geforderten.

3. Sachverhalt

3.1 Klinischer Ausgangsbefund

Im Rahmen des Neugeborenen-Screenings wurde bei der Patientin Lena M. eine erhöhte Konzentration des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) festgestellt. Der daraufhin durchgeführte Schweißtest ergab eine Chlorid-Konzentration von [XX] mmol/l (pathologisch, Schwellenwert > 60 mmol/l). Das klinische Bild des Kindes manifestierte sich in rezidivierenden Atemwegsinfektionen und einer Gedeihstörung. Aufgrund des Verdachts auf cystische Fibrose wurde eine molekulargenetische CFTR-Diagnostik veranlasst.

3.2 Befunderstattung durch das beklagte Labor

Das beklagte Labor erstattete am [Datum] einen molekulargenetischen Befundbericht mit folgendem Inhalt:

Befundbericht des beklagten Labors (Datum: [Datum])

Variante 1: NM_000492.4(CFTR): c.1521_1523delCTT (p.Phe508del)

Klassifikation Variante 1: Pathogen (ACMG Klasse 5) - unstrittig korrekt

Variante 2: NM_000492.4(CFTR): c.[fiktive Variante, z.B. c.3196C>T, p.Arg1066Cys]

Klassifikation Variante 2 (durch das Labor): Variante unbekannter Signifikanz (VUS, ACMG Klasse 3) - STREITGEGENSTAND

Befundinterpretation im Laborbericht: 'Der Befund ist nicht eindeutig diagnostisch für eine Cystische Fibrose. Eine CF kann auf Grundlage der molekulargenetischen Ergebnisse weder sicher bestätigt noch ausgeschlossen werden. Klinische Korrelation ist erforderlich.'

3.3 Zum Zeitpunkt der Befunderstattung vorhandene ClinVar-Daten

Der Unterzeichner hat die ClinVar-Datenbank auf den Eintrag zur streitgegenständlichen CFTR-Variante c.[fiktiv] untersucht. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Kriterium	Zum Befundzeitpunkt ([Datum])	Zum Gutachtenzeitpunkt (März 2026)
ClinVar-Eintrag vorhanden	Ja	Ja
ClinVar-Gesamtbewertung	Pathogenic (4 Submitter)	Pathogenic (8 Submitter)
Ältester Eintrag in ClinVar	[Datum, mind. 6 Monate vor Befund]	[Datum]
CFTR2-Eintrag	Ja - als CF-verursachend gelistet	Ja - als CF-verursachend gelistet
Publikationen in PubMed	mind. [X] Publikationen mit Krankheitsassoziation	[X] Publikationen
Klassifikation durch Labor	VUS (ACMG Klasse 3) - FEHLERHAFT	N/A
Korrekte Klassifikation	Pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5)	Pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5)

Es ist von entscheidender Relevanz, dass zum Zeitpunkt der Befunderstattung durch das beklagte Labor die streitgegenständliche CFTR-Variante in ClinVar bereits durch mindestens vier unabhängige Submitter als pathogen eingestuft und in der CFTR2-Datenbank als CF-verursachend gelistet war. Die vorliegenden Informationen waren der Öffentlichkeit zugänglich und hätten bei einer sorgfältigen Recherche zwingend in die Klassifikation einfließen müssen.

4. Familienanamnese und Erbgang

Die Cystische Fibrose wird autosomal-rezessiv vererbt. Eine gesicherte CF-Diagnose erfordert den Nachweis von zwei pathogenen CFTR-Varianten in trans (d.h. auf unterschiedlichen Allelen, je eine von jedem Elternteil geerbt). Im vorliegenden Fall:

- Vater: heterozygote Trägerschaft der Variante 1 (p.Phe508del, ACMG Klasse 5) - molekulargenetisch bestätigt
- Mutter: heterozygote Trägerschaft der Variante 2 (c.[fiktiv], Gegenstand des Streits) - molekulargenetisch bestätigt
- Patientin: compound heterozygot; eine Variante von jedem Elternteil geerbt (in trans konfiguriert)

Der Erbgang und die compound heterozygote Konfiguration der Patientin sind unstrittig. Streitgegenstand ist allein die Frage, ob die von der Mutter übertragene Variante 2 korrekt klassifiziert wurde.

Bei korrekter Klassifikation beider Varianten als pathogen wäre die Diagnose einer Cystischen Fibrose molekulargenetisch gesichert gewesen. Die fehlerhafte VUS-Klassifikation hat diese Diagnosesicherung verhindert und zu den klägerisch geltend gemachten Schäden geführt.

5. CFTR-Gen, Cystische Fibrose und Variantenklassifikation

5.1 Das CFTR-Gen und Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (CF; OMIM #219700; ICD-11 CA27) ist die häufigste lebensverkürzende autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung (Inzidenz ca. 1:2.500). Die Ursache der Erkrankung ist in bi-allelischen pathogenen Varianten im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; 7q31.2; NM_000492.4) zu finden. [1, 2] Das CFTR-Gen kodiert für einen cAMP-regulierten Chloridkanal in Epithelzellen (vgl. hierzu auch [3]). Pathogene Varianten führen zu einem Funktionsverlust des CFTR-Proteins, was zu einem erhöhten Chloridgehalt im Schweiß (diagnostisch nutzbar: Schweißtest) und zu einem zähen, zähflüssigen Schleim in Lunge, Bauchspeicheldrüsengängen und weiteren Organen führt. [1, 2] In der wissenschaftlichen Literatur sind bislang mehr als 2.000 Varianten im CFTR-Gen beschrieben worden. Die Mehrheit davon ist selten oder privat. Für den klinischen Einsatz ist die korrekte Klassifikation jeder nachgewiesenen Variante von essenzieller Bedeutung, da nur beim Nachweis von zwei pathogenen Varianten (compound heterozygot oder homozygot) die genetische CF-Diagnose gesichert ist. [1,3]

5.2 Die CFTR2-Datenbank als spezialisierte Ressource

Für das CFTR-Gen existiert mit der CFTR2-Datenbank (cfr2.org) eine international anerkannte, krankheitsspezifische Expertendatenbank, die speziell für die klinische Klassifikation von CFTR-

Varianten entwickelt wurde. [3] **Die Konsultation der CFTR2-Datenbank ist bei der Befundung von CFTR-Varianten als Standardsorgfalt anzusehen.** Sie stellt Informationen zu Varianten bereit, die in gut charakterisierten CF-Patienten-Kollektiven gefunden wurden, und gibt an, ob eine Variante als 'CF-causing', 'non-CF-causing' oder 'varying clinical consequences' eingestuft ist. Ein Eintrag als 'CF-causing' ist ein sehr starkes Argument für eine pathogene Klassifikation.

5.3 ACMG/AMP-Klassifikationssystem

Das Klassifikationssystem des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association for Molecular Pathology (AMP) aus dem Jahr 2015 (Richards et al. [4]) definiert fünf Klassen:

Klasse	Bezeichnung	Klinische Konsequenz
Klasse 5	Pathogen	Kausal für Erkrankung; für klinische Entscheidungen nutzbar
Klasse 4	Wahrscheinlich pathogen	Starke Evidenz für Kausalität; klinisch nutzbar
Klasse 3	VUS (Variante unbekannter Signifikanz)	Unklare Bedeutung; NICHT für klinische Entscheidungen nutzbar
Klasse 2	Wahrscheinlich benigne	Starke Evidenz gegen Kausalität
Klasse 1	Benigne	Keine Krankheitsverursachung

Kritischer Unterschied für den vorliegenden Fall: **Eine VUS-Klassifikation (Klasse 3) bedeutet per Definition, dass die Variante NICHT für klinische Entscheidungen genutzt werden soll und keine CF-Diagnose begründet.** Eine korrekte Klassifikation als pathogen (Klasse 4 oder 5) hätte dagegen die CF-Diagnose unmittelbar begründet. Dieser Unterschied ist der Kern des klägerischen Schadens.

6. Analyse der Klassifikation durch das beklagte Labor

6.1 Rekonstruktion der Befundsituation zum Zeitpunkt der Labordiagnostik

Der Unterzeichner hat den zum Zeitpunkt der Befunderstattung durch das beklagte Labor vorliegenden Wissensstand anhand öffentlich zugänglicher Datenbanken und wissenschaftlicher Publikationen rekonstruiert. Maßgeblich sind die Datenbestände in ClinVar, CFTR2 und PubMed zum Befundzeitpunkt.

Folgende ACMG/AMP-Kriterien wären bei sorgfältiger Prüfung zum Befundzeitpunkt anwendbar gewesen:

ACMG-Kriterium	Befundsituation zum [Datum]	Bewertung
PS4 (stark)	Variante in mind. 4 CF-Patienten in ClinVar und CFTR2 dokumentiert	Erfüllt
PM3 (moderat)	Compound heterozygot mit gesicherter pathogener Variante (p.Phe508del) bei CF-Patienten beschrieben	Erfüllt
PP5 (unterstützend)	Mehrere renommierte Labore haben die Variante als pathogen in ClinVar eingetragen	Erfüllt - vom Labor ignoriert
PP4 (unterstützend)	Phänotyp des Kindes (Schweißtest pos., Symptome) hochspezifisch für CF	Erfüllt
PM2 (moderat)	Variante extrem selten in Kontrollkohorten (gnomAD)	Erfüllt
Gesamtbewertung	Pathogen oder wahrscheinlich pathogen (Klasse 4 oder 5)	Vom Labor FALSCH als Klasse 3 eingestuft

6.2 Die Rolle der ClinVar-Datenbank und die Pflicht zur Konsultation

ClinVar (clinvar.ncbi.nlm.nih.gov) ist eine öffentlich zugängliche, kostenfreie Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI), in die Labore weltweit ihre Variantenklassifikationen hinterlegen. Sie ist eine der wichtigsten Ressourcen für die Variantenbewertung und wird in den ACMG/AMP-Leitlinien [4] sowie den ClinGen-Empfehlungen ausdrücklich als zu konsultierende Datenbank benannt.

Zum Zeitpunkt der Befunderstattung durch das beklagte Labor war die streitgegenständliche Variante in ClinVar durch mindestens vier unabhängige, renommierte Labore als pathogen eingestuft, davon mindestens zwei mit Expertenstatus ('expert panel' oder 'reviewed by expert panel'). **Die Nichtberücksichtigung dieser Einträge bei der Variantenklassifikation ist ein schwerwiegender Sorgfaltsverstoß.**

Die Pflicht zur Konsultation von ClinVar bei der Routinediagnostik ergibt sich aus:

- Den ACMG/AMP-Leitlinien 2015 [4]: Criterion PP5 setzt die Konsultation von ClinVar-Einträgen anerkannter Labore voraus
- Den ACMG-Laborstandards [5]: Akkreditierte humangenetische Laboratorien sind verpflichtet, einschlägige Datenbanken in ihren Workflow zu integrieren
- Der allgemeinen Sorgfaltspflicht: Ein sorgfältig arbeitendes Labor muss zum Zeitpunkt der Befunderstattung die öffentlich zugänglichen, einschlägigen Wissensquellen konsultiert haben
- ISO 15189 (Qualitätsmanagement medizinische Laboratorien): Anforderung an aktuelle, validierte Referenzdatenbanken im Analytik-Prozess

6.3 Die CFTR2-Datenbank: Spezialisierte Ressource mit bindender Wirkung für CF-Diagnostik

Besonderes Gewicht kommt im vorliegenden Fall der CFTR2-Datenbank zu. Diese Datenbank ist speziell für die klinische Klassifikation von CFTR-Varianten entwickelt worden und stellt die höchste Evidenzstufe für die CF-spezifische Variantenbewertung dar. [3] **Die Variante c.[fiktiv] war in CFTR2 zum Befundzeitpunkt als 'CF-causing' gelistet.** Ein CF-spezialisiertes Labor,

das CFTR2 nicht konsultiert oder dessen Einträge ignoriert, verlässt den Bereich vertretbarer Laborpraxis.

7. Gutachterliche Beurteilung der Klassifikation

7.1 War die VUS-Klassifikation zum Befundzeitpunkt fehlerhaft?

Gutachterliches Kernergebnis

Ja. Die Klassifikation der CFTR-Variante c.[fiktiv] als VUS (ACMG Klasse 3) durch das beklagte Labor war zum Zeitpunkt der Befunderstattung fehlerhaft. Sie entsprach nicht dem Stand der Wissenschaft und den einzuhaltenden Qualitätsstandards für akkreditierte humangenetische Laboratorien. Bei sorgfältiger Konsultation der zum Befundzeitpunkt zugänglichen Daten in ClinVar und CFTR2 hätte die Variante als pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5) klassifiziert werden müssen.

Die Begründung im Einzelnen:

1. Die streitgegenständliche Variante war in ClinVar zum Befundzeitpunkt durch mindestens vier unabhängige Submitter als pathogen klassifiziert. Das ACMG-Kriterium PP5 (anerkannte Quelle bewertet Variante als pathogen) war damit eindeutig erfüllt.
2. Die Variante war in der CFTR2-Datenbank als 'CF-causing' gelistet. Dies entspricht nach dem aktuellen Konsens der CF-Fachgemeinschaft dem ACMG-Kriterium PS4 (Variante bei Erkrankten dokumentiert).
3. Das Kind zeigte einen für CF hochspezifischen Phänotyp (positiver Schweißtest, Symptome), was das ACMG-Kriterium PP4 erfüllt.
4. In Kombination mit der unstrittig pathogenen Variante 1 (p.Phe508del) in compound heterozygoter Konfiguration bei einem CF-typischen Phänotyp waren die Voraussetzungen für eine Einstufung als pathogen oder zumindest wahrscheinlich pathogen bei sorgfältiger Anwendung der ACMG/AMP-Kriterien erfüllt.
5. Es sind keine entlastenden Kriterien (benigne oder wahrscheinlich benigne) erkennbar, die einer pathogenen Einstufung entgegenstanden hätten.

7.2 Maßstab: Sorgfalt eines ordentlichen humangenetischen Labors

Der hier anzulegende Sorgfaltsmaßstab ist derjenige eines ordentlichen, sorgfältig arbeitenden humangenetischen Labors mit Akkreditierung für CF-Diagnostik. Dieser Maßstab umfasst:

- Systematische Konsultation einschlägiger Datenbanken (ClinVar, CFTR2, HGMD) als Teil des dokumentierten Bewertungsworkflows
- Anwendung der ACMG/AMP-Klassifikationskriterien [4] auf sämtliche nachgewiesenen Varianten
- Berücksichtigung des klinischen Kontextes (Schweißtest, Symptome) bei der Interpretation
- Kritische Prüfung von VUS-Klassifikationen auf Plausibilität, insbesondere wenn der klinische Phänotyp auf eine Erkrankung hinweist
- Dokumentation der Klassifikationsbegründung im Befundbericht

Das beklagte Labor hat diesen Maßstab nicht eingehalten. Die VUS-Klassifikation war das Ergebnis einer unvollständigen Recherche und einer fehlerhaften Anwendung der Klassifikationskriterien.

7.3 Abgrenzung: Vertretbare Meinungsverschiedenheit versus klarer Fehler

Variantenklassifikation ist nicht immer eindeutig. Es gibt Grenzfälle, in denen unterschiedliche Labore bei gleichem Wissenstand zu vertretbar unterschiedlichen Ergebnissen kommen können - insbesondere bei VUS mit wenig Evidenz. Im vorliegenden Fall handelt es sich jedoch nicht um einen solchen Grenzfall.

Wenn zum Zeitpunkt der Befunderstattung mindestens vier unabhängige Submitter in ClinVar eine Variante als pathogen einstufen und die CFTR2-Datenbank sie als CF-verursachend listet, dann ist die abweichende Klassifikation als VUS kein vertretbarer Ermessensspielraum, sondern **ein klarer, nicht durch Fachurteil gedeckter Fehler**.

8. Kausalitätsbewertung und Schadensdimension

8.1 Kausaler Zusammenhang zwischen Fehler und Schaden

Der kausale Zusammenhang zwischen der fehlerhaften VUS-Klassifikation und den klägerischen Schäden ist nach den Grundsätzen der haftungsrechtlichen Kausalität zu beurteilen (adäquate Kausalität; Schutzzweck der verletzten Norm).

Die korrekte Klassifikation als pathogen hätte unmittelbar zu einer gesicherten CF-Diagnose der Patientin geführt. Aus dieser Diagnose ergibt sich:

- Frühzeitige Einleitung einer CF-spezifischen Therapie (mukuslösende Therapie, physiotherapeutische Atemtherapie, Antibiotikaprophylaxe bei Lungenexazerbationen, bei CFTR-Modulatoren-Eignung ggf. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Kombinationstherapie wie Kaftrio)
- Frühzeitige Vorstellung in einem CF-Zentrum mit interdisziplinärer Spezialisierung
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Lungenfunktion, Ernährungsstatus, Mikrobiologie)
- Korrekte Information der Eltern über das Wiederholungsrisiko von 25 % für jedes weitere Kind
- Möglichkeit der Pränataldiagnostik oder Präimplantationsdiagnostik (PGT-M) bei zukünftigen Schwangerschaften

Durch die fehlerhafte VUS-Einstufung wurde die CF-Diagnose verzögert. Der Zeitraum der Verzögerung, der konkrete medizinische Verlauf in dieser Zeit und die daraus resultierenden Gesundheitsschaden der Patientin sind Gegenstand der klinisch-medizinischen Bewertung durch den pulmologisch-pädiatrischen Sachverständigen und werden hier nicht erneut beurteilt.

8.2 Schaden der Eltern: Verlust der reproduktiven Selbstbestimmung

Ein eigenständiger Schadensposten der Kläger betrifft den Verlust der reproduktiven Selbstbestimmung. Die Eltern verfügten nach Erhalt des Befundberichts mit der VUS-Klassifikation über keine gesicherte Grundlage, um das Wiederholungsrisiko einer CF bei weiteren Kindern zutreffend einzuschätzen und entsprechende Entscheidungen (Pränataldiagnostik, Präimplantationsdiagnostik, Verzicht auf weitere Schwangerschaft) zu treffen.

Bei korrekter Klassifikation als pathogen wäre das Wiederholungsrisiko von 25 % (autosomal-rezessiver Erbgang, beide Eltern Träger je einer pathogenen Variante) korrekt kommuniziert worden. Die Nichtmitteilung dieses Risikos konstituiert einen eigenständigen, haftungs begründenden Schaden. Aus dem klägerischen Sachvortrag lassen sich die konkreten Umstände und das Ausmaß eines potenziellen Schadens (beispielsweise die Geburt eines weiteren betroffenen Kindes) entnehmen. Die Beurteilung dieser Sachverhalte obliegt dem Gericht.

9. Schlussfolgerung / Gutachterliche Bewertung

Zusammenfassung der gutachterlichen Feststellungen

- Fehlerhafte Klassifikation:** Die Einstufung der CFTR-Variante c.[fiktiv] als VUS (ACMG Klasse 3) durch das beklagte Labor war zum Zeitpunkt der Befunderstattung fehlerhaft. Sie entsprach weder dem Stand der Wissenschaft noch den einzuhaltenden Qualitätsstandards für akkreditierte humangenetische Laboratorien.
- Korrekte Klassifikation:** Die Variante hätte auf der Grundlage der zum Befundzeitpunkt vorliegenden Daten in ClinVar (mind. 4 Submitter: pathogen) und CFTR2 (CF-causing) als pathogen (ACMG Klasse 4 oder 5) klassifiziert werden müssen. Die aktuelle Einstufung als pathogen ist korrekt und hätte bereits zum Befundzeitpunkt vorgenommen werden müssen.
- Sorgfaltspflichtverletzung:** Das beklagte Labor hat die nach den geltenden Qualitätsstandards (ACMG/AMP-Leitlinien 2015, ISO 15189, DAKKS-Anforderungen) gebotene Recherche in den einschlägigen Datenbanken entweder nicht durchgeführt oder deren Ergebnisse fehlerhaft gewichtet. Dies stellt eine Verletzung der laborspezifischen Sorgfaltspflicht dar.
- Kein vertretbarer Ermessensspielraum:** Bei einer Variante, die zum Befundzeitpunkt in ClinVar von mind. vier unabhängigen Submitter als pathogen eingestuft und in CFTR2 als CF-causing gelistet war, handelt es sich nicht um eine Grauzonensituation mit vertretbarem Ermessensspielraum, sondern um einen klaren Fehler.
- Kausalität:** Die fehlerhafte Klassifikation hat adäquat-kausal dazu geführt, dass die CF-Diagnose der Patientin verzögert wurde, die Eltern keine korrekten Informationen zum Wiederholungsrisiko erhalten haben und die daraus abgeleiteten Folgeschäden eingetreten sind.

Die vorstehenden gutachterlichen Feststellungen werden nach bestem Wissen und Gewissen, unparteiisch und gewissenhaft im Sinne der §§ 407, 407a ZPO erstattet. Der Unterzeichner versichert, dass er in keinem Abhängigkeitsverhältnis zu den Parteien steht und keine wirtschaftlichen Interessen am Ausgang des Verfahrens hat.

9a. Empfehlungen für das weitere Verfahren

Aus gutachterlicher Sicht empfiehlt der Unterzeichner dem Gericht, folgende Aspekte ergänzend aufzuklären bzw. durch geeignete Sachverständige beurteilen zu lassen:

1. Klinisch-pädiatrische Begutachtung: Welcher konkrete medizinische Schaden ist durch die Verzögerung der CF-Diagnose entstanden? (Zuständig: Pädiatrie / Pulmologie)

2. Ökonomische Schadensberechnung: Welche Mehrkosten sind durch die verzögerte Diagnose und notwendige Nachbehandlungen entstanden?
3. Laborinterne Dokumentation: Das Gericht sollte die vollständige interne Qualitätsdokumentation des beklagten Labors zum Befundzeitpunkt anfordern, insbesondere: Welche Datenbanken wurden zum Befundzeitpunkt konsultiert? Wurde eine Recherche in ClinVar und CFTR2 durchgeführt? Ist dies dokumentiert?
4. Etwaige Systemfehler: Hatte das Labor zum Befundzeitpunkt einen dokumentierten Workflow für die Konsultation von ClinVar und CFTR2? Falls nein: Systemisches Qualitätsdefizit mit möglicher Relevanz für weitere Befunde.

9b. Klinische und sozialrechtliche Einordnung der Cystischen Fibrose

Zur Einordnung des Schadens ist die klinische Bedeutung einer rechtzeitigen CF-Diagnose darzustellen:

- Moderne CFTR-Modulatoren (Kaftrio/Trikafta: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) sind für Patienten ab 2 Jahren mit mind. einer F508del-Variante zugelassen und haben die Prognose der CF revolutioniert. Die Voraussetzung für ihre Erstattungsfähigkeit ist die gesicherte CF-Diagnose mit zwei nachgewiesenen pathogenen Varianten. [7,8]
- Eine verzögerte Diagnose bedeutet eine verzögerte Einleitung dieser hocheffektiven Therapie und eine längere Progression der Lungenerkrankung ohne adäquate Behandlung.
- Die Lebenserwartung bei CF hat sich durch CFTR-Modulatoren drastisch verbessert; frühzeitiger Therapiebeginn korreliert mit besseren Langzeitergebnissen. [7]
- Schwerbehindertenrecht (SGB IX): CF wird i.d.R. mit GdB 50-100 bewertet, abhängig vom Schweregrad. Bei Lungenfunktionseinschränkung und Organbeteiligung sind GdB 80-100 häufig; Merkzeichen H und G kommen in Betracht.

Jeder Monat verzögerter Diagnose und Therapie kann bei CF zu irreversiblen Lungenschäden und einer messbaren Verschlechterung des Langzeitverlaufs führen. Dies ist bei der Schadensberechnung zu berücksichtigen.

10. Literaturverzeichnis

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
3. CFTR2 Consortium. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Johns Hopkins University. Available at: cftr2.org. Accessed March 2026.
4. 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.
5. ACMG Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. American College of Medical Genetics and Genomics. 2023 edition. Available at: acmg.net.
6. Harrison SM, Dolinsky JS, Knight Johnson Å, et al. Clinical laboratories collaborate to resolve conflicting interpretations of variants: recommendations for action. *J Clin Transl Genet*. 2018;2(1):37-44.
7. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948.
8. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819.

Prof. Dr. med.

Christian T. Thiel-Hirschmann, MBA

GUTACHTER & SACHVERSTÄNDIGER

9. Dequker EMC, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. Eur J Hum Genet. 2009;17(1):51-65.

10. ClinVar: NCBI. National Center for Biotechnology Information. Available at: clinvar.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed March 2026.

Erlangen, den 28. März 2026

Prof. Dr. med. Christian T. Thiel, MBA

Facharzt für Humangenetik