



# Dritter Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission





# **Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)**

---

**Dritter Bericht gemäß § 23 Abs. 4  
Gendiagnostikgesetz (GenDG)  
für den Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2018**

---

Dieser Tätigkeitsbericht wurde auf der 42. ordentlichen Sitzung der GEKO am 5. April 2019 abgestimmt.

**Herausgegeben von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)  
beim Robert Koch-Institut**

Vorsitzender der GEKO im Berichtszeitraum:  
Prof. Dr. Henning Rosenau  
Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsplatz 6, 06108 Halle an der Saale  
Telefon: +49/345/55-23110 Telefax: +49/345/55-27129  
E-Mail: [henning.rosenau@jura.uni-halle.de](mailto:henning.rosenau@jura.uni-halle.de)

Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission  
Leitung: PD Dr. Holger Tönnies  
Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Telefon: +49/30/18754-2828 Telefax: +49/30/1810754-2829  
E-Mail: [gendiagnostik@rki.de](mailto:gendiagnostik@rki.de)

Internet: [www.rki.de/geko](http://www.rki.de/geko)

Titelbild: qimono / pixabay.com

April 2019

## INHALT

<b>I. TÄTIGKEITSBERICHT</b> .....	<b>3</b>
1. EINLEITUNG.....	3
2. MITGLIEDER UND STELLVERTRETENDE MITGLIEDER.....	4
3. PLENARSITZUNGEN UND STÄNDIGE GÄSTE .....	6
4. GESCHÄFTSORDNUNG .....	6
5. ARBEITSGRUPPEN .....	6
6. RICHTLINIEN.....	8
7. MITTEILUNGEN .....	10
8. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 16 ABS. 2 GENDG.....	11
9. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 23 ABS. 5 GENDG.....	12
10. BETEILIGUNG AN ANDEREN VERFAHREN .....	12
10.1. <i>Methodenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses „Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien“</i> .....	12
10.2. <i>(Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 der Bundesärztekammer</i> .....	14
<b>II. UMSETZUNG DES GESETZLICHEN AUFTRAGES UND VORFRAGEN IM RAHMEN DER RICHTLINIENERSTELLUNG ODER -REVISION</b> .....	<b>15</b>
1. REVISION DER RICHTLINIE FÜR DIE ANFORDERUNGEN AN DIE INHALTE DER AUFKLÄRUNG BEI GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN ZU MEDIZINISCHEN ZWECKEN.....	15
2. AKTUALISIERUNG DER MITTEILUNG ZU DIAGNOSTISCHEN GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN ARBEITSMEDIZINISCHER VORSORGEUNTERSUCHUNGEN GEMÄß § 20 ABS. 3 GENDG .....	17
3. MITTEILUNG ZUR HERANZIEHUNG VON ERGEBNISSEN DER DNA-ANALYSEN AUS GENETISCHEN REIHENUNTERSUCHUNGEN AUF MUKOVISZIDOSE BEI NEUGEBORENEN .....	17
4. STELLUNGNAHMEN ZUM TYROSINÄMIE TYP I- UND SCID-SCREENING BEI NEUGEBORENEN .....	19
4.1. <i>Stellungnahme zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I</i> .....	20
4.2. <i>Stellungnahme zum Neugeborenen-Screening auf Schwere kombinierte Immundefekte..</i> .....	21
5. UMSETZUNG GELTENDER GEKO-RICHTLINIEN.....	23
5.1. <i>Nachweis des praktisch-kommunikativen Teils der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung</i> .....	23
5.2. <i>Genetische Reihenuntersuchungen im Rahmen der Früherkennung („Neugeborenen-Screening“)</i> .....	24
6. PRAKTISCHE UMSETZUNG DES § 12 GENDG: AUFBEWAHRUNG UND VERNICHTUNG DER ERGEBNISSE GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN UND ANALYSEN.....	29
6.1. <i>Was sind Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen?</i> .....	30
6.2. <i>Wie umfassend soll die Vernichtungspflicht technisch umgesetzt werden?</i> .....	32
6.3. <i>Was sind schutzwürdige Interessen der Betroffenen?</i> .....	33
6.4. <i>Umsetzung und Finanzierung der Vernichtungspflicht</i> .....	33
<b>III. BEWERTUNG DER ENTWICKLUNGEN IN DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK (§ 23 ABS. 4 GENDG)</b> .....	<b>36</b>
1. BEWERTUNG DER ENTWICKLUNG DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK ZU NOCH NICHT ETABLIERTEN ODER NICHT-MEDIZINISCHEN ZWECKEN.....	36
1.1. <i>Genetische Untersuchungen zur Prädiktion von Leistungsfähigkeit und Verletzungsprofilen im Sport</i> .....	37
1.2. <i>Genetische Untersuchungen zur Risikomodulation Ernährungs- und Lebensstil-assoziiertes Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen</i> .....	39
1.2.1. <i>Epigenomik und Erkrankungen des Alters</i> .....	39
1.2.2. <i>Nutrigenomik und Nutraceuticals</i> .....	40
1.2.3. <i>Foodomik und Adipositas</i> .....	41
1.3. <i>Lifestyle Diagnostik</i> .....	42
1.4. <i>Änderung der Vorgaben für die Reakkreditierung für Labore, die genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung durchführen</i> .....	43
1.5. <i>Genetische Analysen zur biogeografischen Herkunft und zu genealogischen Zwecken</i> .....	43
2. <b>NEXT-GENERATION SEQUENZIERUNG (NGS)</b> .....	<b>45</b>
2.1. <i>Genomweite NGS-basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken</i> .....	45

2.2.	<i>Genomweite NGS-basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken: Zukünftige Herausforderungen</i>	51
2.3.	<i>Varianten unklarer Signifikanz: Mitteilung und Rekontaktierung</i>	53
2.4.	<i>Umgang mit genetischen Zusatzbefunden</i>	56
<b>3.</b>	<b>PRÄNATALDIAGNOSTIK</b>	<b>57</b>
3.1.	<i>Technische Möglichkeiten der Nicht-invasiven Pränatalen Tests (NIPT)</i>	57
3.1.1.	Einleitung	57
3.1.2.	Trisomie 18 und 13	58
3.1.3.	Gonosomale Aberrationen	59
3.1.4.	Seltene Chromosomenstörungen	59
3.1.5.	Monogene Erkrankungen	60
3.2	<i>Die Ziele der (genetischen) Pränataldiagnostik</i>	61
<b>4.</b>	<b>ÜBERSCHNEIDUNG VON KEIMBAHNMUTATIONEN UND SOMATISCHEN MUTATIONEN IN DER TUMORGENETIK</b>	<b>62</b>
	<b>APPENDIX A GLOSSAR</b>	<b>71</b>
	<b>APPENDIX B DANK</b>	<b>76</b>
	<b>LITERATUR</b>	<b>77</b>

# I. Tätigkeitsbericht

## 1. Einleitung

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) wurde vom Bundesministerium für Gesundheit erstmals im November 2009 auf Basis des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) vom 31. Juli 2009 (Bundesministerium für Gesundheit 2009) berufen. Die Berufung der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der GEKO erfolgt jeweils für die Dauer von drei Jahren.

Die GEKO ist ein interdisziplinär zusammengesetztes, unabhängiges Gremium von 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht und 3 Vertreterinnen oder Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Sie erstellt u. a. in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien zu bestimmten Gesetzesnormen. Der gesetzliche Richtlinienauftrag, der in § 23 Abs. 2 GenDG im Einzelnen dargelegt ist, betrifft insbesondere die Beurteilung genetischer Eigenschaften in verschiedenen medizinischen Zusammenhängen, die Anforderungen an die Qualifikation für bestimmte nach dem Gesetz erforderliche Tätigkeiten von ärztlichen und sachverständigen Personen, die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung und genetischen Beratung sowie an die Durchführung genetischer Analysen genetischer Proben, der vorgeburtlichen Risikoabklärung und genetischer Reihenuntersuchungen.

Die GEKO hat ihren Sitz beim Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin und wird durch ihre Geschäftsstelle sowie juristische Vertretung des RKI unterstützt. Die Kommission hat im Rahmen der Webpräsenz des RKI einen eigenen Internetauftritt ([www.rki.de/geko](http://www.rki.de/geko)). Über die Homepage sind die Geschäftsordnung, alle gültigen Richtlinien, Stellungnahmen und Mitteilungen der GEKO abrufbar.

Ihrem gesetzlichen Auftrag (§ 23 Abs. 4 GenDG)<sup>1</sup> folgend bewertet die GEKO im Abstand von 3 Jahren seit 2012 regelmäßig die Entwicklung<sup>2</sup> in der genetischen Diagnostik. Alle Berichte werden auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

---

<sup>1</sup> „Die Gendiagnostik-Kommission bewertet in einem Tätigkeitsbericht die Entwicklung in der genetischen Diagnostik. Der Bericht ist im Abstand von drei Jahren, erstmals zum Ablauf des Jahres 2012 zu erstellen und durch das Robert Koch-Institut zu veröffentlichen.“ (§ 23 Abs. 4 GenDG)

<sup>2</sup> „Mit dieser Regelung soll gewährleistet werden, dass kontinuierlich die Entwicklungen im Bereich der genetischen Diagnostik beobachtet und bewertet werden. Damit wird auch sichergestellt, dass Tendenzen rechtzeitig erkannt werden, die ein gesetzgeberisches Handeln erfordern.“ (Deutscher Bundestag 2008)

## 2. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder

Die Zusammensetzung der GEKO folgt dem Leitbild eines pluralistisch besetzten Expertengremiums. Nachfolgend sind alle im Berichtszeitraum berufenen Mitglieder (linke Spalte) und stellvertretenden Mitglieder (rechte Spalte) der GEKO gelistet.

### MEDIZIN UND BIOLOGIE

#### Humangenetik

Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach<sup>3</sup>  
Prof. Dr. Ute Felbor  
Prof. Dr. Thomas Eggermann  
Prof. Dr. Konstantin Miller

Prof. Dr. Reiner Siebert  
Prof. Dr. Bernd Wollnik  
Dr. Simone Heidemann  
Prof. Dr. Eva Klopocki

#### Biostatistik

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Prof. Dr. Konstantin Strauch

#### Labormedizin

Prof. Dr. Michael Neumaier (bis 28.02.2018)  
Prof. Dr. Mariam Klouche

Prof. Dr. Karl Lackner  
Dr. Astrid Petersmann

#### Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. Karl Oliver Kagan

Prof. Dr. Rita Schmutzler

#### Pädiatrie

Prof. Dr. Heymut Omran

Dr. Uta Nennstiel MPH

#### Pharmakologie und Innere Medizin

Bis 27.11.2016 Prof. Dr. Julia Mayerle  
Ab 28.11.2016 Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi

Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi  
Prof. Dr. Julia Mayerle

#### Arbeitsmedizin

Prof. Dr. Gabriele Leng

Prof. Dr. Thomas Brüning

#### Pathologie

Prof. Dr. Thomas Kirchner

Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke (bis 31.01.2017)  
Prof. Dr. Claudia Wickenhauser (ab 01.02.2017)

#### Rechtsmedizin

Prof. Dr. Rüdiger Lessig

Prof. Dr. Peter Schneider

### RECHT UND ETHIK

Prof. Dr. Henning Rosenau<sup>4</sup>  
PD Dr. Dagmar Schmitz

Dr. Regine Cramer  
PD Dr. Andreas Vieth

### PATIENTEN- UND VERBRAUCHERORGANISATIONEN SOWIE SELBSTHILFEORGANISATIONEN BEHINDERTER MENSCHEN

Dr. Katrin Grüber  
Prof. Dr. Regine Kollek  
Uta Wagenmann (bis 30.04.2018)

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust  
Prof. Dr. Raimund Geene  
Dr. Wolfgang Wodarg

---

<sup>3</sup> Stellvertretende Vorsitzende

<sup>4</sup> Vorsitzender

Weitere Informationen zu den Mitgliedern sind auf der Homepage der GEKO zu finden.



### 1. Sitzungstag im Januar 2016 mit neuen und wieder berufenen Mitgliedern

Von links nach rechts: Thomas Eggermann, Ute Felbor, Reiner Siebert, Rüdiger Lessig, Heymut Omran, Gabriele Leng, Heike Bickeböller, Gabriele Gillessen-Kaesbach, Henning Rosenau, Regine Kollek, Wolfgang Wodarg, Ingolf Cascorbi, Uta Nennstiel, Konstantin Strauch, Julia Mayerle, Karl Lackner, Eva Klopocki, Rita Schmutzler, Karl Oliver Kagan, Katrin Grüber, Michael Neumaier, Uta Wagenmann, Konstantin Miller, Simone Heidemann, Mariam Klouche, Astrid Petersmann, Regine Cramer

### **3. Plenarsitzungen und ständige Gäste**

Zur Wahrung ihrer Aufgaben tritt die Kommission in der Regel viermal im Jahr zusammen. Die Sitzungen sind nicht öffentlich, um die offene Diskussion und Vertraulichkeit zu gewährleisten und die Unabhängigkeit der GEKO zu stärken. Über jede Sitzung wird ein Protokoll erstellt. Dieses wird in der folgenden Sitzung von den Kommissionsmitgliedern abgestimmt. Im Berichtszeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2018 hielt die Kommission 13 Sitzungen ab. Im Rahmen ihrer konstituierenden Sitzung im Januar 2016 wurde Prof. Dr. Henning Rosenau zum Vorsitzenden und Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach zu seiner Stellvertreterin gewählt.

An den Sitzungen der GEKO nehmen regelmäßig auch ständige Gäste teil. Diese sind Vertreterinnen oder Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz, des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Länderministerien, in deren Aufgabenbereich die Umsetzung bzw. der Vollzug des GenDG fällt, haben als ihre Vertreterinnen Angela Engelhard (bis 8.11.2017) bzw. Eva-Maria Weppler-Rommelfanger (ab 9.11.2017) aus Thüringen und Dr. Martha von Westerholt aus Hessen entsandt. Die Bundesärztekammer delegierte als ständige Gäste Prof. Dr. Matthias Nauck und Prof. Dr. Markus Nöthen.

### **4. Geschäftsordnung**

Die Kommission hat sich zu Beginn ihrer Tätigkeit eine Geschäftsordnung gegeben. In der Geschäftsordnung sind Regeln zum Schutz vor Interessenkonflikten und zur Vermeidung des Anscheins von Befangenheit enthalten. Diese enthalten auch eine Pflicht zur Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten im Vorfeld der Beratungen (§ 7 Geschäftsordnung der GEKO). Die Geschäftsordnung ist in ihrer jeweils aktuellen, gültigen Form auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

Alle Mitglieder müssen in einem Selbsterklärungsbogen über ihre möglichen Interessenkonflikte bei der Ausübung ihrer Tätigkeit als Mitglied der GEKO Auskunft geben und gegebenenfalls aus der aktiven Mitarbeit und Abstimmung zurücktreten bzw. sich vertreten lassen.

### **5. Arbeitsgruppen**

Die Arbeitsgruppen der GEKO sind den Vorgaben des § 23 Abs. 2 GenDG folgend den einzelnen Richtlinienaufträgen zugeordnet. Aufgabe der Arbeitsgruppen ist es, Richtlinien-

bzw. Stellungnahmen-Entwürfe für die Beratung im Plenum vorzubereiten, die Aktualität bestehender Richtlinien und Stellungnahmen zu prüfen und gegebenenfalls Neufassungen vorzuschlagen. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 GenDG zu genetischen Reihenuntersuchungen werden in der Arbeitsgruppe, die für die Richtlinie zu genetischen Reihenuntersuchungen nach § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG zuständig ist, vorbereitet. Im Berichtszeitraum haben mehrere Arbeitsgruppen der GEKO insgesamt 17mal getagt. Aus ihrer Tätigkeit sind eine neue Richtlinie, eine überarbeitete Richtlinie, eine Mitteilung und eine aktualisierte Mitteilung sowie zwei Stellungnahmen (gemäß § 16 Abs. 2 GenDG) hervorgegangen (s. a. Kap. I.6, I.7 und I.8). Mit der Revision einer weiteren Richtlinie wurde im Berichtszeitraum begonnen.

### **Tätige Arbeitsgruppen und Ergebnisse der GEKO im Berichtszeitraum**

<b>Thema AG-Sprecherin / AG-Sprecher</b>	<b>Auftrag gemäß GenDG</b>	<b>Ergebnis</b>
Genetische Beratung <i>Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 2a und 3	Überprüfung der Richtlinie, keine Änderung notwendig
Aufklärung medizinische Zwecke <i>Dr. Regine Cramer</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 3	Überarbeitete Richtlinie, veröffentlicht am 17.05.2017, ersetzt die Fassung vom 27.04.2012, zuletzt geändert am 16.11.2012
Medizinische Bedeutung genetischer Eigenschaften <i>Prof. Dr. Rita Schmutzler</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1a	Revision der Richtlinie begonnen
Bedeutung pharmakogenetischer Eigenschaften <i>Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1b	Erste Fassung der Richtlinie, veröffentlicht am 06.12.2016
Genetische Reihenuntersuchungen <i>Prof. Dr. Heymut Omran</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 6	10. Mitteilung, veröffentlicht am 17.08.2016 Zwei Stellungnahmen zu den neuen Zielerkrankungen Tyrosinämie Typ I und SCID des Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 28.11.2017 und 20.12.2018
Bedeutung genetischer Eigenschaften für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen <i>Prof. Dr. Thomas Brüning</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1e	7. Mitteilung aktualisiert am 20.01.2017

## Weitere ständige Arbeitsgruppen mit Richtlinienbezug

Thema	Auftrag	Titel der Richtlinie
<b>AG-Sprecherin / AG-Sprecher</b>	<b>gemäß GenDG</b>	
Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken <i>Prof. Dr. Michael Neumaier</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 4	Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken, in Kraft getreten am 26.07.2012
Vorgeburtliche genetische Untersuchung <i>Prof. Dr. Karl Oliver Kagan</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 5  und § 23 Abs. 2 Nr. 1d, § 15 Abs. 1 Satz 1	Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung der vorgeburtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung, in Kraft getreten am 22.04.2013  Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt, in Kraft getreten am 22.04.2013
Abstammungsbegutachtung <i>Prof. Dr. Peter Schneider</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 3  und § 23 Abs. 2 Nr. 2b und Nr. 4	Richtlinie zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung, in Kraft getreten am 11.07.2011  Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen, in Kraft getreten am 26.07.2012
Genetische Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen <i>Prof. Dr. Henning Rosenau</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1c, § 14	Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen, in Kraft getreten am 27.07.2011

## 6. Richtlinien

Die Richtlinien der GEKO beruhen auf dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik. Sie verfolgen insbesondere das Ziel, die Anforderungen und Implikationen, die sich aus den bereits recht konkreten und ihrerseits ethisch basierten gesetzlichen Vorgaben

ergeben, in einer für die medizinische Praxis nützlichen Weise zu erklären, ggf. zu konkretisieren und, wo möglich, an Fallbeispielen anschaulich zu erläutern.

Die Richtlinien-Entwürfe sind das Ergebnis eines ausgiebigen interdisziplinären, auf möglichst breiten Konsens zielenden internen Dialogs, der die Kenntnisse und Erfahrungen von wissenschaftlich-akademisch Tätigen, ärztlichen Personen und Vertretern der in der Kommission vertretenen Interessengruppen einbezieht. Sie integrieren Erfahrungswissen, das auf dem aktuellen und anerkannten Stand des Wissens zu genetischen Untersuchungen fußt und zielen gleichermaßen auf qualitativ gute und angemessene Lösungen für die medizinischen Fragestellungen wie auf eine gelingende Kommunikation und sensiblen Umgang mit Patientinnen und Patienten<sup>5</sup>.

Es ist der Gendiagnostik-Kommission daran gelegen, die allgemeine Einschätzung wie auch spezifische Aspekte oder Verbesserungsvorschläge einzelner betroffener Fachkreise, Verbände und Organisationen zur Interessenvertretung von Patientinnen und Patienten, Menschen mit Behinderungen, Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie öffentlicher Institutionen zu erfahren, um diese bei der weiteren Beratung vor Beschlussfassung über die Endfassung einer Richtlinie berücksichtigen zu können. Ergänzend zu den in die mindestens vierwöchige öffentliche Anhörung einbezogenen wissenschaftlichen Institutionen und Fachkreisen haben regelmäßig auch Bundesministerien und Landesbehörden vor endgültiger Beschlussfassung Gelegenheit zu Stellungnahmen.

Alle eingehenden Stellungnahmen werden umfassend gewürdigt. Hinweise, Fragen und konkrete Änderungsvorschläge werden gesichtet, in den Arbeitsgruppen diskutiert und geprüft. Sie werden in die weitere Diskussion von der GEKO einbezogen und bei der Erstellung der endgültigen Richtlinien berücksichtigt, soweit dies möglich, sinnvoll und mehrheitsfähig ist. Dabei ist zu bedenken, dass – ungeachtet der Legitimität auch weitergehender Wünsche – grundsätzlich nur solche Erwartungen berücksichtigungsfähig sind, die ihrem Charakter nach durch Richtlinien umsetzbar und mit dem gesetzlichen Auftrag vereinbar sind, den das GenDG für die GEKO und ihre Richtlinien vorsieht.

Richtlinien geben den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik wieder und konkretisieren die Regelungen des GenDG, sollen aber aus Sicht der GEKO zugleich vorhandene gesetzliche Beurteilungsräume erhalten, soweit dies für angemessene Lösungen unterschiedlicher Konstellationen nötig ist. Richtlinien können deshalb in der Regel keine abschließende Aufzählung von Einzelfällen im Sinne von detaillierten

---

<sup>5</sup> Im Interesse einer besseren Lesbarkeit steht in diesem Tätigkeitsbericht – ebenso wie in den Mitteilungen und Richtlinien der GEKO – der Begriff „Patient“ oder „Patientin“ oft synonym für die tatsächlichen oder potentiellen Inanspruchnehmerinnen und Inanspruchnehmer einer genetischen Untersuchung i. S. des GenDG.

"Ausführungsbestimmungen" darstellen. Sie sollen eine Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben bahnen und erleichtern, den Anliegen des GenDG angemessen Rechnung zu tragen, können aber letztlich eine Entscheidung entsprechend den Umständen des jeweiligen Einzelfalles in ärztlicher Verantwortung nicht ersetzen.

Die GEKO überprüft regelmäßig die Richtlinien und deren Umsetzbarkeit; bei Aktualisierungsbedarf befasst sich die GEKO erneut mit ihnen.

Im Berichtszeitraum wurden folgende Richtlinien der GEKO nach Anhörung der Öffentlichkeit beschlossen und durch Veröffentlichung in Kraft gesetzt:

- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 06.12.2016
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 17.05.2017, ersetzt die Fassung vom 27.04.2012, zuletzt geändert am 16.11.2012

Mit der Revision der Richtlinie der GEKO für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG wurde im Berichtszeitraum begonnen.

## **7. Mitteilungen**

Die GEKO veröffentlicht Mitteilungen zu spezifischen Themen, die von zentraler Bedeutung für die Richtlinien oder von besonderem Interesse für die Fachöffentlichkeit sind. Da die vorbereitenden Beratungen zur Erstellung der Richtlinien grundsätzlich vertraulich sind, dienen die Mitteilungen zum einen dazu, Einschätzungen der GEKO vorab an die Öffentlichkeit zu bringen. Zum anderen nutzt die GEKO die Form der Mitteilung, um Hinweise zur Auslegung oder Umsetzung ihrer Richtlinien zu geben. Alle Mitteilungen sind auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

Die GEKO hat im Berichtszeitraum folgende Mitteilungen auf der Homepage des RKI erstmals veröffentlicht bzw. aktualisiert:

- 7. Mitteilung zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG, aktualisiert am 20.01.2017.

- 10. Mitteilung zur Beschlussfassung des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie vom 20.08.2015: Heranziehung von Ergebnissen der DNA-Analysen aus genetischen Reihenuntersuchungen auf Mukoviszidose bei Neugeborenen, veröffentlicht am 17.08.2016.

## **8. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 GenDG**

Die GEKO hat den gesetzlichen Auftrag, zu jeder genetischen Reihenuntersuchung, die in Deutschland begonnen wird, im Vorfeld eine Stellungnahme abzugeben, in der sie anhand der ihr vorgelegten Unterlagen prüft und bewertet, „*ob die Voraussetzungen nach § 16 Abs. 1 GenDG vorliegen, das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist*“ (§ 16 Abs. 2 GenDG).

Dieser Auftrag gilt ausschließlich für genetische Reihenuntersuchungen, die nach Inkrafttreten des GenDG am 01.02.2010 eingeführt, d.h. die erst danach begonnen wurden (Deutscher Bundestag 2008).

Personen, die an einer genetischen Reihenuntersuchung teilnehmen wollen, müssen im Rahmen der Aufklärung über das Ergebnis der Bewertung der GEKO unterrichtet werden (§ 9 Abs. 2 Nr. 6 GenDG).

Im Berichtszeitraum hat der Gemeinsame Bundessausschuss (G-BA) eine Stellungnahme zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Tyrosinämie Typ I und eine weitere Stellungnahme zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Schwere kombinierte Immundefekte (SCID, *Severe combined Immunodeficiency*) beantragt (siehe Kap. II.4).

Da erst nach Berücksichtigung der vom G-BA einzuholenden Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a SGB V und § 92 Abs. 7d S. 1 SGB V und Beschlussfassung des G-BA das endgültige Anwendungskonzept vorliegt, kann die GEKO auch erst danach ihren Prüf- und Bewertungsauftrag abschließend erfüllen.

Die Stellungnahmen nach § 16 Abs. 2 GenDG sind auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> Stellungnahmen der GEKO zu genetischen Reihenuntersuchungen: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/GEKO\\_Stellungnahmen\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/GEKO_Stellungnahmen_node.html), zugegriffen am 29.03.2019

## 9. Stellungnahmen gemäß § 23 Abs. 5 GenDG

Es wurden im Berichtszeitraum keine gutachtlichen Stellungnahmen der GEKO gemäß § 23 Abs. 5 GenDG zu Einzelfragen der Auslegung und Anwendung ihrer Richtlinien angefordert.

## 10. Beteiligung an anderen Verfahren

### 10.1. Methodenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses „Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien“

Die GEKO wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gebeten, eine erste Einschätzung zum oben genannten, am 16. August 2016 eingeleiteten Methodenbewertungsverfahren abzugeben. Sie hat in ihrer ersten Einschätzung basierend auf den Fragestellungen des G-BA auf ihre Richtlinien, die bereits für alle durchzuführenden vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen gelten, sowie auf weitere Veröffentlichungen ihrerseits mit thematischem Bezug (8. Mitteilung der GEKO und Zweiter Tätigkeitsbericht der GEKO) hingewiesen.

Direkte Bezüge zu den Aufgaben- bzw. Themengebieten der GEKO sah die GEKO insbesondere zu den Einzelfragen des G-BA zur Qualitätssicherung, zur Aufklärung sowie zur genetischen Beratung der Schwangeren. Basierend auf ihrem gesetzlichen Auftrag nach § 23 Abs. 2 GenDG hat die GEKO seit 2010 Richtlinien zu den Inhalten der Aufklärung vor genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken, der Qualifikation zur und den Inhalten der genetischen Beratung und für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken erstellt.<sup>7</sup> Zudem hat sich die GEKO bereits frühzeitig öffentlich zu speziellen Fragestellungen der NIPD in ihrem Zweiten Tätigkeitsbericht<sup>8</sup> geäußert.

Im Rahmen ihrer Auseinandersetzung mit den Anforderungen an die Qualifikation von Ärztinnen und Ärzten zur fachgebundenen genetischen Beratung hat die GEKO hinsichtlich der NIPD festgestellt, dass diese gemäß der Definition des GenDG eine vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung ist (§ 3 Nr. 1a i.V. mit § 3 Nr. 7a GenDG). Hierzu hat

---

<sup>7</sup> Richtlinien der GEKO:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>8</sup> Tätigkeitsberichte der GEKO:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_node.html), zugegriffen am 29.03.2019

die GEKO 2014 ihre 8. Mitteilung<sup>9</sup> veröffentlicht. Daraus folgt für den Erwerb der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung folgendes Qualifikationserfordernis entsprechend Abschnitt VII.3.4 der Richtlinie zur genetischen Beratung der GEKO: „Es wird die Kenntnis der essentiellen Grundlagen erwartet, die sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen“ (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2011).

Zur Frage, welche Qualitätsanforderungen erfüllt sein müssen, um eine adäquate Anwendung der NIPD zu gewährleisten, hat die GEKO auf ihre Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG verwiesen (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2013b). Diese Richtlinie der GEKO beschreibt in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken.

Zur Frage, welche Aufklärungsinhalte zu welchem Zeitpunkt durch die Leistungserbringer im Rahmen der Entscheidungsfindung vor Durchführung der NIPD vermittelt werden sollen, finden sich Vorgaben in der Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2017) sowie in der Richtlinie der GEKO über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2011). Weitere Informationen hierzu finden sich im Zweiten Tätigkeitsbericht der GEKO, insbesondere im Kapitel III.3.3 („Herausforderungen an Aufklärung und Beratung vor und nach NIPT“) und im Kapitel III.3.4 („Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSA) der NIPT“).<sup>10</sup>

Bezüglich der Frage nach institutionellen Informations-, Beratungs- und Unterstützungsmöglichkeiten hat die GEKO auf die Ausführungen dazu in ihrer Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung verwiesen.

---

<sup>9</sup> 8. Mitteilung der GEKO zur Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) und der diesbezüglichen Beratungsqualifikation, veröffentlicht am 12.03.2014:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO\\_Mitteilungen\\_08.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_08.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>10</sup> Zweiter Tätigkeitsbericht der GEKO:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht\\_02.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_02.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019

## **10.2. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 der Bundesärztekammer**

Die GEKO hatte im Rahmen von drei Treffen mit Vertreterinnen und Vertretern der Bundesärztekammer Gelegenheit, sich in die Ausformulierung der Weiterbildungsinhalte zur fachgebundenen genetischen Beratung konstruktiv einzubringen.

Die GEKO begrüßt die Aufnahme der fachgebundenen genetischen Beratung in die verabschiedete (Muster-)Weiterbildungsordnung (Bundesärztekammer 2018) für die Facharztgebiete Innere Medizin, Kinder- und Jugendmedizin, Neurologie, Augenheilkunde, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Urologie.

Die Qualifikationsanforderungen der Richtlinie der GEKO zur genetischen Beratung gelten weiterhin für alle Ärztinnen und Ärzte mit alter Weiterbildungsordnung und für alle neuen Fachärztinnen und Fachärzte, die keine Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung aufgrund ihrer neuen Weiterbildungsordnung erlangen. Obgleich die GEKO-Richtlinie seit 11.7.2016 nur noch Fachärztinnen und Fachärzten mit mindestens 5-jähriger Berufserfahrung den Zugang zu einer direkten Wissenskontrolle des theoretischen Teils durch die Landesärztekammern einräumt, besteht in dem Sinne keine Zugangsbeschränkung für Fachärztinnen und Fachärzte mit kürzerer Berufserfahrung, weil diese laut Richtlinie eine theoretische (72 bzw. 8 Fortbildungseinheiten) und eine dazugehörige praktisch-kommunikative Qualifizierungsmaßnahme (mindestens 10 bzw. 5 praktische Übungen) absolvieren könnten.

## **II. Umsetzung des gesetzlichen Auftrages und Vorfragen im Rahmen der Richtlinienerstellung oder -revision**

### **1. Revision der Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken**

Mit der Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG werden die allgemeinen Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung vor einer schriftlichen Einwilligung der betroffenen Person zur genetischen Untersuchung formuliert. Die GEKO aktualisierte ihre Richtlinie dahingehend, dass diese nun die im Gesetzestext des GenDG detailliert genannten Inhalte der Aufklärung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes von Wissenschaft und Technik auch für genomweite Analysen erläutert und die Bedeutung des Rechts auf Nichtwissen, des Widerrufsrechts, der Bedenkzeit nach Aufklärung sowie der Dokumentationspflicht durch die verantwortliche ärztliche Person unterstreicht. Intention der Kommission war es, die Anforderungen an die Aufklärung bei genomweiten Analyseverfahren möglichst allgemein zu fassen.

Im Einzelnen wurden in der Neufassung der Richtlinie neben redaktionellen Änderungen folgende inhaltliche Änderungen und Klarstellungen vorgenommen:

Im Vorwort ergänzte die GEKO, dass die Aufklärung grundsätzlich mündlich erfolgen muss (§ 630e Abs. 2 Nr. 1 BGB) und dass es der Aufklärung der Patientin oder des Patienten nicht bedarf, wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder die Patientin oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat (§ 630e Abs. 3 BGB).

Zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung stellte die Kommission klar, dass ein Hinweis darauf, dass die Kenntnis genetischer Untersuchungsergebnisse z. B. Nachteile bei Abschlüssen von Versicherungsverträgen haben kann, unter dem Aspekt des Verbraucherschutzes anzuraten, jedoch nicht Teil der ärztlichen Aufklärung ist.

Des Weiteren ergänzte die GEKO, dass auch darüber aufzuklären ist, dass bei genetischen Analysen mit nicht informativen oder nicht interpretierbaren Ergebnissen (Varianten unklarer Signifikanz; VUS) zu rechnen ist.

Zudem stellte sie klar, dass die betroffene Person darüber zu informieren ist, dass Zusatzbefunde unter Umständen bereits eine praktische klinische Relevanz zum Untersuchungszeitpunkt besitzen können. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass solche Zusatzbefunde in bestimmten Fällen therapeutische oder präventive Maßnahmen sinnvoll erscheinen lassen, es in anderen Fällen jedoch keine Interventionsmöglichkeiten gibt. Unter Umständen können Informationen über Verwandtschaftsverhältnisse erkennbar werden. Mit

der betroffenen Person ist zu klären, ob sie diese Zusatzbefunde mitgeteilt bekommen möchte.

Ferner ergänzte die Kommission, dass bei nicht behandelbaren Erkrankungen die verantwortliche ärztliche Person der betroffenen Person nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses eine genetische Beratung anbieten muss und dass bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung die betroffene Person, bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen die Schwangere, vor der Untersuchung genetisch zu beraten ist.

In Bezug auf die Aufklärung über gesundheitliche Risiken und psychosoziale Auswirkungen ergänzte die GEKO, dass bei Probenentnahmen für vorgeburtliche genetische Untersuchungen nicht nur auf die Risiken für die Gesundheit der Schwangeren sowie des Embryos oder Föten gesondert einzugehen ist (§ 15 Abs. 1, 3, 4 GenDG), sondern ggf. auch entsprechende Alternativen zu erläutern sind.

Hinsichtlich des Widerrufsrechts und des Rechts auf Nichtwissen stellte die Kommission klar, dass bereits mitgeteilte Ergebnisse der 10-jährigen Aufbewahrungsfrist unterliegen und selbst auf Wunsch der untersuchten Person nicht vor deren Ablauf vernichtet werden können.

Zu den genetischen Reihenuntersuchungen ergänzte die GEKO schließlich, dass es sich bei den zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Richtlinie bestehenden genetischen Reihenuntersuchungen (Erweitertes Neugeborenen-Screening und Screening auf Mukoviszidose) um diagnostische genetische Reihenuntersuchungen im Sinne des GenDG handelt und daher die Qualifikationsanforderungen für diagnostische genetische Untersuchungen gelten.

### **Resümee**

Die Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken wurde dem allgemein anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik auch bei genomweiten Analysen angepasst. Sie unterstreicht die Bedeutung des Rechts auf Nichtwissen, des Widerrufsrechts, der Bedenkzeit nach Aufklärung sowie der Dokumentationspflicht durch die verantwortliche ärztliche Person (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2017).

## **2. Aktualisierung der Mitteilung zu diagnostischen genetischen Untersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG**

Mit Stand vom 20.01.2017 teilte die GEKO durch Aktualisierung ihrer 7. Mitteilung mit, dass sie aktuell keinen konkreten Anlass für die Erstellung einer entsprechenden Richtlinie sehe. Die GEKO wird den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik auf diesem Gebiet kritisch verfolgen und bei Bekanntwerden genetischer Eigenschaften, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie hinsichtlich ihrer Bedeutung für schwerwiegende Erkrankungen oder schwerwiegende gesundheitliche Störungen die in § 20 Abs. 3 GenDG genannten Voraussetzungen erfüllen könnten, die Erstellung einer Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG erneut prüfen.

### **Resümee**

In Bezug auf eine nach § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG zu erstellende Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nach § 20 Abs. 3 GenDG maßgeblichen Voraussetzungen für den Erlass einer Rechtsverordnung hat die GEKO den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik geprüft und sieht nach wie vor keinen konkreten Anlass für die Erstellung dieser Richtlinie.<sup>11</sup>

## **3. Mitteilung zur Heranziehung von Ergebnissen der DNA-Analysen aus genetischen Reihenuntersuchungen auf Mukoviszidose bei Neugeborenen**

Anlass der 10. Mitteilung der GEKO war die in § 37 Abs. 2 der Kinder-Richtlinie zur Befundmitteilung genetischer Reihenuntersuchungsergebnisse vorgenommene Änderung durch den G-BA, die nicht Teil des am 20.05.2015 der GEKO zur Stellungnahme vorgelegten Beschlussdokuments zum Screening auf Mukoviszidose bei Neugeborenen gewesen war. Die Änderung des § 37 Abs. 2 der Kinder-Richtlinie hat eine erhebliche logistische Erschwernis für die gesicherte Diagnosestellung einer Mukoviszidose im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik zur Folge. Im Einzelnen verhält sich der Sachverhalt wie folgt:

Der Stellungnahme der GEKO lag ein Entwurf der Kinder-Richtlinie zugrunde, die in § 37 Abs. 2 für den Fall einer abklärungsbedürftigen Konfirmationsdiagnostik die Möglichkeit der Weitergabe des Ergebnisses der DNA-Analyse – sofern eine solche im Rahmen des Screenings durchgeführt wurde – aus dem Screeninglabor an den die

---

<sup>11</sup> 7. Mitteilung der GEKO zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG, aktualisiert am 20.01.2017:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO\\_Mitteilung\\_07.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_07.html), zugegriffen am 29.03.2019

Konfirmationsdiagnostik durchführende Pädiaterin oder durchführenden Pädiater enthielt. Die Notwendigkeit der Ergebnisweitergabe tritt ein, wenn etwa ein Schweißtest bei einem Kind keinen eindeutigen Befund liefert. Die Heranziehung des bereits vorliegenden Ergebnisses der DNA-Analyse stellt dann die Konfirmationsdiagnostik bei dem Neugeborenen auf eine breitere Erkenntnisgrundlage. Erst mit Veröffentlichung der Kinder-Richtlinie im August 2015 wurde der GEKO bekannt, dass die Übermittlung des Ergebnisses der DNA-Analyse nicht mehr direkt vom Screeninglabor möglich sein soll, sondern ausschließlich auf dem Weg über die, die genetische Reihenuntersuchung veranlassende und damit für diese verantwortliche ärztliche Person in der Geburtsklinik.

Nach Einschätzung der GEKO ist dieser Umweg bei der Übersendung des Ergebnisses der DNA-Analyse nicht erforderlich und unter Umständen nachteilig. Auf Basis entsprechender elterlicher Einwilligungen, die im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik eingeholt werden, ist es vielmehr möglich, diese Ergebnisse direkt beim Screeninglabor, das die Analysen durchgeführt hat, anzufordern. Ein solches Vorgehen ist auch zweckmäßig, weil nur das Labor über die Ergebnisse der DNA-Analysen verfügt und diese deshalb auf kürzestem Wege entsprechend dem Elternwunsch weiterleiten kann. Die verantwortliche ärztliche Person der genetischen Reihenuntersuchung erfährt aufgrund der Regelungen der Kinder-Richtlinie unter normalen Umständen das Ergebnis der DNA-Analyse zur Mukoviszidose selbst nicht, weil ihr nur mitgeteilt wird, ob das Ergebnis auffällig oder unauffällig ist. Würde die Weiterleitung des vom Screeninglabor erhobenen Befundes nun über die verantwortliche ärztliche Person laufen müssen, erfahre diese zudem unweigerlich das DNA-Ergebnis vor Weitergabe an die die Konfirmationsdiagnostik durchführende ärztliche Person (Fachärztin oder Facharzt für Pädiatrie).

Die Heranziehung von Vorbefunden oder Analyseergebnissen bei aufeinander folgenden ärztlichen Untersuchungen der gleichen Person aus gleichem Anlass bei Vorliegen der Einwilligung der betroffenen Person ist allgemein üblich und aus Sicht der GEKO auch vorzugswürdig und medizinrechtlich unbedenklich. Die notwendige und hinreichende Basis für die hier ausschließlich im Patienteninteresse liegende direkte Heranziehung bestehender Vorbefunde im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik ist die entsprechende Einwilligung der Eltern. Rechtssicherheit bestehe auch, weil dieser Weg der Ergebnismitteilung mit den Vorschriften des GenDG vereinbar ist.

### **Resümee**

Nach Einschätzung der GEKO ist eine direkte Übersendung des Ergebnisses der DNA-Analyse beim Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose aus dem Screeninglabor an die oder den die Konfirmationsdiagnostik durchführende Pädiaterin oder durchführenden Pädiater auf Basis entsprechender, im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik eingeholter elterlicher Einwilligungen möglich. Der Umweg über die die genetische Reihenuntersuchung veranlassende und damit für diese verantwortliche ärztliche Person (in der Regel in der Geburtsklinik) ist nicht erforderlich und unter Umständen nachteilig.<sup>12</sup>

In Folge der seitens der GEKO gegenüber dem G-BA vertretenen Sichtweise bat das Bundesministerium für Gesundheit den G-BA, spätestens im Rahmen der Evaluation nach § 42 der Kinder-Richtlinie zu prüfen, „wie der in § 37 Abs. 2 der Neufassung der Kinder-RL vorgesehene Weg einer Befundmitteilung in der Praxis umgesetzt wird, ob sich bei dessen praktischer Umsetzung Probleme ergeben haben, ob und inwieweit es zu negativen Auswirkungen auf das Qualitätssicherungsverfahren betreffend das Screening auf Mukoviszidose gekommen ist und ob die Regelung somit – im Ergebnis – einer Anpassung bedarf“ (Quelle: BMG vom 22.07.2016)<sup>13</sup>.

## **4. Stellungnahmen zum Tyrosinämie Typ I- und SCID-Screening bei Neugeborenen**

Mit einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 1 GenDG darf nur begonnen werden, wenn die GEKO die Untersuchung gemäß § 16 Abs. 2 GenDG schriftlich bewertet hat.

Die GEKO prüft anhand der ihr vorgelegten Unterlagen zunächst, ob die Voraussetzungen nach § 16 Abs. 1 GenDG vorliegen. Demnach darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, „die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“.

Nach § 16 Abs. 2 GenDG prüft und bewertet die GEKO, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“.

---

<sup>12</sup> 10. Mitteilung der GEKO zur Beschlussfassung des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie vom 20.08.2015: Heranziehung von Ergebnissen der DNA-Analysen aus genetischen Reihenuntersuchungen auf Mukoviszidose bei Neugeborenen, veröffentlicht am 17.08.2015: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO\\_Mitteilungen\\_10.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_10.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>13</sup> Prüfung gemäß § 94 SGB V durch das BMG: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3896/2015-06-18\\_2015-08-20\\_2016-05-19\\_2016-07-07\\_Kinder-RL\\_Neustrukturierung\\_Neufassung\\_konsolidiert\\_BMG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3896/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BMG.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

Auf Antrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat die GEKO 2017 zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Tyrosinämie Typ I und 2018 zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Schwere kombinierte Immundefekte (SCID, *Severe combined Immunodeficiency*) Bewertungen vorgenommen und deren Ergebnisse in schriftlichen Stellungnahmen veröffentlicht.<sup>14,15</sup>

#### **4.1. Stellungnahme zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I**

Mit ihrer Stellungnahme über die „Genetische Reihenuntersuchung zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings“<sup>16</sup> hat die GEKO erstmalig eine genetische Reihenuntersuchung bewertet, welche in das bereits vor dem In-Kraft-Treten des GenDG bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden sollte. Die Bewertung des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I erfolgte auf der Grundlage des vom G-BA am 19.10.2017 gefassten Beschlusses<sup>17</sup>.

Tyrosinämie Typ I ist eine schwerwiegende erbliche Stoffwechselerkrankung, die medikamentös mit begleitender Diät behandelbar ist.

Die Frage gemäß § 16 Abs. 2 GenDG, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, bejahte die GEKO. Da sich der Hinweis auf eine Tyrosinämie Typ I aus einer erhöhten Succinylaceton-Konzentration im Blut ergibt, ist davon auszugehen, dass durch die geeignete Wahl des Cut-offs für das Succinylaceton falsch-positive Ergebnisse nahezu völlig ausgeschlossen werden können. Somit kann eine unnötige Beunruhigung von Eltern vermieden werden.

---

<sup>14</sup> Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 28.11.2017: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Tyrosinaemie\\_Typ\\_I.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Tyrosinaemie_Typ_I.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>15</sup> Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung von SCID im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 20.12.2018: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_SCID.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_SCID.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>16</sup> Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 28.11.2017: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Tyrosinaemie\\_Typ\\_I.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Tyrosinaemie_Typ_I.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>17</sup> Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 zur Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3099/>, zugegriffen am 29.03.2019

Die GEKO stellte fest, dass das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I den WHO-Kriterien und im Wesentlichen auch den in der Richtlinie der GEKO zu genetischen Reihenuntersuchungen (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012b) gestellten Anforderungen entspricht und begrüßte die vorgeschlagene Einbindung des Tyrosinämie Typ I – Screenings in das Erweiterte Neugeborenen-Screening.

Eine kontinuierlich erfolgende Evaluation des Tyrosinämie Typ I – Screenings über einen Zeitraum von jeweils 5 Jahren wurde von der GEKO empfohlen. Sie schreibt dazu in ihrer Stellungnahme: „Eine Überprüfung des jeweils verwendeten Cut-offs [für Succinylaceton] im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie geforderten ‚kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität‘ ist aus Sicht der GEKO notwendig, um als qualitätssichernde Maßnahme eine Optimierung der Aussagekraft der Testung zu gewährleisten. Insbesondere erfordert dies die Rückmeldung des Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik durch die Stoffwechsellabore an die Screeninglabore.“

Die GEKO wies zudem darauf hin, dass in der zur Unterstützung der Aufklärung ausgehändigten Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening Kontaktdaten enthalten sein sollten, um während des gesamten Prozesses eine angemessene Informations- und Rückfragemöglichkeit bei einer dafür qualifizierten ärztlichen Person und die Möglichkeit des Widerrufs der Einwilligung bei der verantwortlichen ärztlichen Person zu gewährleisten. Insbesondere bei einem auffälligen Untersuchungsergebnis, das nach unabhängigen Kontrollen des auffälligen Erstergebnisses des Screenings fortbesteht, ist die Informations- und Rückfragemöglichkeit für die Eltern wichtig.

#### **Resümee**

Im Ergebnis hat die GEKO die genetische Reihenuntersuchung auf Tyrosinämie Typ I im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings auf Basis der Unterlagen des G-BA vom 19.10.2017 befürwortet und ihre Stellungnahme in der Plenumsitzung am 24.11.2017 beschlossen.

Die Stellungnahme wurde am 28. November 2017 auf der Homepage des RKI veröffentlicht.

#### **4.2. Stellungnahme zum Neugeborenen-Screening auf Schwere kombinierte Immundefekte**

Die GEKO hat die genetische Reihenuntersuchung auf Schwere kombinierte Immundefekte (SCID, *Severe combined Immunodeficiency*), welche ebenfalls in das Erweiterte

Neugeborenen-Screening integriert werden sollte, anhand der vom G-BA am 22.11.2018 beschlossenen und vorgelegten Unterlagen<sup>18</sup> in einer Stellungnahme<sup>19</sup> bewertet.

Internationale Screeningprogramme zeigen, dass durch frühe Interventionen die Lebenserwartung der Kinder mit SCID deutlich erhöht werden kann und im Rahmen des Screenings auch Kinder mit anderen Immundefekten identifiziert werden, die ebenfalls von einer frühen Therapie profitieren können.

Die von der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG durch Prüfung und Bewertung zu beantwortende Frage, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, wurde von ihr grundsätzlich bejaht.

In ihrer Stellungnahme wies die GEKO jedoch darauf hin, dass in der Elterninformation des G-BA (Anlage 3 der Kinder-Richtlinie)<sup>20</sup> die wichtige und notwendige Information fehlt, dass SCID – wie auch die meisten anderen untersuchten Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings – genetisch bedingt ist. Auch stellte die GEKO fest, dass die darin enthaltene Formulierung: „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ fachwissenschaftlich unzutreffend ist, weil dies in bestimmten Fällen möglich ist (z. B. bei Tyrosinämie Typ I und SCID). Daher hält die GEKO folgende Information in der Elterninformation für erforderlich: „Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt. Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine Aussagen über familiäre Veranlagungen ableiten.“

Da nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG auch über alle mit dem verwendeten Untersuchungsmittel erzielbaren medizinisch relevanten Ergebnisse aufgeklärt werden muss, ist es notwendig, dass in der Elterninformation Hinweise zu möglichen Nebenbefunden eingefügt werden. Deshalb hält die GEKO folgende Ergänzung der Krankheitsbeschreibung der Zielerkrankung SCID für erforderlich: „Auffällige Ergebnisse beim SCID-Screening können auch Hinweise auf andere genetisch und nicht genetisch bedingte Erkrankungen geben. Auch davon betroffene Kinder profitieren ggf. von einer Therapie.“

---

<sup>18</sup> Beschluss des G-BA vom 22.11.2018 zur Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3586/>, zugegriffen am 29.03.2019

<sup>19</sup> Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung von SCID im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 20.12.2018: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_SCID.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_SCID.html), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>20</sup> Elterninformation des G-BA zum Erweiterten Neugeborenen-Screening: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-477/2018-02-27\\_Elterninformation\\_Erweitertes-Neugeborenen-Screening\\_bf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-477/2018-02-27_Elterninformation_Erweitertes-Neugeborenen-Screening_bf.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

## **Resümee**

Im Ergebnis hat die GEKO die genetische Reihenuntersuchung auf Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings auf Basis der Unterlagen des G-BA vom 22.11.2018 befürwortet und ihre Stellungnahme in der Plenumsitzung am 23.11.2018 beschlossen. In der Stellungnahme wies die GEKO darauf hin, in die Elterninformation folgende Information aufzunehmen: „Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt. Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine Aussagen über familiäre Veranlagungen ableiten.“

Die Stellungnahme wurde am 20.12.2018 auf der Homepage des RKI veröffentlicht.

## **5. Umsetzung geltender GEKO-Richtlinien**

### **5.1. Nachweis des praktisch-kommunikativen Teils der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung**

Am 11.7.2016 lief die 5-jährige Übergangsregelung aus, die es allen approbierten Ärztinnen und Ärzten in Deutschland ermöglichte, über den direkten Zugang zu Wissenskontrollen (theoretischer Qualifikationsteil) und die Erbringung eines Leistungsnachweises über eine praktisch-kommunikative Qualifizierungsmaßnahme die Ausübungsberechtigung zur fachgebundenen genetischen Beratung zu erlangen, unabhängig davon, wie lange sie bereits über die fachärztliche Qualifikation verfügten. Die GEKO war sich nach ausführlicher Diskussion darüber einig, dass es keinen Anlass für eine Verlängerung dieser 5-jährigen Übergangsfrist gab. Seit dem Stichtag 11.7.2016 kann der theoretische Wissensteil auch wie bisher im Rahmen der 72 bzw. 8 Fortbildungseinheiten umfassenden Kurse absolviert werden. Zudem steht die Möglichkeit eines direkten Zugangs zur Wissenskontrolle weiterhin allen Ärztinnen und Ärzten offen, die eine 5-jährige Berufserfahrung nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt nachweisen können.

Neben dem theoretischen Wissen ist der Erwerb von Kenntnissen zu Kommunikationsstrategien für die Beratungsgespräche bei genetischen Erkrankungen von hoher Bedeutung. Die Richtlinie der GEKO zu den Anforderungen an die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung sieht daher einen speziellen praktisch-kommunikativen Teil (Abschnitt VII.3.4 bzw. VII.4.4) anhand praktischer Übungen oder anhand genetischer Beratungen unter Supervision einer Fachärztin bzw. eines Facharztes für Humangenetik oder einer Ärztin bzw. eines Arztes mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik vor (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2011). Eine Anfrage der GEKO an die Länder wurde 2017 vor dem Hintergrund der schwer übersehbaren, unterschiedlichen Praktiken bei der Umsetzung dieser Anforderung durch die Landesärztekammern initiiert. Aus zwei Bundesländern wurde mitgeteilt, dass die Teilnahme an einer praktisch-kommunikativen Fortbildung für die Anerkennung der fachgebundenen

genetischen Beratungsqualifikation mit der Begründung nicht eingefordert wird, dass diese Qualifikation regelhaft bereits in der ärztlichen Weiterbildung – sofern ein Patientenbezug bestehe – erworben werde. In der Mehrheit der Länder wird der praktische Teil der Qualifizierungsmaßnahme oder Nachweis einer äquivalenten Qualifikation (z. B. Psychosomatische Grundversorgung) für die Anerkennung der Qualifikation gefordert. Art und Umfang der praktischen Qualifikation variieren in den verschiedenen Ländern. Von einigen Landesärztekammern wird die Dokumentation der durchgeführten Hospitationen genetischer Beratungsfälle verlangt, von anderen die Teilnahme an entsprechenden Fortbildungskursen mit praktischen Übungen anhand von Beispielfällen zu Beratungsgesprächen. Eine Landesärztekammer hatte bereits 2012 die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung in ihre Weiterbildungsordnung aufgenommen und fordert daher seitdem keine weiteren Nachweise zur Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung.

### **Resümee**

Aus der Befragung der Länder ist das Fazit zu ziehen, dass länder- bzw. kammerübergreifend unterschiedliche Praktiken hinsichtlich der Anforderungen an den praktisch-kommunikativen Teil der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung bestehen, die in einigen Ländern nicht den aktuellen Richtlinienanforderungen der GEKO entsprechen. Dies kann zur Benachteiligung der Ärztinnen und Ärzte führen, wenn dadurch die gegenseitige Anerkennung von erworbenen Kammerzertifikaten in einigen Ländern erschwert wird.

## **5.2. Genetische Reihenuntersuchungen im Rahmen der Früherkennung („Neugeborenen-Screening“)**

Vor dem Hintergrund verbesserter diagnostisch-analytischer Möglichkeiten, aber auch neuer therapeutischer Optionen bei schweren angeborenen Erkrankungen werden genetische Reihenuntersuchungen bei Neugeborenen für zunehmend mehr Zielkrankheiten relevant. Seit Inkrafttreten des GenDG wurden bereits drei neue Zielkrankheiten in das Neugeborenen-Screening im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern (Kinder-Richtlinie)<sup>21</sup> aufgenommen. Zuvor waren der GEKO jeweils die entsprechenden Änderungen der Kinder-Richtlinie zur Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG vorgelegt worden. So nahm die GEKO im Jahr 2015 zur Richtlinie für das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose, im Jahr 2017 auf Tyrosinämie Typ I und im Jahr 2018 auf Schwere

---

<sup>21</sup> Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/15/>, zugegriffen am 29.03.2019

kombinierte Immundefekte (SCID, *Severe combined Immunodeficiency*) Stellung (siehe Kap.II.4).

Die Stellungnahmen der GEKO werden auf Grundlage der „Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG“ (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012b) erarbeitet. In Abschnitt IV Nr. 6 dieser Richtlinie ist eine kontinuierliche Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zur Überprüfung der Qualität in der Umsetzung von genetischen Reihenuntersuchungen vorgesehen. Ein angemessener Zeitraum für die der Bewertung zu Grunde zu legende Evaluation wird von vielen Faktoren bestimmt, die eine sinnvolle Bewertung der Effektivität möglich machen. Dazu gehören die Prävalenz der Erkrankung, der Krankheitsverlauf, das Evaluationskonzept (siehe unten) sowie ggf. neue, sensitivere diagnostische Verfahren oder neu detektierte, ebenfalls für die Erkrankung relevante Gene. Aus diesem Grunde hält die GEKO es für geboten, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der von ihm erstellten Richtlinie (hier: Kinder-Richtlinie) jeweils einen sinnvollen Zeitpunkt für die Evaluation vorsieht und ein vorläufiges Evaluationskonzept beschreibt. Hierin sollten die für eine valide Evaluation benötigten Parameter aus dem Bereich der Laboranalytik, der Konfirmationsdiagnostik sowie das klinische Outcome der betroffenen Kinder nach wenigen Jahren und die Benennung der jeweils dafür zuständigen Leistungserbringer festgelegt werden. So könnten Umfang und Qualität der Datenerfassung und damit die Aussagekraft der Evaluation gesteigert werden. Dies hat die GEKO bereits in ihrem Zweiten Tätigkeitsbericht in Kapitel II unter Punkt 4 ausführlich dargestellt.<sup>22</sup>

Hinsichtlich des Mukoviszidose-Screenings ist in der Kinder-Richtlinie in § 42 „Evaluation“ eine Überprüfung durch den zuständigen Unterausschuss des G-BA nach 3 Jahren vorgesehen. Die in § 40 dieser Richtlinie für die Qualitätssicherung der Labore aufgeführten Parameter reichen für eine aussagekräftige Evaluation jedoch nicht aus. Für das Screening auf Mukoviszidose ist ein dreistufiger Screening-Algorithmus mit einem sog. Fail-Safe vorgeschrieben, der bislang in dieser Form noch nicht durchgeführt wurde und für dessen Sinnhaftigkeit bisher keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Zunächst wird bei allen Kindern das Immunreaktive Trypsin (IRT) bestimmt. Liegt dieses über der 99. Perzentile, folgt in einer zweiten Stufe die Bestimmung des Pankreatitis assoziierten Proteins (PAP). Ist auch dieses auffällig, so wird eine Mutationsanalyse für 31 Mutationen durchgeführt. Bei dem zusätzlichen Fail-Safe werden Kinder mit einem extrem hohen Wert in der ersten Stufe des Algorithmus (IRT>99,9.Perzentile) direkt zur weiteren Abklärung in ein Mukoviszidose-

---

<sup>22</sup> Zweiter Tätigkeitsbericht der GEKO:

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht\\_02.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_02.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019

Zentrum geschickt. Der G-BA hat dieses Verfahren gewählt, „um eine Erhebung des Heterozygoten-Status auf DNA-Ebene möglichst auszuschließen“. Allerdings ist der Anteil der Anlageträger unter den Kindern mit positivem Screening-Befund auch bei diesem Algorithmus erhöht, so dass der Vorteil dieses Verfahrens als marginal angesehen werden kann. Es führt jedoch in der Folge zu einer höheren Anzahl falsch-positiver Befunde – ca. 4 von 5 positiven Befunden sind falsch-positiv – und einer damit verbundenen Verunsicherung bei einer hohen Zahl von Eltern sowie unnötiger Belastung der Neugeborenen durch die weiterführende Diagnostik. Dies wurde vom G-BA gegenüber der möglichen Entdeckung von gesunden Anlageträgern dahingehend abgewogen, dass das Wissen um eine Anlageträgerschaft als eine höhere Belastung für diese Kinder und deren spätere Familienplanung angesehen wurde. Das Problem des Umgangs mit der Information über eine Anlageträgerschaft könnte jedoch letztlich nur vermieden werden, indem die DNA-Analytik nicht Teil des Screenings wäre.

Aus wissenschaftlicher Sicht muss dieser neue Algorithmus zwingend nach kurzer Zeit (max. 3 Jahre) evaluiert werden. Dabei sollten bei einem Teil der Kinder mit hohem IRT-Wert ( $IRT > 99,0$ . Perzentile) in der ersten Stufe (einschließlich der Fail-Safe Befunde) alle drei analytischen Schritte durchgeführt und ausgewertet werden. Nur so kann überprüft werden, ob z. B. ein alleiniges IRT / PAP-Screening (ohne DNA-Analytik) die erforderlichen Qualitätskriterien hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert (PPV) und negativ prädiktivem Wert (NPV) auch erreichen könnte. Für die Berechnung dieser Qualitätskriterien werden Informationen über das Ergebnis der Bestätigungsdagnostik sowie die Kenntnis falsch-negativer Screening-Befunde (unauffällige Befunde bei erkrankten Kindern) benötigt. Diese Informationen könnten in Kooperation mit dem bestehenden Register des Mukoviszidose e.V.<sup>23</sup> gewonnen werden, sofern die Meldungen dort auch vollständig erfolgen. Es ist aus Sicht der GEKO sinnvoll, eine zuverlässige und vollständige Meldung, z. B. durch Vorgaben in der Kinder-Richtlinie, sicherzustellen. Für die Nutzen-Risiko-Abwägung der Reihenuntersuchung sollten auch die psychischen Auswirkungen von falsch-positiven Befunden auf die Eltern und Familien in die Evaluation mit einbezogen werden.

Die anderen neu in das Screening-Programm aufgenommenen Zielkrankheiten wurden als zusätzliche Zielkrankheiten in §§ 13 bis 28 der Kinder-Richtlinie (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018) aufgenommen, die das sog. „Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS)“ regeln. Da das ENS bereits vor In-Kraft-Treten des GenDG in der Kinder-Richtlinie

---

<sup>23</sup> Deutsches Mukoviszidose-Register:  
<https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/register/>, zugegriffen am 29.03.2019

geregelt war, musste hierzu zunächst keine Stellungnahme nach § 16 GenDG eingeholt werden. Allerdings wurde dies für die Aufnahme der beiden zusätzlichen Zielkrankheiten Tyrosinämie Typ I und SCID erforderlich. Die GEKO hat hier im Rahmen beider Stellungnahmeverfahren auf die Notwendigkeit einer Evaluation hingewiesen. Beide Erkrankungen haben eine sehr niedrige Prävalenz, so dass der Evaluationszeitraum 5 Jahre betragen sollte. Für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Grund der Seltenheit der Erkrankung keine Evidenz gefunden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016). Hier kommt der Laboranalytik und den eingesetzten Grenzwerten unter Berücksichtigung der Rate falsch-positiver und falsch-negativer Befunde bei der Evaluation eine besondere Bedeutung zu, ebenso beim Screening auf SCID. Der G-BA weist hier in der Begründung selbst auf die Evaluation hin: „Zu einem späteren Zeitpunkt soll im Rahmen der Evaluation geprüft werden, ob ein alleiniges TREC-Screening ausreicht oder die Kombination aus TREC- und KREC-Screening sinnvoll ist, um weitere Kinder mit SCID zu identifizieren.“<sup>24</sup> In der Kinder-Richtlinie selbst ist allerdings für beide Krankheiten keine Evaluation vorgesehen.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der unmittelbar erforderlichen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen und der Kontraindikation für Lebendimpfungen, die bereits ab 6 Lebenswochen (Rotaviren) entsprechend der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) begonnen werden und bei diesen Patienten lebensbedrohliche Konsequenzen haben können, ist ein SCID-Screening mittels des erstmals zur Verfügung stehenden TREC/KREC-Verfahrens sinnvoll und empfehlenswert. Gerade aus diesem Grund ist aus Sicht der GEKO eine Evaluation der Verfahren unbedingt zu fordern, damit sichergestellt werden kann, dass zum einen die betroffenen Kinder frühzeitig diagnostiziert und kompetent betreut werden und zum anderen durch das Screening auf diese sehr seltenen Erkrankungen möglichst wenige Familien auf Grund falsch-positiver Screening-Befunde unnötig belastet werden.

Die Notwendigkeit von Trackingzentren (siehe Abschnitt IV Nr. 1 der GEKO-Richtlinie (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012b)), die die Abklärung aller auffälligen Screening-Befunde sicherstellen, war ein weiteres Thema, mit dem sich die GEKO im Rahmen der Stellungnahmeverfahren befasst hat. Es kann nicht hingenommen werden, dass z. B. beim Screening auf Mukoviszidose von ca. einem Drittel der Kinder mit

---

<sup>24</sup> Kap 2.5 der Tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5425/2018-11-22\\_Kinder-RL\\_SCID-Screening\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5425/2018-11-22_Kinder-RL_SCID-Screening_TrG.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

auffälligem Screening-Befund nicht bekannt ist, ob eine weiterführende Diagnostik durchgeführt wurde. Möglicherweise erfolgte sie bei einem Teil der Kinder, das Behandlungszentrum hat jedoch das Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik nicht an das Labor zurückgemeldet, andere Kinder wurden vermutlich nie in einem Zentrum vorgestellt (*lost to follow-up*). Das heißt, es ist nicht sichergestellt, dass bei allen betroffenen Kindern die Krankheit trotz eines positiven Screening-Befundes tatsächlich früh erkannt wird und die Kinder mit einer baldigen Prophylaxe bzw. standardisierten Therapie in Schwerpunktzentren betreut werden. Auch wird bislang für die meisten Zielkrankheiten nicht systematisch erfasst, ob Kinder beim Screening auf Grund eines falsch-negativen Befundes übersehen wurden. Hierfür wäre ein unabhängiges Register erforderlich, in das die Daten aller Kinder eingegeben werden, bei denen eine der Zielkrankheiten des Screenings diagnostiziert wird; unabhängig davon, ob die Diagnose auf Grund eines positiven Screening-Befundes oder anhand einer individuellen Indikationsstellung gestellt wurde. Erst ein Zusammenführen der Daten aus dem Screening, die z. B. in einem Trackingzentrum vorliegen, mit den Registerdaten erlaubt eine zuverlässige Berechnung der Sensitivität des Screenings und eine valide Evaluation der Ergebnisqualität. Selbstverständlich müssen bei der Datenerfassung, -speicherung und -zusammenführung alle Datenschutzregelungen zuverlässig eingehalten werden. Ein solches Register wird von der Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 2018) und sollte an einer unabhängigen Einrichtung angesiedelt sein (Deutscher Ethikrat 2018).

In Studien wird derzeit ein Neugeborenen-Screening auf weitere Zielkrankheiten geprüft, darunter auch ein molekulargenetisches Screening auf zwei rezessive Erkrankungen (Cystinose und Spinale Muskelatrophie)<sup>25</sup>. Das bedeutet, dass sich die GEKO in Zukunft auch mit dem Umgang der Informationen über den Heterozygoten-Status, welcher im Rahmen des Screenings möglicherweise erhoben wird, auseinandersetzen muss. Die Beratungen über ein Screening auf Spinale Muskelatrophie wurden Ende 2018 vom G-BA aufgenommen.<sup>26</sup>

Ein weiteres Problem besteht darin, dass in den Regelungen zum Neugeborenen-Screening (hier: Kinder-Richtlinie) keine Kriterien für Zentren genannt werden, die die Konfirmationsdiagnostik kompetent durchführen können. So heißt es in der Kinder-Richtlinie

---

<sup>25</sup> Bayerisches Ärzteblatt 3/2018: [http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2018/03/einzelpdf/BAB\\_3\\_107.pdf](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2018/03/einzelpdf/BAB_3_107.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>26</sup> Beschluss des G-BA vom 22.11.2018 über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3585/2018-11-22\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3585/2018-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

lediglich, die Labore sollen die Adressen der „auf Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen“ dem Einsender (verantwortliche ärztliche Person) mitteilen. Die GEKO empfiehlt, in Analogie zum Screening auch für die Bestätigungsdiagnostik eine standardisierte Vorgehensweise und qualitativen Voraussetzungen für spezialisierte Zentren festzulegen und diese in die Richtlinie zum Neugeborenen-Screening aufzunehmen.

## **6. Praktische Umsetzung des § 12 GenDG: Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen**

Aufgrund zahlreicher Anfragen hat sich die GEKO wiederholt mit der Frage befasst, welche medizinischen Unterlagen als Ergebnisse genetischer Untersuchungen bzw. Analysen anzusehen sind mit der Folge, dass diese gemäß § 12 GenDG nach Ablauf der gesetzlich vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren unverzüglich zu vernichten sind. Abweichend von den sonst üblichen Bestimmungen in der Medizin, die in aller Regel nur Aufbewahrungspflichten definieren, legt das GenDG in § 12 eine Vernichtungspflicht nach 10 Jahren fest. Eine dezidierte Begründung für die Einführung dieser Vernichtungspflicht findet sich in der Begründung zum Gesetzentwurf<sup>27</sup> nicht.

Aus den Legaldefinitionen des § 3 GenDG und den §§ 8, 12 und 13 GenDG lässt sich ableiten, dass die Vernichtungspflicht lediglich die *Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen* betrifft, nicht jedoch die im Rahmen einer genetischen Untersuchung oder Analyse erhobenen *genetischen Daten*. Die Vernichtungspflicht betrifft des Weiteren nur die Ergebnisse zur untersuchten Person in den Unterlagen der verantwortlichen ärztlichen Person und ggf. der von ihr beauftragten Personen und Einrichtungen und gilt nicht für Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen in den Unterlagen zu Verwandten von Betroffenen.

Die Vernichtungspflicht auf Wunsch der untersuchten Person gemäß § 12 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 GenDG gilt nur bis zur Ergebnismitteilung. Nach Kenntnisnahme der Ergebnisse ist die Vernichtung der Ergebnisse erst nach Ablauf der gesetzlich vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist zulässig, selbst wenn die Betroffenen dies früher wünschen.

Durch die Vernichtungspflicht können relevante Informationen für die Gesundheit und Lebensplanung der Betroffenen und deren Angehörige unwiederbringbar verloren gehen. Der Gesetzgeber hat durch Ausnahmen von der Vernichtungspflicht versucht, den Interessenkonflikt zwischen dem Schutz der sehr persönlichen genetischen Daten vor unkontrollierter Verbreitung, Kenntnisnahme und potentielltem Missbrauch einerseits und

---

<sup>27</sup> Bundestags-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008:  
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019

deren besonderer, auch langfristiger gesundheitlicher Bedeutung und Nutzbarkeit zum Wohl der Betroffenen und deren Angehöriger andererseits aufzulösen.

So muss die Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen zum einen von der verantwortlichen ärztlichen Person entsprechend zeitlich ausgesetzt werden, wenn die untersuchte Person eine längere Aufbewahrungsfrist schriftlich verlangt hat. Die verantwortliche ärztliche Person muss dann ggf. von ihr gemäß § 7 Abs. 2 GenDG beauftragte Personen und Einrichtungen von der Verlängerung der Aufbewahrungsfrist unterrichten. Diese haben dann die Ergebnisse in ihren Unterlagen ebenfalls entsprechend länger aufzubewahren.

Zum anderen kann die Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen von der verantwortlichen ärztlichen Person ohne schriftliche Zustimmung der Betroffenen ausgesetzt werden, wenn Grund zu der Annahme besteht, dass durch eine Vernichtung schutzwürdige Interessen der untersuchten Person beeinträchtigt würden. In diesem Fall hat die verantwortliche ärztliche Person ggf. die von ihr gemäß § 7 Abs. 2 GenDG beauftragten Personen und Einrichtungen von der Sperrung der Ergebnisse zu unterrichten. Diese haben dann die Vernichtung der Ergebnisse in ihren Unterlagen ebenfalls auszusetzen.

Es bleiben jedoch einige Fragen offen, welche die GEKO auch nach umfänglichen Diskussionen nicht abschließend klären konnte. Folgende Punkte bedürfen der Klärung:

### **6.1. Was sind Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen?**

Als ein wesentliches Problem bei der Umsetzung der Vernichtungspflichten gemäß § 12 GenDG stellt sich das Verständnis der Abgrenzung zwischen der Definition genetischer Daten einerseits und Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen andererseits heraus. Während es für genetische Daten in § 3 Nr. 11 GenDG eine Legaldefinition gibt<sup>28</sup>, handelt es sich bei Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen um einen unbestimmten Rechtsbegriff, dessen inhaltliche Ausgestaltung sich selbst unter Fachexperten als ausgesprochen heterogen darstellt. In Abgrenzung zur Legaldefinition genetischer Daten dürften die Ergebnisse genetischer Analysen zumindest eine technische Validierung oder Auswertung der genetischen Daten implizieren, während für die Ergebnisse übergeordneter genetischer Untersuchungen eine abschließende Bewertung vorausgesetzt

---

<sup>28</sup> „sind ... die durch eine genetische Untersuchung oder die im Rahmen einer genetischen Untersuchung durchgeführte genetische Analyse gewonnenen Daten über genetische Eigenschaften“

werden darf.<sup>29</sup> Diese Unterscheidung lässt sich auch aus der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Bundesärztekammer 2014) ableiten, die diesbezüglich zwischen Berichten<sup>30</sup> und Befunden<sup>31</sup> differenziert.

Ergebnisse genetischer Untersuchungen fallen bei der verantwortlichen ärztlichen Person an und bestehen aus dem Ergebnis der genetischen Analyse einschließlich deren Beurteilung unter Berücksichtigung des individuellen Kontextes und Einbeziehung des klinischen Bildes, der Anamnese usw. Faktisch entsprechen die Ergebnisse genetischer Untersuchungen somit dem Inhalt ärztlicher Befunde und Briefe über genetische Beratungen. Ergebnisse genetischer Analysen fallen typischerweise bei der von der verantwortlichen ärztlichen Person nach § 7 Abs. 2 GenDG beauftragten Person oder Einrichtung an und bestehen im Nachweis des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens der untersuchten genetischen Eigenschaft.

Nach § 12 GenDG müssen die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen zehn Jahre in den Untersuchungsunterlagen über die betroffene Person aufbewahrt werden. Im Fall der Next-Generation Sequenzierung (NGS) stellt sich demnach der verantwortlichen ärztlichen Person bzw. der mit der Analyse beauftragten Person oder Einrichtung die Frage, welche Daten einer NGS über diesen Zeitraum vorgehalten werden müssen. Es wird im Lauf der genetischen Untersuchung mittels NGS eine große Datenmenge erzeugt, z. B.: (1) Sequenzierrohdaten im BCL-Format, (2) Reads im FASTQ-Format, (3) Alignment im BAM-Format, (4) Qualitätsmessungen in verschiedenen Formaten, (5) detektierte Varianten im VCF-Format, (6) Variantenpriorisierung/-auswertung in verschiedenen Formaten sowie (7) der Befundbericht im pdf/doc-Format. Welche dieser genetischen Informationen gelten als Ergebnisse genetischer Untersuchungen im Sinne des GenDG und müssen für 10 Jahre archiviert werden, um den Forderungen des Gendiagnostikgesetzes nachzukommen?

Die GEKO kam in ihrer Debatte der Frage mehrheitlich zu der Auffassung, dass viel dafür spricht, dass sowohl die Variantenpriorisierung/-auswertung in verschiedenen Formaten (6) als auch der Befund im pdf/doc-Format (7) als Ergebnis im Sinne des GenDG anzusehen ist, weil hier eine Beurteilung der Daten vorliegt. Keine einhellige Meinung lag bezüglich (5) also der detektierten Varianten im VCF-Format vor. Da diese für eine erneute Beurteilung der

---

<sup>29</sup> § 3 Nr. 1 GenDG: „Im Sinne dieses Gesetzes ist genetische Untersuchung eine ... a) genetische Analyse ... oder b) vorgeburtliche Risikoabklärung einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse.“

<sup>30</sup> *Bericht* meint die zusammenfassende Darstellung von Untersuchungsergebnissen: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014, Seite A 1584.

<sup>31</sup> *Befunde* sind ärztlich bewertete Untersuchungsergebnisse: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014, Seite A 1583.

klinischen Relevanz genetischer Varianten nutzbar seien, könne jedoch eine Aufbewahrung durchaus sinnvoll erscheinen. Ungeachtet der obigen Ausführungen können allerdings auch andere Aufbewahrungsfristen und Voraussetzungen aufgrund medizinrechtlicher Anforderungen gelten.

Da sich die Vernichtungspflicht auf die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen beschränkt und ausdrücklich nicht die genetischen Daten einschließt, würde die Umsetzung der Vernichtungspflicht dazu führen, dass die genetischen Daten erhalten bleiben, deren interpretierende und relativierende Bewertung hingegen vernichtet wird. Eine spätere Verwendung der noch vorhandenen genetischen Daten wäre zwar möglich und lege artis, könnte jedoch durch den Verlust der bereits vernichteten Bewertung zu Fehlinterpretationen führen. Dies kann nicht im Sinne des Gesetzes sein.

## **6.2. Wie umfassend soll die Vernichtungspflicht technisch umgesetzt werden?**

In den Dokumentationssystemen vieler Kliniken und Praxen ist die personenbezogene Löschung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen nicht nur personell und logistisch kaum zu bewerkstelligen, sondern technisch vielfach nicht möglich. Üblicherweise wird pro Patient nur eine Akte angelegt, aus der einzelne Informationen – z. B. nach Sicherung auf einem aus Gründen der Dokumentenechtheit unveränderbaren Datenträger – nicht mehr gelöscht werden können. Zudem müssen gemäß Patientenrechtegesetz alle Änderungen in papiernen und elektronischen Patientenakten sichtbar bleiben (§ 630f Abs. 1 Satz 2 f. BGB).

Eine Vernichtung bedeutet das Unkenntlichmachen in einer Weise, dass die gespeicherte Information von Menschen nicht mehr zur Kenntnis genommen werden kann. Die Vernichtung schriftlicher Unterlagen durch Schreddern oder Verbrennen als Datenmüll unter geschützten Bedingungen erfüllt diese Forderung und ist logistisch zwar aufwendig, aber technisch realisierbar. Für die Vernichtung elektronisch gespeicherter Informationen wird üblicherweise durch Löschung der Dateibezeichnung im Dateienkatalog nur der Zugriff verwehrt, kann jedoch bei entsprechendem technischem Aufwand wiederhergestellt werden. Wenn die Vernichtungspflicht durch Löschen ganzer Dateien umsetzbar ist, mag die Löschung der Dateibezeichnung im Dateienkatalog ausreichend, wenn auch nicht absolut sicher sein. Hingegen wäre die Löschung einzelner Datenfelder innerhalb einer Datei, eines Datensatzes oder einer Datenbank in einem medizinischen Informationssystem nicht nur unpraktikabel, sondern auch (datenschutz-)rechtlich unkorrekt; denn anstelle der zu löschenden Daten werden Leerdaten eingefügt, was faktisch einer Aktualisierung entspräche.

### **6.3. Was sind schutzwürdige Interessen der Betroffenen?**

Um ein schutzwürdiges Interesse anzunehmen, müssen die Ergebnisse einer genetischen Untersuchung oder Analyse eine medizinische Relevanz besitzen, d.h. es ist eine fachliche medizinische Bewertung erforderlich, um von der Schutzbedürftigkeit ausgehen zu können. Diese Voraussetzung erfüllen positive Ergebnisse im Sinne des Nachweises einer klinisch-relevanten genetischen Eigenschaft (z. B. Nachweis einer Mutation oder eines relevanten Polymorphismus). Aber auch negative Ergebnisse (z. B. Ausschluss einer Mutation oder eines relevanten Polymorphismus) können von schutzwürdigem Interesse sein. Eine objektive Schutzwürdigkeit ist unabhängig vom Ergebnis auch anzunehmen, wenn bei auffälliger Familienanamnese diagnostische genetische Untersuchungen bei Betroffenen (sog. Indexfall) durchgeführt wurden.

Die Aussetzung der Vernichtungspflicht in § 12 GenDG kann sowohl die betroffene Person durch eine schriftliche Einwilligung als auch die verantwortliche ärztliche Person veranlassen, letztere, wenn sie schutzwürdige Interessen der Betroffenen beeinträchtigt sieht. Fraglich ist, ob eine Aussetzung der Vernichtungspflicht durch die verantwortliche ärztliche Person mit dem vom Gesetzgeber intendierten Schutz der informationellen Selbstbestimmung vereinbar ist, wenn die Betroffenen zuvor über die Möglichkeit der Ausnahmeregelungen des § 12 GenDG aufgeklärt wurden und bewusst keinen Gebrauch davon gemacht haben. Andererseits kann eine Einwilligung nie allumfassend sein, weil diese mit dem zu einer bestimmten Zeit vorhandenen Kenntnisstand gegeben wurde. Im Gegensatz dazu entwickelt sich der Kenntnisstand der verantwortlichen ärztlichen Person weiter und kann somit die Schutzwürdigkeit der Interessen Betroffener den veränderten Umständen anpassen.

### **6.4. Umsetzung und Finanzierung der Vernichtungspflicht**

In der Gesetzesbegründung fehlt eine Abschätzung der Kosten für die in § 12 GenDG geregelte Vernichtungspflicht. Diese mag in rein humangenetisch tätigen Einrichtungen, die die Patientinnen und Patienten nicht selbst betreuen, überschaubar sein. In anderen ambulanten Einrichtungen oder Krankenhäusern entsteht ein erheblicher Aufwand, Akten mit genetischen Untersuchungsergebnissen, die im Lauf der Behandlung entstanden sind, zu identifizieren und diese Ergebnisse dann selektiv aus den Akten zu vernichten.

Neben diesen offenen Fragen gibt es einige Punkte, die den Sinn der Vernichtungspflicht nach Ablauf der 10-jährigen Aufbewahrungspflicht im § 12 GenDG grundsätzlich in Frage stellen.

1. In § 12 GenDG ist nicht geregelt, wann die 10-Jahresfrist beginnt. Üblicherweise beginnt in der Medizin die Aufbewahrungsfrist nach Abschluss der Behandlung. Dies

kann bei genetischen Erkrankungen, insbesondere bei schwerwiegenden Erkrankungen, u.U. erst mit dem Tod der Patientin oder des Patienten der Fall sein.

2. Genetische Untersuchungsergebnisse finden in vielen Fällen Eingang in einen größeren Kontext und werden darin – mit dem Einverständnis der Patientinnen und Patienten – den betreuenden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilt. Sie begründen in vielen Fällen auch weitere medizinische Vorgehensweisen. Diese Mitteilungen an andere Ärztinnen und Ärzte werden von der Vernichtungspflicht nicht erfasst. Die Pflicht zur Vernichtung der Analyseergebnisse kann dazu führen, dass nicht mehr nachvollziehbar ist, wie ein Befund bzw. eine Diagnose, die sich in einem Arztbrief befindet, zustande gekommen ist, und kann weitere in diesem Zusammenhang getroffene Maßnahmen unverständlich machen.
3. Da genetische Befunde in der Regel für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten lebenslang von Bedeutung sind, kann nahezu regelhaft eine Begründung gefunden werden, warum die Vernichtung der Untersuchungs- und Analyseergebnisse „schutzwürdige Interessen“ der Person beeinträchtigt. Dies gilt umso mehr, je schwerwiegender der jeweilige Befund ist. Insofern ist davon auszugehen, dass die Vernichtungspflicht in der Praxis nicht greift und die vom Gesetzgeber vorgesehene Ausnahme die Regel werden wird.
4. Bei genetischen Varianten von unklarer klinischer Bedeutung muss immer von einem schutzwürdigen Interesse ausgegangen werden, bis deren Bedeutung geklärt ist. Da sich jedoch auch die Bewertung einer bisher als sicher pathogen oder sicher benigne eingeschätzten genetischen Variante ändern kann, die Bewertung einer genetischen Eigenschaft also ein dynamischer Prozess ist, der niemals als endgültig abgeschlossen betrachtet werden kann und darf, steht die Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen dem Zweck des Gesetzes entgegen; denn eine Neubewertung der Bedeutung genetischer Eigenschaften ist nicht möglich, wenn diese Ergebnisse bereits vernichtet wurden.

**Resümee**

Insgesamt ist nicht ausreichend begründbar, wieso die Aufbewahrung genetischer Befunde anderen Regeln unterworfen werden muss als die aller anderen medizinischen Befunde. Die einzige Situation, in der dies gegeben erscheint, ist die Vernichtung von Untersuchungsergebnissen, die die Patientin oder der Patient nicht mitgeteilt bekommen möchte. Somit liegt es nahe, den § 12 GenDG auf die Vernichtung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen zu beschränken, deren Mitteilung von den Betroffenen gemäß § 8 GenDG nicht gewünscht wird. Alle anderen Fälle sollten sinnvollerweise nach den für andere medizinische Daten geltenden Vorschriften geregelt werden.

### **III. Bewertung der Entwicklungen in der genetischen Diagnostik (§ 23 Abs. 4 GenDG)**

Entsprechend des gesetzlichen Auftrags nach § 23 Abs. 4 GenDG bewertet die GEKO regelmäßig wichtige Entwicklungen der Wissenschaft und Technik zur Feststellung genetischer Eigenschaften, die (potentiell) unter den Regulationsbereich des GenDG fallen. Darüber hinaus soll die GEKO die Anforderungen und Implikationen der gesetzlichen Vorgaben im Hinblick auf die neuen Entwicklungen konkretisieren. Im Rahmen ihrer Aufgaben nimmt die GEKO ihre Verantwortung wahr, den Gesetzgeber und die Bürger über diese Entwicklungen der genetischen Diagnostik auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik zu informieren und auf deren potentielle Implikationen in medizinischer, gesellschaftlicher, sozialer und ethischer Hinsicht hinzuweisen.

#### **1. Bewertung der Entwicklung der genetischen Diagnostik zu noch nicht etablierten oder nicht-medizinischen Zwecken**

Die Entwicklung und immer breitere Verfügbarkeit von Hochdurchsatztechnologien im Bereich der Genomik, Transkriptomik, Epigenomik, Proteomik und Metabolomik hat in den letzten Jahren einen enormen Wissenszugewinn ermöglicht. Während mit Next-Generation Sequenzierung, SNP-Analysen etc. die DNA-Struktur als genetische Basis für die unterschiedliche Responsivität auf externe Stimuli analysiert wird (Genomik), erlauben die letzteren Verfahren die Erfassung dynamischer Prozesse, die durch entsprechende Stimuli positiv oder negativ im Hinblick auf die Gesundheit, das Risiko des Auftretens bestimmter Erkrankungen oder anderer Gesundheitsrisiken beeinflusst werden können (American College of Medical Genetics 2015b, Fuchs, B-AS 2016).

So können über die Analyse des Epigenoms modifizierbare Genfunktionen, über das Transkriptom unterschiedliche Genexpressions-Profile und durch das Metabolom individuelle Stoffwechselprozesse erfasst werden. Mit den funktionellen genetischen Untersuchungsverfahren wird eine Vorhersage der Responsivität gegenüber Stimuli (wie z. B. Hormonen, Medikamenten, Sauerstoffspannung, die die Expression bestimmter Gene regulieren können, physiologischen Prozessen, der Umwelt oder der Ernährung) angestrebt. Mittels immer besserer IT-gesteuerter Auswertungsmöglichkeiten können Erkenntnisse über die Beeinflussung der Genexpression und deren Regulation bis hin zur Stoffwechselebene vernetzt werden (Stelzer, G 2016). Dabei ist insbesondere die Wechselwirkung der genetischen Faktoren mit der epigenetischen Plastizität, die durch Umweltfaktoren, psychischen Stress oder Ernährung beeinflusst wird, und deren Auswirkung auf die Erhaltung der Gesundheit und auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Erkrankungen ein intensiv bearbeitetes Forschungsfeld.

Diese Untersuchungen haben nicht allein zum Ziel, unveränderbare genetische Eigenschaften als Grundlage von Erkrankungen festzustellen, sondern richten sich vielmehr auf die Identifikation dynamischer epigenetischer oder transkriptioneller Prozesse durch potentiell modifizierbare Faktoren, die die Gesundheit erhalten, das Risiko von Verletzungen reduzieren oder Hinweise auf besondere Leistungsfähigkeit geben sollen. Dabei werden auch nicht genbasierte Screenings wie z. B. die Massenspektrometrie im Proteinprofiling (Proteomik) oder das Stoffwechsel-Profiling (Metabolomik) eingesetzt. Nach der Definition einer genetischen Analyse entsprechend § 3 Nr. 2 GenDG können diese abhängig vom Zweck und unabhängig von der Art des eingesetzten Verfahrens unter die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes fallen, sofern sie auf genetische Eigenschaften nach § 3 Nr. 4 GenDG gerichtet sind.

Diese genetischen Untersuchungen werden teilweise auch außerhalb des medizinischen Umfelds angeboten (Direct-to-consumer(DTC)-Gentests). Mehr als 40 Firmen weltweit bieten ein umfassendes "genetisches Profiling" an, das in der Regel in der Form von Screenings erfolgt, teilweise auch bereits mit epigenetischen Verfahren auf der Ebene einzelner Individuen. Derzeit sind die Erstellung genetischer Profile von Leistungssportlerinnen und Leistungssportlern bzw. die Charakterisierung der Eignung von Sportlern für den Leistungssport sowie epigenetische Profile aus den Bereichen der Nutrigenetik und der Foodomik besonders häufig. Daneben existieren diverse Lifestyle-Produkte, die versprechen, auf genetischer Basis die Lebenserwartung, die Gedächtnisfähigkeit im Alter, die Ausdauerbereitschaft oder auch das Sozialverhalten vorherzusagen. Sie finden in der Regel außerhalb des medizinischen Umfelds ohne die im GenDG für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken explizit geregelte ärztliche Aufklärung vor und genetische Beratung nach der genetischen Untersuchung statt. Die Zielgruppe der entsprechenden DTC-Gentestangebote sind sowohl gesunde Individuen als auch Patientinnen und Patienten (Zeiger, C 2017). Der prädiktive Nutzen bleibt vielfach zweifelhaft, weil kein einfacher Zusammenhang zwischen Testergebnissen und tatsächlicher Ausprägung der entsprechenden Eigenschaft oder des vermeintlichen Risikos besteht.

### **1.1. Genetische Untersuchungen zur Prädiktion von Leistungsfähigkeit und Verletzungsprofilen im Sport**

Genetische Screenings bei Hochleistungssportlerinnen und Hochleistungssportlern zur Gestaltung personalisierter Trainingseinheiten werden in verschiedenen Ländern und Sportorganisationen im Leistungssport bereits eingesetzt. Bei diesen genetischen Untersuchungen geht es nicht darum, das Risiko bei Spitzensportlern für seltene genetische Prädispositionen für schwere Erkrankungen zu erfassen. Hier wird vielmehr die genetische Prädisposition z. B. für angeborene Reizleitungsstörungen vor Aufnahme von intensiven Trainingseinheiten untersucht, um das Risiko für einen plötzlichen Herztod unter Belastung

auszuschließen. Es werden zudem Genvarianten, Polymorphismen oder Genprodukte, z. B. der Sauerstoffregulation, von antioxidativen Markern, des Immunsystems oder der Infektionskontrolle analysiert, die in wissenschaftlichen Studien als durch sportliche Aktivität regulierbar nachgewiesen wurden (vgl. Studien zur Genregulation bei Triathleten, Marathon etc.) oder z. B. des Kollagenstoffwechsels, die für die Stabilität von Muskeln, Gelenken und Sehnen/Bindegewebe impliziert wurden. Diverse neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der Korrelation bestimmter (epi)genetischer Konstellationen des Kollagens mit hoher Leistungskapazität für bestimmte Sportarten oder der Suszeptibilität für Muskelschäden (Gibbon, A 2018, Pabalan, N 2018, Sivertsen, EA 2019). Ob, und wenn ja welche konkrete Beziehung zwischen der Aktivierung dieser Gene durch Sport und der konkreten Ausprägung von Wahrscheinlichkeit für Bänderrisse, Muskelfaserrisse oder Frakturen besteht, ist derzeit nicht bekannt.

Die Europäische Fußballunion (UEFA) erfasst seit 15 Jahren detailliert alle Sportverletzungen der Spieler in 120 Fußballclubs aus 22 Ländern, die bereits teilweise mit genetischen Daten der Sportler korreliert sind, um Erfahrungen zur Vorhersage des individuellen Verletzungsrisikos zu machen.<sup>32</sup> Ziel ist es, in Zukunft auf diesen Grundlagen maßgeschneiderte Trainingspläne zu erstellen, um die Verletzungsgefahr zu reduzieren. In diesem Zusammenhang sind die kürzlich von den Spielern abgelehnten Ansinnen der englischen Rugby Football Union (RFU), des RugbyGene Projects (Heffernan, SM 2015) und der US-amerikanischen National Football League (NFL), ein genetisches Screening aller Profi-Fußballspieler durchzuführen, um die genetischen Profile zu erfassen und mit den entsprechenden Sportverletzungen auch zur Prävention künftiger Verletzungen zu korrelieren, von öffentlichem Interesse. Wenn auch das primäre Ziel die Verhinderung der Sportverletzungen durch individuelle Trainingsprogramme sein soll, bestehen Bedenken, dass durch genetische Profile bei Leistungssportlern auch Karrierenachteile entstehen könnten.

Mit dem „anbrechenden Zeitalter des Genetic Profiling für Sportverletzungen“ (Jiménez, F 2016) wird neben dem Spitzensport zunehmend auch der Breitensport sowohl im anaeroben Ausdauerbereich (CXWORX, Gewichtheben etc.) als auch bei den aeroben intermittierenden Belastungen (Handball, Fußball, Basketball etc.) und beim Intervalltraining Zielgruppe für ein genetisches Profiling im Hinblick auf die Risikoabschätzung für Frakturen, Bänderrisse oder Muskelverletzungen (Vecchio, M 2017).

---

<sup>32</sup> UEFA-Verletzungsstudie für Eliteklubs: [https://de.uefa.com/insideuefa/protecting-the-game/medical/injury-study/index.html\\_open\\_access](https://de.uefa.com/insideuefa/protecting-the-game/medical/injury-study/index.html_open_access), zugegriffen am 29.03.2019

Aus den Ergebnissen der Gentests sollen sich teils konkrete Handlungsoptionen betreffend der Zusammensetzung der optimalen Ernährung für den jeweiligen Sport, Empfehlungen für sehnen- und gelenkschonende Sportarten bei entsprechenden Risikoprofilen bzw. für ein individualisiertes intensiviertes Aufwärmtraining und ausgiebigeres Posttrainings-Stretching-Programm ergeben (Maqueda, M 2017). Inwieweit mit dem Nachweis bestimmter, beispielsweise durch Umweltfaktoren, Ernährung oder auch physische Aktivität regulierter Gene tatsächlich eine konkrete Vorhersage für bestimmte Verletzungsarten oder auch ein bestimmtes Risiko, überhaupt Verletzungen zu erleiden, erbracht werden kann, ist gegenwärtig nicht evidenzbasiert wissenschaftlich belegt.

## **1.2. Genetische Untersuchungen zur Risikomodulation Ernährungs- und Lebensstil-assoziiierter Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen**

Mittels genomweiter Assoziationsstudien wurden und werden genetische Varianten identifiziert, die diverse Gene betreffen, die den Energiestoffwechsel sowie Alterungsprozesse und Lebensstil-assoziierte Erkrankungen wie Diabetes und Adipositas beeinflussen.

Der Bereich Nutrigenomik befasst sich mit der Identifikation von genetischen Varianten, die die Aufnahme und die Verstoffwechslung bestimmter Nährstoffe und Lebensmittel beeinflussen und eine mögliche Prädiktion der individuellen Variabilität auf diätetische Interventionen vorhersagen. Als Teil dieser Arbeiten fokussiert der Bereich Metabolomik auf metabolischen Fingerabdrücken nach Aufnahme von Lebensmitteln und Nährstoffen, um so Stoffwechselwege zu identifizieren, die potentiell durch Ernährung beeinflussbar sind.

Nutri-Epigenomische Studien zielen darauf, die lebenslange Remodellierung des Epigenoms durch metabolische, ernährungsbedingte und umweltbedingte Faktoren zu charakterisieren, um Möglichkeiten der Kardioprotektion, Chemoprävention und Anti-Inflammation zur Erhaltung der Gesundheit und Prävention von Erkrankungen zu nutzen. Dabei spielt auch die Identifikation des Zeitpunkts der optimalen maximalen Effektivität der unterschiedlichen diätetischen Exposition aufgrund der Plastizität des Epigenoms in der gegenwärtigen Forschung eine besondere Rolle. Die meisten bisher identifizierten Varianten sind allerdings mit nur sehr geringen Veränderungen des Risikos z. B. für kardiovaskuläre oder entzündliche Erkrankungen assoziiert.

### **1.2.1. Epigenomik und Erkrankungen des Alters**

Mit einer zunehmend alternden Bevölkerung nehmen typische altersassoziierte Erkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, das Metabolische Syndrom, Diabetes, maligne Tumoren und Demenz immer mehr zu (Gatta, G 2017). Neben genetischer Prädisposition spielen die Ernährung, die körperliche und geistige Aktivität und die soziale Einbindung eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Ausprägung, aber auch für die

Prävention dieser Alters-assoziierten Erkrankungen. Diese beeinflussen auch die ausgeprägten Unterschiede des biologischen im Vergleich zum chronologischen Alter. Zu den hierbei relevanten Faktoren gehören z. B. in Pflanzen enthaltene Phytochemikalien, die über die Reduktion inflammatorischer Signale und oxidativen Stress Stoffwechselwege regulieren (Soldati, L 2018). Daher sind Ernährungsinterventionen für eine gesunde Alterung ein Hauptthema der epigenomischen Forschung.

### **1.2.2. Nutrigenomik und Nutraceuticals**

Am Beispiel der weltweit zunehmenden Problematik übergewichtiger bis extrem übergewichtiger Kinder und Erwachsener wird mit den o.g. Verfahren versucht, den wechselseitigen Einfluss der genetischen Suszeptibilität, der Umwelt und des Lebensstils auf das Übergewicht selbst, die Dysfunktion der Adipozyten und das Risiko der Entwicklung von Folgeerkrankungen des kardiovaskulären Systems, des Metabolischen Syndroms, des Typ-2-Diabetes und bestimmter maligner Erkrankungen zu charakterisieren (Vandanmagsar, B 2011). Hierbei wurden u.a. Studien zu antiadipogenen bioaktiven Substanzen aus Lebensmitteln, wie z. B. n-3-polyungesättigte Fettsäuren (PUFA) aus Fisch, Östrogenanaloga, z. B. 4,5,7-Trihydroxyisoflavon aus Sojabohnen, analysiert, ohne dass bisher konkrete Empfehlungen daraus abgeleitet werden können (Valli, V 2018).

Von besonderer Bedeutung war in epigenomweiten Studien der Nachweis, dass beispielsweise Ernährung und Umweltfaktoren, wie z. B. Stress, bleibende transgenerationale epigenetische Veränderungen auslösen können. Dabei sind die kritischen Lebensphasen von besonderer Bedeutung: präkonzeptionell, während der Schwangerschaft, Laktation sowie frühe Kindheit. So können Imbalancen der Ernährung oder metabolische Störungen während der Schwangerschaft persistente Auswirkungen auf die epigenetischen Eigenschaften des Neugeborenen haben, die auch an die nächste Generation weitergegeben werden (vel Szic, KS 2015).

Für eine potentielle medizinische Anwendung von zentraler Relevanz sind dabei die Arbeiten, die sich mit der Reversibilität nachteiliger epigenetischer Veränderungen und deren Beeinflussung durch Medikamente oder Änderungen des Lebensstils sowie durch spezifische Diäten beschäftigen (Capozzi, F 2013, Braconi, D 2018). In Analogie zu der unterschiedlichen Metabolisierung von Medikamenten, konnten auch für Lebensmittel und Nährstoffe sogenannte "schlechte, intermediäre und gute Absorbierer und Metabolisierer" nachgewiesen werden. Dabei spielen auch ähnliche, bereits in pharmakogenetischen Medikamentenstudien charakterisierte detoxifizierende Enzyme und Transporter, wie z. B. die Glutathion-S-Transferasen, eine wesentliche Rolle in der Bioverfügbarkeit pflanzlicher bioaktiver Substanzen wie der Isothiocyanate, die in diversen Cruciferae wie etwa Blumenkohl und Rosenkohl vorhanden sind. Diese pharmakogenetischen Eigenschaften

allein sind aber nicht ausreichend, um die ausgesprochen breite interindividuelle Variabilität zu erklären. In den letzten Jahren kamen zunehmend Belege für die Bedeutung epigenetischer Veränderungen von Schlüsselgenen der Absorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion von Medikamenten (ADME) hinzu, die ebenfalls für die individuellen Variationen der Nährstoff-Reaktivität verantwortlich sind. Diese Erkenntnisse stützen ein personalisiertes Ernährungskonzept, weil möglicherweise bestimmte Subgruppen von Personen mehr vom Verzehr bestimmter Lebensmittel und ihrer Bioaktiva profitieren als andere (Wang, DD 2018).

### **1.2.3. Foodomik und Adipositas**

Hochdurchsatzverfahren zur Analyse genetischer und epigenetischer Veränderungen werden zunehmend auch eingesetzt, um die mögliche Bedeutung personalisierter Ernährung und Nährstoffe auf die Gesunderhaltung und die Prävention chronischer Erkrankungen zu analysieren. Neuere Konzepte zielen auf maßgeschneiderte diätetische Interventionen oder Empfehlungen, die auf der Basis des genetischen Hintergrunds eines Individuums außerdem metabolische Profile und Umwelteinflüsse einbeziehen (Feichtinger, J 2016). Diese als Foodomik bezeichneten Arbeiten integrieren neueste analytische Plattformen und Datenverarbeitungssysteme, die auf schnellen Massendurchsatzverfahren beruhen und zum Ziel haben, den Einfluss von Ernährung auf die Gesundheit, auf die Prävention von Erkrankungen sowie auch auf das Wohlbefinden allgemein, zu analysieren (Franzosa, EA 2015, Putignani, L 2016).

Mit breit angelegten Screenings werden auch Untersuchungen seitens der Lebensmittelindustrie durchgeführt, die die komplexe Verbindung zwischen Lebensmitteln, Ernährung einschließlich sogenannter "functional foods" oder "Nutriceuticals"<sup>33</sup> auf die Gesundheit analysieren sollen, um mit diesen Informationen individuell angepasste Empfehlungen für personalisierte Ernährungsansätze zur Förderung der Gesundheit oder sogar der ergänzenden Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

In einem europaweiten Forschungsprojekt "Food4me" wurde die Akzeptanz von auf Gentests basierenden personalisierten Ernährungsempfehlungen in 12 Ländern Europas analysiert (Gibney, M 2015). Dabei wurden 1500 Teilnehmer über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Es wurde zwar deutlich, dass die Akzeptanz und die konkrete Umsetzung von Ernährungsempfehlungen weitaus größer sind, wenn diese individuell angepasst erfolgen.

---

<sup>33</sup> Für die Begriffe "functional foods" oder "Nutriceuticals" existieren keine einheitlichen Definitionen, insbesondere bestehen keine spezifischen gesetzlichen Vorgaben zur Qualitätssicherung im Deutschen Lebens- und Futtermittelgesetz (LFGB) oder den Europäischen Richtlinien und Verordnungen im Rahmen der Lebensmittelsicherheit EFSA. Der Begriff impliziert Lebensmittel mit über den Nährwert hinausgehendem gesundheitlichem Nutzen, die teilweise durch Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen oder langkettigen Fettsäuren hergestellt werden.

Allerdings ergab die Kenntnis der genetischen Information keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer persönlichen Beratung mit Lebensstil- und Ernährungsanamnese.

### **1.3. Lifestyle Diagnostik**

Weltweit immer mehr Firmen bieten genetische Tests als Basis zur Optimierung der Persönlichkeit, zur Wahl des perfekten Partners über genetisches „Partner Matching“ in der Partnersuche (z. B. GenePartner), der perfekten Sportart, zur Optimierung von Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten (z. B. IBDNA, NutriFit, Vygon), als Risikoscreening für Nikotin- und Alkoholsucht an. Dies schließt auch die Erstellung von medizinischen Risikoprofilen für die Entwicklung von Tumoren, von degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen (z. B. Breast Health/ Glaukoma/ Parodontose Sensor) bis hin zur Vorhersage der Lebenserwartung, des Sozialverhaltens und charakterlicher Eigenschaften (z. B. MyDNA) für Individuen über das Internet ein. Auch für Fitnessstudios werden Tests für die Abschätzung der Fitnessbereitschaft und Adhärenz der Mitglieder z. B. zur Steuerung der Diät-Programme angeboten (z. B. ProgenomFitness).

Ein Teil der in deutschsprachigen Ländern ansässigen Unternehmen weist dabei zwar auch explizit auf das in Deutschland geltende Gendiagnostikgesetz hin und stellt teilweise auch Hinweise und Formulare für die durchzuführende ärztliche Aufklärung zum Herunterladen bereit. Dies ist allerdings bei der Mehrzahl der weltweit operierenden Unternehmen nicht der Fall. Dies stünde, wenn genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken angeboten werden, im Widerspruch zu der durchzuführenden Aufklärung nach GenDG (siehe auch die Richtlinie der GEKO (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2017)). Obgleich viele Tests in der Regel nicht explizit auf die Identifikation von genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielen, ist es nicht selten möglich, aus diesen Ergebnissen Kenntnisse zu tumorassoziierten Genen oder auch Informationen zur genetischen Abstammung abzuleiten. Dies steht, im Zusammenhang mit der Abstammung, möglicherweise im Gegensatz zu den Regelungen des GenDG und der Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012a).

Eine besondere Problematik der DTC-Tests liegt auch darin, dass diese nicht den Qualitätsstandards der RiLi-BÄK und den Anforderungen an die Qualitätssicherung entsprechend GenDG unterliegen (siehe auch Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2013b)). Dies bedeutet, dass im Gegensatz zu den genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken die

genetischen DTC-Tests ohne entsprechende externe und interne Qualitätsstandards durchgeführt werden können.

#### **1.4. Änderung der Vorgaben für die Reakkreditierung für Labore, die genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung durchführen**

Gemäß § 5 GenDG dürfen „genetische Analysen im Rahmen genetischer Untersuchungen zur Klärung der Abstammung [...] nur von Einrichtungen vorgenommen werden, die eine Akkreditierung für die Durchführung der genetischen Analysen durch eine hierfür allgemein anerkannte Stelle erhalten haben.“ Weiterhin heißt es dort: „Die Akkreditierung ist auf längstens fünf Jahre zu befristen.“ Diese Regelung wurde vor dem Hintergrund der seinerzeit gültigen Vorgaben der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkKS) eingefügt, nach denen Labore, die nach der DIN EN ISO 17025 akkreditiert sind, sich alle 5 Jahre einer Reakkreditierung unterziehen müssen (vgl. Begründung zum Gesetzentwurf)<sup>34</sup>.

Auf Grundlage der neuen Norm DIN EN ISO 17025:2018 können die Labore nunmehr laut Auskunft der DAkKS eine unbefristete Urkunde für alle akkreditierten Verfahren mit Ausnahme der Abstammungsbegutachtung bekommen. Aufgrund der gesetzlichen Vorgabe in § 5 Abs. 1 Satz 4 GenDG ist die Akkreditierung für genetische Analysen zur Klärung der Abstammung auf 5 Jahre zu befristen – danach stünde wieder eine Reakkreditierung an. Das würde für die DAkKS einen erheblichen Verwaltungsaufwand bedeuten. Zudem müssten die Labore auch die erhöhten Kosten für die Reakkreditierung und die zweite Urkunde tragen. Die GEKO hat diesen Sachverhalt in ihrer Sitzung am 29.06.2018 diskutiert. Aufgrund der eindeutigen Vorgabe in § 5 GenDG sieht die GEKO keine Möglichkeit, auf eine Reakkreditierung zu verzichten. Die GEKO regt daher an, § 5 Abs. 1 Satz 4 GenDG ersatzlos zu streichen (vgl. zur nicht zulässigen Befristung von Akkreditierungen Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 19.09.2018, BVerwG 8 C 6.17)<sup>35</sup>.

#### **Resümee**

§ 5 Abs. 1 Satz 4 GenDG (Befristung der Akkreditierung auf 5 Jahre) sollte gestrichen werden.

#### **1.5. Genetische Analysen zur biogeografischen Herkunft und zu genealogischen Zwecken**

Die leichte Verfügbarkeit genetischer Hochdurchsatzanalysen hat bereits seit einigen Jahren vor allem in den USA das Interesse geweckt, Informationen über die eigenen genetischen

<sup>34</sup> Bundestags-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, Seite 24 f.:

<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019

<sup>35</sup> Urteil vom 19.09.2018 - BVerwG 8 C 6.17. Keine Befristung der Akkreditierung nach dem Akkreditierungsstellengesetz: <https://www.bverwg.de/de/190918U8C6.17.0>, zugegriffen am 29.03.2019

Wurzeln, die sog. „biogeografische Herkunft“, zu erlangen (Royal, CD 2010, Hindorff, LA 2018). Die Unterschiede in Bezug auf die biogeografische Herkunft weltweiter Populationen sind das Ergebnis von Mutations- und Selektionseffekten, die dazu geführt haben, dass es charakteristische Merkmale in der DNA gibt, die nur in einer geografischen Region zu finden sind, oder die dort entweder sehr häufig oder sehr selten vorkommen. Leider können die Ergebnisse solcher Analysen, die auf der Untersuchung genomweiter *Single-Nucleotide-Polymorphismen* (SNP) beruhen, leicht zu Missverständnissen in Bezug auf die Aussagekraft und das Selbstverständnis der eigenen Herkunft führen, weil die Online-Anbieter dieser Tests offensichtlich keine ausreichenden Erläuterungen zu den Grenzen des Verfahrens bereitstellen (Stein, R 2018).

Während diese Art der Herkunftsanalyse nur eine prozentuale Aufschlüsselung des eigenen Genoms in Bezug auf die geografische Herkunft liefert, können genomweite SNP-Daten in einem anderen Kontext auch belastbare Hinweise auf ganz konkrete Verwandtschaftsbeziehungen geben. Durch den Vergleich chromosomaler Segmente mit SNP-Kopplungsgruppen kann „identity by descent“ (IBD) mit hohen Wahrscheinlichkeiten noch über viele Generationen nachgewiesen werden, so dass noch Verwandte 4. und 5. Grades gefunden werden können. Ursprünglich wurde dieses Angebot vorwiegend von Genealogen genutzt, die entfernte Verwandte finden wollten, aber auch von Adoptierten, die ihre genetischen Halbgeschwister gesucht haben. Jüngste Untersuchungen aus den USA auf der Grundlage von 1,28 Millionen (öffentlich zugänglichen) Datensätzen von europastämmigen Personen haben gezeigt, dass bei 60% der Recherchen bereits ein Treffer mit einem Cousin 3. Grades oder näher verwandten Personen möglich ist (Erich, Y 2018). Dieses Identifikationspotential hat Anfang 2018 dazu geführt, dass mit Hilfe der öffentlich zugänglichen Datenbank GEDmatch (<https://www.gedmatch.com>) in den USA eine 30 Jahre zurückliegende Mordserie, der sog. „Golden State Killer“ Fall, aufgeklärt werden konnte. Dies hat neben den kriminalistischen jedoch auch erhebliche datenschutzrechtliche Implikationen (Mitchell, M 2018), die hier nicht weiter diskutiert werden können. Da diese Dienstleistungen frei über das Internet verfügbar sind und damit bei Einbeziehung der betroffenen Personen natürlich auch Informationen über die direkte Abstammung im Sinne des § 17 GenDG erlangt werden können, sind sie nicht im Einklang mit den Vorgaben des GenDG und der GEKO-Richtlinien.

## **Resümee**

Genomweite SNP-Analysen, die von Online-Anbietern erlangt werden können, erlauben es, neben Informationen zu den eigenen genetischen Wurzeln im Sinne einer biogeografischen Herkunft auch nahe und entfernte Verwandtschaftsbeziehungen zu erkennen. Bei Nutzung vorhandener öffentlich zugänglicher Datenbanken können solche genetische Daten sowohl für private Zwecke (Auffindung bisher unbekannter Verwandter, aber auch Klärung der eigenen Abstammung) als auch für kriminalistische Ermittlungszwecke zur Zuordnung von DNA-Spuren aus Straftaten eingesetzt werden.

## **2. Next-Generation Sequenzierung (NGS)**

### **2.1. Genomweite NGS-basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken**

Auf der Next-Generation Sequenzierung (NGS) basierende Verfahren haben im Berichtszeitraum (2016-2018) umfassend Eingang in die molekulargenetische Diagnostik und somit die Patientenversorgung in Deutschland gefunden. In der Regel handelt es sich um Multi-Gen-Panelanalysen, also die gerichtete parallele Analyse ausgewählter Gene, deren Bedeutung für ein oder mehrere verschiedene Krankheitsbild(er) gut belegt ist (im Folgenden kurz als „Panelsequenzierung“ bzw. „NGS-Panels“ bezeichnet). Die Exomsequenzierung (Whole Exome Sequencing, WES), also die Analyse aller kodierenden Bereiche (ca. 1-2%) des menschlichen Genoms, wurde in Einzelfällen bei unspezifischen angeborenen Erkrankungen (z. B. frühkindlichen Entwicklungsstörungen) diagnostisch als Übersichtsmethode eingesetzt. Genomsequenzierungen (Whole Genome Sequencing, WGS), also die Analyse aller 6,6 Milliarden Basenpaare eines humanen Genoms, wurden in Deutschland im Berichtszeitraum nicht routinemäßig zu diagnostischen Zwecken durchgeführt.

Während NGS in anderen europäischen Ländern bereits 2015 in die Regelkrankenversorgung integriert war (siehe hierzu Kap. III.2.4 des Zweiten Tätigkeitsberichts der GEKO), beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erst in seiner 372. Sitzung im März 2016 die Zulassung von NGS-basierten Verfahren zu diagnostischen Zwecken für alle Fragestellungen im Rahmen der Krankenversorgung (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016). Mit Inkrafttreten des überarbeiteten Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für das Fachgebiet Humangenetik (Kapitel 11) am 01.07.2016 und Schaffung eines neuen Kapitels für Molekularpathologie (Kapitel 19) wurde der Einsatz von NGS-Panels für gesetzlich Krankenversicherte somit erheblich erweitert. In der Folge wurden viele der bis zu diesem Zeitpunkt auf Basis der Sanger-Sequenzierung durchgeführten Analysen auf NGS-Verfahren unter Berücksichtigung des EBM und der Akkreditierungsvorgaben (DAkKS-Dokument 72FB005.08 vom 27.12.2017) umgestellt. Dabei wird die Beschränkung auf ausgewählte Gene entweder methodisch durch spezifische

Anreicherung der entsprechenden genomischen Regionen oder über eine gezielte Filterung ausgewählter Gene erreicht. Zunehmend finden auch (kommerziell erhältliche) Anreicherungsansätze zur Analyse sogenannter „klinischer Exome“, d.h. kodierender Abschnitte von Genen, in denen krankheitsursächliche genetische Varianten berichtet sind (mehr als 4500 Gene), Einsatz in der medizinischen Diagnostik (Biesecker 2014). Auch hier erfolgt die Auswertung indikationsbezogen.

Eine Übersicht über die diagnostisch verwendbaren NGS-basierten Ansätze gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Übersicht über verfügbare genomweite NGS-basierte Untersuchungsmethoden im Rahmen der humangenetischen Krankenversorgung

NGS-Format	Ziel-Sequenz	Technische Leistungsfähigkeit	Limitationen
Multigen-Panel	Kodierende (und Expressions-regulierende) Abschnitte von ausgewählten, krankheitsspezifischen Genen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gezielte Untersuchung einzelner, bekannter Gene,</li> <li>- geringe Wahrscheinlichkeit für Zusatzbefunde,</li> <li>- besonders für die Diagnostik von heterogenen Krankheiten mit spezifischen klinischen Merkmalen geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unflexibel in der Zusammensetzung der adressierten Gene; neu identifizierte Gene werden erst zeitverzögert durch Panelanpassung berücksichtigt,</li> <li>- Mutationen in Genen, die zu überlappenden Merkmalen führen (Differentialdiagnosen), aber nicht im Panel enthalten sind, werden nicht erfasst,</li> <li>- nicht-kodierende Abschnitte, die bis zu 20% der Mutationen tragen, werden i.d.R. nur adressiert, wenn dort relevante Mutationen bekannt sind</li> </ul>
Klinisches Exom	Kodierende (und regulatorische) Abschnitte von Genen, in denen krankheitsverursachende Varianten identifiziert wurden (derzeit > 4500)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung vieler Gene, in denen Mutationen bekannt sind,</li> <li>- nicht nur krankheitsspezifische Gene, sondern auch solche von Krankheiten mit überlappenden Merkmalen werden untersucht (Differentialdiagnose),</li> <li>- besonders für die Diagnostik von Krankheiten mit unspezifischen klinischen Merkmalen geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wahrscheinlichkeit für Zusatzbefunde ist aufgrund der Anzahl untersuchter Gene erhöht,</li> <li>- Wahrscheinlichkeit für Nachweis unklarer Ergebnisse und Zusatzbefunde ist erhöht,</li> <li>- neu identifizierte Gene werden erst zeitverzögert durch Panelanpassung berücksichtigt,</li> <li>- nicht-kodierende Abschnitte, die bis zu 20% der Mutationen tragen, werden i.d.R. nur adressiert, wenn dort relevante Mutationen bekannt sind</li> </ul>
Exomsequenzierung	Ca. 19.000 Gene, 180.000 Exons (1-2%) des Genoms, $30 \times 10^6$ Basenpaare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alle proteinkodierenden Bereiche des Genoms werden erfasst</li> <li>- auch bisher nicht mit der Erkrankung assoziierte Gene können identifiziert werden</li> <li>- besonders für die Diagnostik von Krankheiten mit unspezifischen klinischen Merkmalen geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wahrscheinlichkeit für Nachweis unklarer Ergebnisse und Zusatzbefunde ist erhöht,</li> <li>- nicht-kodierende Abschnitte, die bis zu 20% der Mutationen tragen, werden i.d.R. nur adressiert, wenn dort relevante Mutationen bekannt sind,</li> <li>- große Datenmengen müssen ausgewertet, interpretiert und gespeichert werden*</li> </ul>
Genomsequenzierung	Diploides humanes Genom: $6,6 \times 10^9$ Basenpaare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- das gesamte Genom wird untersucht, also auch die nicht-kodierenden Bereiche,</li> <li>- auch bisher nicht mit der Erkrankung assoziierte Gene und Varianten in nicht-kodierenden Bereichen können identifiziert werden,</li> <li>- besonders für die Diagnostik von Krankheiten mit unspezifischen klinischen Merkmalen geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wahrscheinlichkeit für Nachweis unklarer Ergebnisse und Zusatzbefunde ist stark erhöht,</li> <li>- sehr große Datenmengen müssen ausgewertet, interpretiert und gespeichert werden*</li> </ul>

\*Die zum Zeitpunkt des Berichts bestehenden Herausforderungen der Datenspeicherung und Auswertung bei Exom- und Genomsequenzierungen werden in absehbarer Zukunft durch die permanente Verbesserung im Datenmanagement und in der bioinformatisch/biostatistischen Analyse wahrscheinlich wesentlich verringert werden.

Unabhängig vom verwendeten methodischen Format ist die Qualität in Form definierter Parameter (z. B. Lesetiefe) im Diagnostikkontext zu gewährleisten (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2018). Informationen zu Technik, Aussagekraft und Limitationen der verwendeten Methode sind der verantwortlichen ärztlichen Person vom Anbieter der entsprechenden Diagnostik im Vorfeld als Grundlage der Aufklärung der Patientin oder des Patienten zur Verfügung zu stellen. Durch die rasanten technischen Entwicklungen sowohl im Laborbereich als auch in der bioinformatischen Auswertung kam es zur Verbesserung der Aussagekraft und Qualität der Ergebnisse. Gleichzeitig führte die Kostenreduktion für Exom- und Genomanalysen zu einer erheblichen Absenkung der Leistungsvergütung, die z. B. Einzelgenanalysen kaum noch kostendeckend erlaubt. Damit hat die Implementierung des NGS in der Routinediagnostik auch eine stetige Zunahme des Analyseumfangs hervorgerufen. Inwieweit diese Zunahme tatsächlich zu einer Verbesserung der Aufklärungsrate (seltener) genetischer Erkrankungen führen wird, sollte begleitend evaluiert werden.

Bei der Panelsequenzierung und insbesondere bei der Exom-/Genomsequenzierung handelt es sich um Übersichtsmethoden, die auch ohne den spezifischen Verdacht auf eine bestimmte genetische Krankheitsursache zur Identifizierung einer pathogenen Variante führen können. Diesem unbestreitbaren Vorteil stehen ein möglicherweise nicht sachgerechter Einsatz und damit verbundene Kosten gegenüber. Eine gezielte Indikationsstellung ist daher essentiell. Falls möglich, sollte zur Vermeidung zusätzlicher Datengenerierung eine Stufendiagnostik durchgeführt werden.

Durch den Einsatz von NGS-Panels wird im Vergleich zur Exomsequenzierung die Zahl der Zusatzbefunde gering gehalten (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2013). Allerdings sind die durch spezifische Anreicherungsverfahren erzeugten Paneldaten in ihrer Aussagekraft beschränkt, da sie nur die Gene beinhalten können, die zum Zeitpunkt der Erstellung des Panels als kausal für das der Indikationsstellung zugrundeliegende Krankheitsbild bekannt waren. Eine spätere Erweiterung bestehender Panels ist zwar technisch möglich, im Routinealltag werden Analysen aber auf der Basis des zum Zeitpunkt des Diagnostikalltags etablierten und validierten Panels abgeschlossen. Werden danach neue Gene für die spezifische Erkrankung berichtet, könnte im Gegensatz dazu bei initialer Verwendung einer Exomsequenzierung eine erneute Datenauswertung erfolgen.

In der Praxis stellt sich daher die Frage, ob tatsächlich Panel-basierte Verfahren oder alternativ eine Exomsequenzierung gewählt und die dabei gewonnenen Daten anschließend indikationsspezifisch ausgewertet und interpretiert werden sollten. Nach Erzeugung sind diese Daten in Abhängigkeit von Datenschutz- und Datenmanagement-Regelungen über längere Zeit verfügbar und bei Bedarf nachinterpretierbar. Bedingt bieten auch klinische Exome diesen Vorteil, allerdings sind hier nur genetische Eigenschaften erfasst, für die zum

Zeitpunkt der Erstellung des Panels ein Zusammenhang mit angeborenen Erkrankungen bestand. Danach identifizierte, potentiell krankheitsursächliche genetische Eigenschaften sind naturgemäß nicht erfasst.

Im Bereich forschungsbasierter Ansätze zur Identifizierung molekularer Ursachen angeborener (i.d.R. seltener) Erkrankungen sind dagegen Exomanalysen unter Verwendung von mehrstufigen, indikationsbezogenen Filterstrategien mittlerweile ein anerkanntes Verfahren zur Ursachenabklärung. In Abhängigkeit von der Studienkohorte liegt hier die Aufklärungsrate zur Diagnosesicherung bei bis zu 40% (Cordoba, M 2018), ist aber stark von der klinischen und molekularen Vorcharakterisierung und vom Krankheitsbild abhängig (Kalsner, L 2018, Lata, S 2018, Montaut, S 2018). Der Einsatz von Genomsequenzierungen lässt eine weitere Erhöhung der Aufklärungsrate erwarten (Dragojlovic, N 2018), weil hier auch regulatorische und weitere nicht-kodierende Bereiche erfasst werden. Allerdings ist dabei der tatsächliche diagnostische Nutzen in Abhängigkeit von der Fragestellung unter Berücksichtigung der Kosten und des Auftretens von Zusatzbefunden Gegenstand der Diskussion und wird in Pilotstudien (u.a. in Großbritannien und Schweden) untersucht (*Elliott, AM 2018*). In Deutschland gibt es aktuell keine vergleichbaren nationalen Genom-Initiativen wie in Großbritannien, Frankreich und anderen Ländern.

Im diagnostischen Kontext erfordert sowohl der Einsatz der Exomsequenzierung und absehbar der Genomsequenzierung zukünftig eine Neubewertung qualitativer Parameter. Während im Rahmen der Paneldiagnostik eine vollständige Auswertung von „Hauptgenen“ (*core genes*, in denen Mutationen mit signifikanter Häufigkeit zu einer Erkrankung beitragen) und von weiteren krankheitsrelevanten „Zielgenen“ (in denen einzelne Mutationen bekannt sind) mit sehr hoher Qualität und mit definierbaren Abdeckungsqualitäten möglich ist (z. B. Klasse A-C-Qualität (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2018)), ist dies bei den Gesamtanreicherungsverfahren einschließlich exom-/genomweiter Auswertung nicht mehr zu gewährleisten. Hier muss eine Standardisierung der Auswerteparameter, aber auch eine Validierung zur Qualitätssicherung in der Diagnostik erreicht werden.

Vor diesem Hintergrund sind die – bedingt bei der Exomsequenzierung und massiv bei der Genomsequenzierung – auftretenden Kostenfragen der Datengenerierung und -speicherung und insbesondere der Datenauswertung bei der Entscheidung ihres Einsatzes abzuwägen. Im Zuge der Aufklärung sollte die verantwortliche ärztliche Person in Zusammenarbeit mit der ratsuchenden Person eine Abschätzung treffen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei dem vorliegenden Krankheitsbild der genetische Beitrag durch eine Exom- oder Genomsequenzierung aufgedeckt werden kann. Auch der Abklärung und Information zu genetischen Varianten unklarer Signifikanz (VUS) und nicht intendierten Zusatzbefunden (siehe Kap. III.2.3 und III.2.4) kommt hier eine besondere Bedeutung zu. In diesem Zusammenhang sei auf die Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Inhalte der

Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken verwiesen (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2017).

Nicht negiert werden darf an dieser Stelle, dass die derzeitige NGS-Technologie Limitationen unterliegt. So können beispielsweise Trinukleotid-Repeats oder andere krankheitsrelevante Repeat-Veränderungen mit keiner der momentan eingesetzten Diagnostik-Plattformen zuverlässig erfasst werden.

Klärungsbedarf besteht zukünftig weiterhin hinsichtlich des langfristigen Umgangs mit Rohdaten, Befundberichten und Ergebnissen genetischer Untersuchungen (siehe Kap. II.6). Auch Anforderungen an die Qualitätssicherung (§ 5 Abs. 2 GenDG) müssen hier berücksichtigt werden. So sind neben den Laborverfahren insbesondere die EDV-gestützten Auswertestrategien zu validieren. Je komplexer eine diagnostische Methode ist, desto vielschichtiger ist deren Validierung und entsprechend hoch der Aufwand, diese im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen zu kontrollieren. Wesentliche Instrumente der Qualitätssicherung genetischer Analysen sind § 5 GenDG wie die entsprechende Richtlinie dazu (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012a) und die RiLiBÄK (Bundesärztekammer 2014). Ein mögliches weiteres Instrument ist die Akkreditierung medizinischer Laboratorien nach DIN EN ISO 15189, 17020 und 17025 (DIN Normen). Ebenso muss den zunehmenden Kenntnissen zu Auftreten, Häufigkeit und klinischer Relevanz von VUS durch eine ständige Verbesserung der nomenklatorischen Beschreibung und Pathogenitätsbewertungs-Programmen Rechnung getragen werden.

Trotz all dieser Herausforderungen ist die perspektivische Relevanz der NGS-basierten Diagnostik angeborener Ursachen von Erkrankungen in der interdisziplinären Betreuung ausdrücklich zu betonen. Denn erst durch die parallele Sequenzierung zahlreicher Gene, insbesondere bei genetisch heterogenen Erkrankungen, wird die Abgrenzung differentialdiagnostisch ähnlicher Krankheitsbilder zunehmend möglich. Damit ist eine wesentliche Voraussetzung für ein differenziertes Management und eine präzise Therapierbarkeit gegeben, wie sie bereits für einzelne monogene Erkrankungen eingesetzt wird (z. B. CFTR Varianten bei Mukoviszidose (Maiuri, L 2017)). Auch untypische klinische Phänotypen, die bisher nur schwer fassbar waren, können nun genetischen Ursachen zugeordnet werden (Posey, JE 2017). Die Patientinnen und Patienten erhalten durch die umfassende Analytik frühzeitig eine Diagnose, die eine diagnostische Odyssee und mögliche negative gesundheitliche Folgen verhindert.

## **Resümee**

Während gezielte Panel-basierte NGS-Analysen zur modernen routinediagnostischen Abklärung gehören, werden Exom-/Genomsequenzierungen als Übersichtsmethoden derzeit insbesondere im Forschungskontext angewendet. Zwar ist der diagnostische Nutzen in Abhängigkeit von der Fragestellung unter Berücksichtigung der Kosten und des Auftretens von Zusatzbefunden dieser Methoden zu prüfen, perspektivisch ist aber die Relevanz dieser Verfahren für die Diagnosefindung, verbunden mit einer möglicherweise präzisen Therapie zu betonen. Die Patientinnen und Patienten erhalten vielfach durch die umfassende Analytik frühzeitig eine Diagnose, die eine diagnostische Odyssee und mögliche negative gesundheitliche Folgen verhindert.

## **2.2. Genomweite NGS-basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken: Zukünftige Herausforderungen**

Die Implementierung von Exom- und Genomsequenzierungen in der Krankenversorgung ist trotz der o.g. derzeit offenen Punkte nur eine Frage der Zeit. Es ist aber bereits jetzt absehbar, dass auch andere Omics-Techniken (z. B. Epigenomik, Transkriptomik und Metabolomik; siehe Kap. III.1) sowie *Third Generation Sequencing*-basierte Untersuchungen und die damit erzeugten Daten Eingang in die Diagnostik finden und auch Bereiche tangieren werden, die dem Anwendungsbereich des GenDG unterliegen (z. B. Nachweis von Keimbahnmutationen im Rahmen der tumorpathologischen Abklärung; Kap. III.4). Inwieweit diese Techniken in den Anwendungsbereich des GenDG fallen, wird die GEKO zukünftig diskutieren und bewerten müssen.

Mit der Implementierung NGS-basierter Untersuchungen in der Krankenversorgung und der parallelen Entwicklung weiterer hochauflösender Technologien wie bildgebender Verfahren unterliegt die moderne Medizin einer rasanten und grundlegenden Transformation (zur Übersicht: (Auffray, C 2016)). Durch technologische Innovation und Miniaturisierung werden zukünftig Daten im Exabyte-Maßstab aus verschiedenen Gebieten (neben Genomdaten z. B. Daten aus Bildgebung, klinische Informationen, Umwelt- und Lifestyle-Daten) erzeugt und synergistisch im Sinne einer Präzisionsmedizin genutzt werden. Voraussetzung für die effiziente Nutzung dieser Daten zum Wohle der Patientinnen und Patienten ist eine Harmonisierung der Datenformate, -qualität, -prozessierung, -analyse und des -transfers.

Begleitet werden muss diese Entwicklung durch aktualisierte rechtliche Rahmenbedingungen, die insbesondere die unautorisierte Re-Identifizierbarkeit einer Person auf Basis von Genomdaten, die auch Krankheitsprädispositionen beinhalten, verhindern (Gymrek 2013).

Die sinnvolle Nutzung und Bewertung von NGS- und anderen Omics-Daten stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar, die nur Fachdisziplinen-übergreifend gemeistert

werden kann. Bereits jetzt sind die Datenanalysen und -auswertungen Aufgabe von interdisziplinären Teams, die die Expertise aus Humangenetik, Bioinformatik/-statistik und Diagnose-abhängiger fachärztlicher Kompetenz für eine optimale genetische Versorgung der Patientinnen und Patienten zusammenbringen. Darüber hinaus ist das Einbinden von Patientenvertreterinnen und -vertretern, juristischen Expertinnen und Experten sowie Vertreterinnen und Vertretern der Politik in eine breite Diskussion über die Zukunft der Genom-Diagnostik in Deutschland unerlässlich.

Eine Herausforderung ist derzeit der Engpass an qualifiziertem Personal für die genetische Diagnostik, genetische Beratung und insbesondere den Umgang mit den großen Datenmengen. Der erhöhte Personalbedarf betrifft sowohl die Generierung, Analyse und Auswertung der erhobenen Datensätze als auch deren Vermittlung und klinische Umsetzung (Elliott, AM 2018, Skirton, H 2018). Um die für eine moderne genetische Diagnostik und zielgerichtete Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen erforderlichen personellen Ressourcen zu schaffen, müssen die vorhandenen, sehr begrenzten Kapazitäten erweitert werden. Dies kann zum einen durch eine Erhöhung der Anzahl der an der genetischen Diagnostik und genetischen Beratung beteiligten Personen (Fachärztinnen/Fachärzte für Humangenetik, Fachhumangenetikerinnen/Fachhumangenetiker, Bioinformatikerinnen/Bioinformatiker und Biostatistikerinnen/Biostatistiker) erfolgen. Zum anderen sollte aber auch die Beteiligung weiterer Berufsgruppen bzw. die Schaffung neuer Berufsbilder erwogen werden.

Bisher sind auf akademischer Ebene im Wesentlichen Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik, Ärztinnen und Ärzte mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Laborärztinnen und Laborärzte mit Zulassung zur molekulargenetischen Diagnostik, Fachhumangenetikerinnen und Fachhumangenetiker sowie Bioinformatikerinnen und Bioinformatiker und Biostatistikerinnen und Biostatistiker bzw. Ärztinnen und Ärzte sowie Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler in der jeweiligen Weiterbildung an der genetischen Diagnostik beteiligt. Der zunehmende Bedarf an den genannten Berufsgruppen kann für die genetische Diagnostik nur durch Schaffung zusätzlicher Weiterbildungsstellen gedeckt werden, wobei es für die Bioinformatikerinnen und Bioinformatiker sowie Biostatistikerinnen und Biostatistiker bisher noch keine curriculare Weiterbildung speziell für den Bereich Gendiagnostik gibt.

An der genetischen Beratung sind bisher überwiegend Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik und Ärztinnen und Ärzte mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, aber seit 2012 zunehmend auch Fachärztinnen und Fachärzte anderer Fachgebiete mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung beteiligt. Trotzdem betragen die Wartezeiten auf eine genetische Beratung, insbesondere auf eine fachübergreifende genetische Beratung durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Humangenetik oder eine

Ärztin oder einen Arzt mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, vielerorts mehrere Monate. Daran hat auch die Einführung der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung wenig geändert, was möglicherweise u.a. auch der fehlenden Vergütung dieser Maßnahme zuzuschreiben ist. Für eine bessere Akzeptanz und somit eine Verbesserung der Versorgung bei stetig steigendem Bedarf muss auch die fachgebundene genetische Beratung finanzielle Unterstützung erfahren. Neben der Schaffung zusätzlicher Weiterbildungsstellen für Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik sollte aber auch die unterstützende Einbindung weiterer Berufsgruppen und die Schaffung neuer Berufsbilder erwogen werden. Dies würde auch der zunehmenden Interdisziplinarität der genetischen Diagnostik und Beratung Rechnung tragen: In Europa, Kanada und den USA sind *Genetic Counsellors* oder *Genetic Nurses* etablierter Bestandteil der Patientenversorgung in der genetischen Beratung. In Europa gibt es lediglich in Deutschland, Ungarn und der Türkei keine nicht-ärztlichen genetischen Beraterinnen und Berater (Cordier, C 2012). In den meisten europäischen Ländern ist der *Genetic Counsellor* selbständig beratend tätig (Skirton, H 2013). Eine selbständige genetische Beratung durch nicht-ärztliche genetische Beraterinnen und Berater ist in Deutschland in Anbetracht des strengen Arztvorbehaltes im GenDG unzulässig. Grundsätzlich ist es möglich, nicht-ärztliche sachverständige Personen mitberatend einzubeziehen, was § 10 Abs. 3 Satz 3 GenDG mit Zustimmung der betroffenen Person zulässt.

#### **Resümee**

Eine Herausforderung ist derzeit der Engpass an qualifiziertem Personal für die genetische Diagnostik, genetische Beratung und insbesondere den Umgang mit den großen Datenmengen. Der erhöhte Personalbedarf betrifft sowohl die Generierung, Analyse und Auswertung der erhobenen Datensätze als auch deren klinische Umsetzung und Vermittlung.

### **2.3. Varianten unklarer Signifikanz: Mitteilung und Rekontaktierung**

In Abhängigkeit vom Untersuchungsauftrag und der verwendeten Methodik kann eine Vielzahl von genetischen Varianten erfasst werden, wovon die weitaus meisten jedoch keine klinische Relevanz haben. Ziel der Auswertung genetischer Analysen ist es, unter diesen Varianten die für das Krankheitsbild kausale Veränderung zu identifizieren. Die Bewertung der Pathogenität einer genetischen Variante im diagnostischen Kontext erfolgt u.a. durch Abgleich mit öffentlichen Genomdatenbanken, in denen Angaben zur Häufigkeit einer jeden genetischen Variante hinterlegt sind, sowie mit Hilfe von bioinformatischen Prädiktionsprogrammen und -algorithmen. Zur standardisierten Pathogenitätsbewertung hat sich die vom American College of Medical Genetics eingeführte Terminologie in den letzten Jahren etabliert: *neutral* („benign“), *wahrscheinlich neutral* („likely benign“), *mit unklarer Signifikanz* („unknown significance“), *wahrscheinlich pathogen* („likely pathogenic“) und

*pathogen* („pathogenic“) (American College of Medical Genetics 2015b). Die Bewertung von genetischen Varianten ist im diagnostischen Kontext essentiell und der Bewertungsprozess muss eine Vielzahl von Kriterien erfüllen, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen sind (siehe hierzu: *Richtlinie der GEKO für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln* (Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut 2012c)).

Neben Zusatzbefunden (siehe Kap. III.2.4) stellen die Varianten unklarer Signifikanz (VUS) eine besondere Herausforderung für die Beurteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen dar. Hierbei handelt es sich um Varianten, deren klinische Relevanz zum Zeitpunkt der Untersuchung unklar bleibt. Mit der ständigen Erweiterung und Verfügbarkeit genetischer Datensätze, der Verbesserung der Prädiktionsprogramme sowie der Anwendung einheitlicher Kriterien zur Bewertung von Varianten erfolgt eine zunehmende Verbesserung der Pathogenitätsbewertung, so dass der Anteil von VUS im diagnostischen Kontext in spezifischen Genen über die Jahre abnimmt. Nichtsdestotrotz müssen einzelne Varianten immer noch im diagnostischen Kontext als VUS eingeordnet bleiben.

Da das Ziel der genetischen Untersuchung der eindeutige Nachweis einer genetischen Eigenschaft als Ursache der in Frage stehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ist und der resultierende Befundbericht eine Interpretation des Ergebnisses beinhalten sollte, „die sich an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientiert und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthält“ (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2011), stellt die Bewertung und Befundung von VUS eine Herausforderung dar. Während empfohlen wird, neutrale und wahrscheinlich neutrale Varianten nicht der ratsuchenden Person mitzuteilen, ist die Mitteilung von VUS abhängig vom diagnostischen Kontext weiterhin in der Diskussion. So muss im Einzelfall erwogen werden, ob und welche Zusatzuntersuchungen zur weiteren Einordnung der VUS veranlasst werden sollten. Im Hinblick auf klinische Empfehlungen und prädiktive Testungen gilt, dass eine VUS hierzu nicht als alleinige Grundlage dienen sollte. Allerdings können VUS in bekannten Krankheitsgenen der Patientin oder dem Patienten unter Berücksichtigung des klinischen und familiären Hintergrundes mitgeteilt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass eine Änderung der Pathogenitätsbewertung der VUS zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist.

Wie im Zweiten Tätigkeitsbericht bereits ausgeführt, ergibt sich damit die Frage, wann die Neubewertung von VUS erfolgen sollte. Da sich auch die Bewertung einer bisher als sicher „pathogen“ oder sicher „ohne klinische Bedeutung“ eingeschätzten genetischen Variante ändern kann, wird sich die Frage nach der Mitteilung einer geänderten Bewertung einer

genetischen Eigenschaft weiterhin regelmäßig stellen. Eine regelmäßige Überprüfung aller Varianten mit anschließender Rekontaktierung der Betroffenen bei geänderter Bewertung kann durch die meisten beauftragten Einrichtungen oder Personen und verantwortlichen ärztlichen Personen nicht geleistet und deshalb nicht gefordert werden. Damit die Betroffenen trotzdem vom Wissenszuwachs profitieren können, sollte es ihnen ermöglicht werden, sich zu gegebener Zeit nach der aktuellen Neubewertung der nachgewiesenen Variante zu erkundigen. Eine solche Neubewertung von Varianten ist im EBM als erstattungsfähige Leistung alle vier Jahre vorgesehen (*EBM-Ziffer 11303*). Der Relevanz der regelmäßigen Überprüfung von Varianten tragen auch die jüngst publizierten Stellungnahmen der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (European Society of Human Genetics 2019) und des American College of Medical Genetics (American College of Medical Genetics 2018) Rechnung. Auch innerhalb der 4-Jahres-Frist sollte auf Initiative der Ratsuchenden eine anlassbezogene Neubewertung aufgrund relevanter Neuerkrankungen in der Familie, geplanter relevanter medizinischer Maßnahmen oder akutem Kinderwunsch möglich sein. Eine Neubewertung aller Varianten im Rahmen eines Recall-Systems wird vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs praktiziert. Diese primär durch Forschungsgelder aufgebaute Struktur ermöglicht in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung der Bewertung nachgewiesener genetischer Varianten und bei Vorliegen der entsprechenden schriftlichen Einwilligung ggf. eine aktive Rekontaktierung der Betroffenen durch das jeweilige Zentrum, in dem viele Patientinnen und Patienten und deren Familienangehörige jahrelang im Rahmen von Verträgen zur integrierten Versorgung kontinuierlich betreut werden. Ein derartiger organisatorischer Aufwand ist derzeit nicht für alle seltenen erblich bedingten Erkrankungen möglich und ohne die Mitarbeit der Familien und der primär versorgenden Ärztinnen und Ärzte nicht realisierbar. In diesem Zusammenhang stellt sich die oben (siehe Kap. II.6.) thematisierte Problematik, dass die in § 12 GenDG geforderte Vernichtung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen und die dort beschriebenen Fristen dieser Neubewertung entgegenstehen können.

### **Resümee**

Die Bewertung und Befundung von VUS stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Während empfohlen wird, neutrale und wahrscheinlich neutrale Varianten nicht mitzuteilen, ist die Mitteilung von VUS abhängig vom diagnostischen Kontext weiterhin in der Diskussion. Die verantwortliche ärztliche Person muss durch die beauftragte Einrichtung oder Person darauf hingewiesen werden, dass eine Änderung der Pathogenitätsbewertung der VUS zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist.

## 2.4. Umgang mit genetischen Zusatzbefunden

Beim Einsatz von Hochdurchsatztechnologien in der DNA-Analytik und den damit verbundenen großen Datenmengen ist die Mitteilung von Zusatzbefunden immer noch in der Diskussion (siehe Kap. II, Zweiter Tätigkeitsbericht). Varianten, die nicht mit den aufgrund der klinischen Indikation erwarteten genetischen Veränderungen („primary findings“) in Zusammenhang stehen, können sein: „unsolicited/incidental findings“ bzw. „Zufallsbefunde“ oder „secondary findings“ bzw. „Zusatzbefunde“ (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2013, European Society of Human Genetics 2016). Zusatzbefunde stehen in keinem Zusammenhang mit dem primären Untersuchungsziel. Sie sind nicht intendiert im Sinne der eigentlichen medizinischen Fragestellung, die alleiniger Untersuchungszweck ist, sondern ergeben sich aufgrund der gezielten Auswertung zusätzlicher genetischer Information. In den Vereinigten Staaten von Amerika fallen hierunter insbesondere genomische Varianten, deren Kenntnis von unmittelbarer klinischer Relevanz ist (im Hinblick auf therapeutische oder prophylaktische Interventionen). Eine zusätzliche Befundung von sog. „actionable genes“ zum Nachweis oder Ausschluss von „secondary findings“ ist gemäß der Empfehlungen des *American College of Medical Genetics* (ACMG) verpflichtend, wenn diese Gene aus technischen Gründen ohnehin sequenziert wurden (z. B. im Rahmen einer Exom- oder Genomsequenzierung) und die betroffene Person bzw. die Familie sich nicht explizit dagegen ausgesprochen hat („opt-out“-Option) (American College of Medical Genetics 2013).

Die genannte Liste der „actionable genes“ wird fortlaufend aktualisiert und umfasst derzeit 59 Gene (American College of Medical Genetics 2017). Bereits 2014 wurde die 2013 vom ACMG proaktive Empfehlung zur Testung von „actionable genes“ auf ein Angebot reduziert, welches die Patientin oder der Patient aktiv ablehnen kann, um ein Recht auf Nichtwissen zu ermöglichen („*offering to opt-out of receiving secondary findings*“) (American College of Medical Genetics 2014, American College of Medical Genetics 2015a). Diese Änderung basierte auf einer Umfrage unter ACMG-Mitgliedern, von denen die Mehrheit für die Ablehnungsmöglichkeit und damit für eine selbstbestimmte Entscheidung der Patientinnen und Patienten stimmte (American College of Medical Genetics 2014). Die ACMG unterstützt weiterhin die aktive Untersuchung von und die Ergebnismitteilung über „actionable genes“ („opportunistisches Screening“), empfiehlt jedoch nicht die Mitteilung von VUS in diesen Genen (American College of Medical Genetics 2017). Auch wird perspektivisch die Aufnahme pharmakogenetischer Varianten diskutiert, die durch das Fehlen von Evidenz (randomisierte klinischer Studien und Kollektivgrößen) derzeit allerdings noch nicht gerechtfertigt erscheint.

Im Rahmen des „100K Genomes Project“ wird Teilnehmern in Großbritannien derzeit die Mitteilung von Zusatzbefunden in 13 Genen, vornehmlich Tumorprädispositionsgenen,

angeboten (Olfson, E 2015); [www.genomicsengland.co.uk/information-for-participants/findings/](http://www.genomicsengland.co.uk/information-for-participants/findings/), Stand 20.07.2018). In Deutschland wird in der S1-Leitlinie der GfH (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2018) vorgeschlagen, dass den Patientinnen und Patienten die Entscheidung über die Mitteilung von Zusatzbefunden in Form einer Opt-In/Opt-Out-Auswahl überlassen wird. Dies sollte im Rahmen der Aufklärung durch die verantwortliche ärztliche Person mit der betroffenen Person besprochen werden. In den Diskussionen zur Mitteilung von Zusatzbefunden werden neben der grundsätzlichen Frage der mitzuteilenden genetischen Eigenschaften auch der Umgang mit Zusatzbefunden bei Nicht-Einwilligungsfähigen bzw. im Rahmen der Pränataldiagnostik der Anspruch von Betroffenen auf die Analyse dieser genetischen Eigenschaften thematisiert. Zusätzlich zu diesen ethischen Fragen muss aber immer die Qualität der erhobenen Daten und deren Informationsgehalt (z. B. eindeutig pathogene Varianten vs. VUS) gegen die Folgen der Bewertung für die Betroffenen abgewogen werden (Nowak, KJ 2018).

Im Kontext von genetischen Zusatzbefunden muss mittelfristig in Ergänzung zu den o.g. Aspekten und vor dem Hintergrund der ständig sinkenden Sequenzierpreise auch berücksichtigt werden, dass die Kosten für die Verifizierung der unklaren Varianten steigen werden. Auch wird zusätzlich eine umfassendere Weiterbildung/Fortbildung auf dem Gebiet der Genetik bei medizinischem Fachpersonal erforderlich werden.

#### **Resümee**

In den Diskussionen zur Mitteilung von Zusatzbefunden wird neben der grundsätzlichen Frage der Mitteilung und des Umfangs der mitzuteilenden genetischen Eigenschaften insbesondere der Umgang mit Zusatzbefunden bei Minderjährigen bzw. im Rahmen der Pränataldiagnostik thematisiert. Zusätzlich muss aber immer die Qualität der erhobenen Daten und ihr Informationsgehalt gegen die Folgen der Bewertung für die Betroffenen abgewogen werden.

### **3. Pränataldiagnostik**

#### **3.1. Technische Möglichkeiten der Nicht-invasiven Pränatalen Tests (NIPT)**

##### **3.1.1. Einleitung**

In den vergangenen Jahren haben sich die Möglichkeiten der vorgeburtlichen Risikoabklärung einer fetalen Chromosomenstörung enorm weiterentwickelt (Kagan, KO 2017a, Kagan, KO 2017b). In Hinblick auf die Trisomie 21 stellte das kombinierte Ersttrimester-Screening (ETS) bestehend aus dem mütterlichen Altersrisiko, der sonographisch gemessenen Nackentransparenz (NT) und den Serummarkern freies beta-hCG und PAPP-A lange den Standard dar (Santorum, M 2017).

Dieser wird heute zunehmend durch die zellfreie DNA (cfDNA)-Analyse, auch nicht-invasiver pränataler Test (NIPT) genannt, in Frage gestellt. Der Vorteil der cfDNA-Analyse liegt in der höheren Testgüte hinsichtlich der Risikobewertung einer fetalen Trisomie 21 (Detektions- und Falsch-Positiv-Rate bei 99,1% und 0,05%) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018) und der für die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt simplifizierten Untersuchungsmethode. Da die Trisomie 21 nur für etwa 50% aller fetalen Chromosomenstörungen verantwortlich ist und Chromosomenstörungen insgesamt nur etwa 10% aller Fehlbildungen verursachen, empfehlen mehrere wissenschaftliche Gesellschaften, dass die cfDNA-Analyse immer in Kombination mit einer qualifizierten Ultraschall-Untersuchung erfolgen soll (Dolk, H 2010, Grati, FR 2010, Schmid, M 2015, Salomon, LJ 2017). Dadurch sollen auch Fehlbildungen erkannt werden, die den ärztlichen Fokus auf andere Chromosomenstörungen richten (Kagan, KO 2018).

Gleichzeitig schreitet die Weiterentwicklung der cfDNA-Analyse voran und kann heute auch zur Detektion anderer chromosomaler Störungen verwendet werden. Diese Testverfahren werden aber aufgrund der niedrigeren Testgüte, bereits etablierter Risikoevaluationsverfahren, geringer klinischer Relevanz und der niedrigen Prävalenz mancher Zielerkrankungen in Frage gestellt. Es ist dennoch davon auszugehen, dass die cfDNA-Analyse zukünftig einen größeren Raum in der pränatalen Risikoevaluation von Chromosomenstörungen und syndromalen Erkrankungen einnehmen wird.

### **3.1.2. Trisomie 18 und 13**

Die Detektionsrate mittels cfDNA-Analyse wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anhand von Meta-Analysen für Trisomie 13 auf 87,5% und für Trisomie 18 auf 93% bei einer Falsch-Positiv-Rate von jeweils etwa 0,05% beziffert. Gleichzeitig wird aber betont, dass die Datenlage noch nicht ausreichend robust erscheint (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018). Die bisherige Risikobeurteilung erfolgte entweder mittels ETS oder nur auf der Basis einer eingehenden Ultraschalluntersuchung (Wagner, P 2016, Santorum, M 2017). Der Verdacht auf eine Chromosomenstörung wird in aller Regel bei Diagnose mehrerer, typischer Fehlbildungen gestellt. In diesen Fällen wird aber in jedem Fall zu einer invasiven Pränataldiagnostik mittels Plazenta-/Chorionzotten-Biopsie oder Amniozentese geraten, weil differentialdiagnostisch auch andere Chromosomenstörungen berücksichtigt werden müssen, die nicht durch die cfDNA-Analyse erkannt werden können. Die Detektionsrate im Rahmen des ETS liegt etwa bei 95% (Santorum, M 2017). Die entsprechende Falsch-Positiv-Rate wird durch die zusätzliche Beurteilung des Trisomie 18- und 13-Risikos im Vergleich zur alleinigen Abschätzung des Trisomie 21-Risikos nur marginal erhöht. Anzumerken ist aber, dass das ETS eine Expertise des Untersuchers einfordert (Gendiagnostik-Kommission beim Robert

Koch-Institut 2013a), die bei der Blutabnahme zur cfDNA-Analyse für die anfordernde Ärztin oder den anfordernden Arzt nicht erforderlich ist.

### **3.1.3. Gonosomale Aberrationen**

Die Detektionsrate mittels cfDNA lag in einer Meta-Analyse von Gil et al. für Monosomie X bei etwa 96% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0,14%. Die Detektionsrate für andere numerische gonosomale Chromosomenstörungen lag bei 100% (Gil, MM 2017). Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist die Aussagekraft der Studienlage derzeit noch limitiert. Fraglich ist auch die klinische Sinnhaftigkeit einer pränatalen Risikobeurteilung für diese Chromosomenstörungen. Sollte sich in der Ultraschalluntersuchung ein Hydrops fetalis oder eine sehr ausgedehnte Verdickung der Nackentransparenz zeigen, was als sonographisches Zeichen der Monosomie X gilt, wäre per se eine invasive Pränataldiagnostik indiziert. Andere numerische gonosomale Aberrationen sind sonographisch nicht darstellbar.

Eine zufällige Detektion einer Monosomie X oder einer anderen numerischen gonosomalen Aberration mittels cfDNA-Analyse bei unauffälliger fetaler Sonomorphologie führt zu einer großen Beunruhigung der Eltern und hat in aller Regel keine Konsequenz für den Fortgang der Schwangerschaft.

### **3.1.4. Seltene Chromosomenstörungen**

Die Firmen, die cfDNA-Analysen anbieten, haben das mögliche Analysespektrum bereits heute deutlich ausgeweitet. Jedoch sind diese Untersuchungen größtenteils noch nicht in Deutschland verfügbar.

Die Liste der in diesen Testangeboten eingeschlossenen Erkrankungen ist vor allem von der technischen Auswertbarkeit bestimmt und orientiert sich nicht an der Häufigkeit und Bedeutung der entsprechenden Erkrankungen. In das Analysespektrum fallen beispielsweise Erkrankungen wie das Wolf-Hirschhorn- und Cri-du-chat-Syndrom. Ein Anbieter ermöglicht bereits eine genomweite Auswertung und berichtet, dass Deletionen oder Duplikationen von mindestens 7 Megabasenpaaren erkannt werden können. Die Prävalenz dieser Erkrankungen liegt insgesamt deutlich unter 1:10.000 (Petersen, AK 2017).

Prospektive Studien zur Güte der Testverfahren sind aufgrund der niedrigen Prävalenz der Zielerkrankungen nicht möglich, so dass keine robuste Aussage zur Detektionsrate möglich ist. Die Erkrankungen sind in jedem Fall klinisch relevant, wobei die niedrige Prävalenz eine Risikoevaluation im Grundkollektiv nicht sinnvoll erscheinen lassen.

Läge die Prävalenz einer Zielerkrankung im Grundkollektiv beispielsweise bei 1:100.000 und die Detektions- und Falsch-Positiv-Rate bei 99% und 0,1%, so wäre der positive Vorhersagewert eines auffälligen Ergebnisses ca. 0,98%, so dass nur bei jeder 100.

Abklärung eines auffälligen cfDNA-Analyseergebnisses tatsächlich ein betroffener Fetus zu finden wäre.

Gegebenenfalls könnten diese Untersuchungsverfahren bei der Abklärung eines auffälligen Ultraschallbefundes oder bei einer familiären Belastung von Bedeutung sein, wenn die Prävalenz der Zielerkrankung entsprechend deutlich höher ist.

Eine Ausnahme stellt die Mikrodeletion 22q11.2 dar. In den vergangenen Jahren wurde die Prävalenz der Erkrankung deutlich nach oben korrigiert. Einige Studien gehen von einer Prävalenz von bis zu 1:1000 aus (Grati, FR 2015). Das klinische Bild ist variabel und wird als DiGeorge-Syndrom bezeichnet. Typische Fehlbildungen sind konotrunkale Herzfehler (80%), Nierenfehlbildungen (25%), Gaumenspalten (11%) und Thymusfehlbildungen (10%). In etwa 40% der Fälle fällt eine Wachstumsretardierung auf. Die geistige Entwicklung ist variabel, wobei die Mikrodeletion 22q11.2 die häufigste Ursache für eine Entwicklungsstörung nach der Trisomie 21 darstellt (Rauch, A 2006). Nachgeburtlich können betroffene Neugeborene durch gestörten Calciumstoffwechsel und reduzierte Immunlage auffallen (McDonald-McGinn, DM 2001). Vorgeburtlich wird der Verdacht auf eine Mikrodeletion 22q11.2 meist bei Vorliegen eines Herzfehlers geäußert. Die Detektion der typischen konotrunkalen Herzfehler ist aber nicht durch die Mutterschafts-Richtlinien abgedeckt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016). Insofern ist die Erkennungsrate gering. Die Abklärung erfolgt bisher mittels invasiver Pränataldiagnostik. Da der Herzfehler weder immer vorliegt noch immer erkannt wird, ist die pränatale Detektionsrate der Mikrodeletion 22q11.2 ebenfalls gering. Die Erweiterung der cfDNA-Analyse auf die Mikrodeletion 22q11.2 könnte insofern sinnvoll sein und hätte das Potential, das peripartale Management zu optimieren. Beweisende Studien liegen aber nicht vor.

Hinsichtlich der Testgüte der cfDNA-Analyse auf die Mikrodeletion 22q11.2 berichteten Schmid et al. von einer Detektions- und Falsch-Positiv-Rate von 75% und 0,4% (Schmid, M 2018). Der positive Vorhersagewert lag in einer weiteren Studie von Petersen et al. bei 21% (Petersen, AK 2017).

Da sich die Mikrodeletion 22q11.2 insbesondere in einem heterogenen Krankheitsbild manifestiert, sind Aufklärungspflicht und genetische Beratung vor der Untersuchung von besonderer Bedeutung.

### **3.1.5. Monogene Erkrankungen**

Grundsätzlich ist auch die cfDNA-Analyse für monogene Erkrankungen wie die Achondroplasie oder die thanatophore Dysplasie möglich (Chitty, LS 2015). Die Anzahl der potentiell erkennbaren Erkrankungen geht weit über die oben erwähnten hinaus und umfasst vor allem weitere autosomal-dominante Erkrankungen wie tuberöse Sklerose, aber auch

einige autosomal-rezessive Entitäten wie die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung.

Wiederum gilt, dass der klinische Nutzen einer cfDNA-Analyse hinsichtlich dieser seltenen Erkrankungen in einer normalen Bevölkerung aufgrund des niedrigen positiven Vorhersagewerts in Zweifel gezogen werden muss. Bei Familien mit einer vorangegangenen betroffenen Schwangerschaft ist die Prävalenz der Zielerkrankung je nach Erbgang aber so hoch, dass der Einsatz der cfDNA-Analyse sinnvoll ist. So könnte die Zielerkrankung bereits frühzeitig in der nächsten Schwangerschaft diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

### **3.2 Die Ziele der (genetischen) Pränataldiagnostik**

In den letzten Jahren konnten deutliche Fortschritte in der pränatalen Diagnostik und Therapie erzielt werden. Durch neue diagnostische Technologien können genetische und genomische Daten des Feten einfach und vergleichsweise kostengünstig generiert werden. Dadurch lassen sich heute Fehlbildungskonstellationen aufklären, die noch vor wenigen Jahren als unklare syndromale Erkrankung klassifiziert wurden (International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) 2018, Levy, B 2018). Darüber hinaus befinden sich heute vorgeburtliche Behandlungsansätze genetischer Auffälligkeiten in der Entwicklung (Ghidini, A 2019). Sollten sich die ersten vielversprechenden Ergebnisse konsolidieren, könnten sich einzelne genetische Erkrankungen auch vorgeburtlich behandeln lassen.

Ein besonderer Fokus liegt in der Behandlung des Down Syndroms (Guedj, F 2014, Stagni, F 2015, de Wert, G 2017). Im Tiermodell wurde dabei versucht, die pränatale Entwicklung des Gehirns positiv zu beeinflussen (Guedj, F 2016, Kuehn, BM 2016, Herault, Y 2017, Nakano-Kobayashi, A 2017, Stringer, M 2017). Inwieweit dieser Ansatz auf Menschen übertragen werden kann, ist noch unklar. Ungeklärt ist auch, welche Risiken diese Behandlungsansätze mit sich bringen. Sollten sich ihre positiven Aspekte in großen klinischen Studien bewahrheiten und sollten die Vorteile einer Behandlung die Risiken überwiegen, dann wäre zu diskutieren, ob sich die Ziele der genetischen Pränataldiagnostik zukünftig verändern sollten (Dukhovny, S 2018). So könnten pränatalmedizinische Maßnahmen, die bisher ausschließlich der Information der Schwangeren dienen, dann gegebenenfalls auch zur Behandlung oder zu präventiven Überlegungen durchgeführt werden. Eine Unterscheidung der unterschiedlichen Zielsetzungen wird eventuell nicht mehr möglich sein (Dondorp, W 2015, Dondorp, W 2018).

Daraus ergeben sich verschiedene Fragen an den zukünftigen Rahmen, in dem diese vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen angeboten werden sollten. Diese beziehen sich unter anderem auf etwaige Rechte bzw. Interessen des zukünftigen Kindes (z. B. auf informationelle Selbstbestimmung) (Harper, JC 2018) unter Berücksichtigung der Rechte der Schwangeren, auf die Ausrichtung der Beratung der Schwangeren und auf den Zugang zu

genetischen Untersuchungen in der Schwangerschaft, die bisher nur als individuelle Gesundheitsleistungen angeboten werden.

#### **4. Überschneidung von Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen in der Tumorgenetik**

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) regelt die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen im Hinblick auf ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen (§§ 2 und 3). Somatische genetische Veränderungen, d.h. Veränderungen, die nur in einer Population klonal expandierter Körperzellen und nicht in den Keimzellen vorkommen, sind vom GenDG nicht erfasst. Dies ist durch den Regelungsbedarf des GenDG begründet, der von der Besonderheit genetischer Daten ausgeht.<sup>36</sup> Die Besonderheit erblicher genetischer Eigenschaften besteht zum einen in deren Unveränderlichkeit und zum anderen darin, dass sie eine Vorhersagekraft über das untersuchte Individuum hinaus auch für dessen genetisch verwandte Angehörige haben können.<sup>37</sup> Beide Eigenschaften treffen für somatische genetische Veränderungen nicht zu. Genetische Untersuchungen auf somatische genetische Eigenschaften unterliegen deshalb nicht dem GenDG, sondern lediglich dem allgemeinen Arztrecht (§§ 630a ff. BGB, § 203 StGB, BDSG sowie ggf. bereichsspezifische Datenschutzbestimmungen der Länder und der EU-Datenschutzgrundverordnung).

Während die Unterscheidung zwischen Keimbahnmutationen (sowie der bis zur Geburt erworbenen genetischen Veränderungen im Mosaikstatus) einerseits und somatischen Mutationen (z. B. in Tumorzellen) andererseits zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des GenDG durchaus sinnvoll erschien, wird die Anwendung des GenDG in Überschneidungsbereichen zwischen Keimbahndiagnostik und somatischer Diagnostik durch aktuelle Entwicklungen in der Krebstherapie zunehmend erschwert. Klassischerweise umfasste die Krebstherapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien unspezifische Therapieformen wie die Chemotherapie oder die Strahlentherapie. Das immer bessere Verständnis der genetischen Eigenschaften maligner Tumore hat jedoch in den letzten Jahren zur Zulassung neuer Medikamentenklassen geführt, die gezielt das Vorhandensein individueller genetischer Eigenschaften des Tumors oder der Keimbahn für eine maßgeschneiderte Therapie nutzen. Die Anwendung dieser Medikamente fordert daher folgerichtig die Durchführung einer genetischen Analyse, die unterscheidet, ob der

---

<sup>36</sup> Bundestags-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, Seite 21:  
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019

<sup>37</sup> Bundestags-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, Seiten 1, 16 und 21:  
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019

individuelle Tumor auf Grund seiner genetischen Eigenschaft(en) für die beabsichtigte Therapie sensitiv sein wird oder nicht. Der Vorteil dieser genetischen Analysen ist neben der Aussage zur Wirksamkeit des Medikaments die Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen und hoher Kostenbelastungen für die Krankenversicherungssysteme.

Ursprünglich wurde im Rahmen der genetischen Diagnostik an Tumormaterial ausschließlich auf das Vorliegen sogenannter Treibermutationen untersucht. Dabei handelt es sich um somatische Mutationen, die im Rahmen der klonalen Expansion des Tumors zumeist in jeder Tumorzelle nachweisbar sind und dem Tumor einen Wachstums- und Überlebensvorteil sichern. Diese Mutationen treten auf Grund ihrer schwerwiegenden biologischen Implikationen in aller Regel nicht als Keimbahnmutationen auf. Die Zahl dieser Treibermutationen war zunächst gering. Sie wurden mit gezielten Mutationsanalysen einiger weniger Zielgene detektiert, deren Untersuchung in diesem Kontext nicht in den Anwendungsbereich des GenDG fiel.

Mit fortschreitender Innovation in der Entwicklung neuer onkologischer Medikamente treten aber zunehmend Mutationen in weiteren Genen in den Fokus der Therapieentscheidungen. Hierbei handelt es sich z. B. um Mutationen in Tumorsuppressorgenen oder in Genen der körpereigenen genetischen Reparatursysteme. Da diese Mutationen sowohl als Keimbahnmutationen als auch als somatische Mutationen auftreten können, ist anhand der Untersuchung von Tumorzellen eine Unterscheidung zwischen hereditärer oder sporadischer Tumorerkrankung nicht sicher möglich. Des Weiteren zeichnet sich in jüngerer Zeit für mehrere Tumorentitäten ab, dass zur Abschätzung eines möglichen Therapieerfolgs sowohl somatische Mutationen als auch Keimbahnmutationen relevant sein können.

Die Notwendigkeit, für die Abschätzung des Therapieansprechens eine zunehmende Anzahl von Genregionen untersuchen zu müssen, führt dazu, dass sich das methodische Vorgehen bei der Diagnostik von erblichen und somatischen genetischen Eigenschaften immer weiter angleicht und auch in der onkologischen Diagnostik zunehmend das Verfahren der sogenannten Ultratief- bzw. Parallelsequenzierung mittels NGS zur Anwendung kommt. Mit dieser Methodik ist es möglich, viele genetische Eigenschaften im Sinne einer Multigenanalyse bis hin zur Analyse des gesamten Exoms zu untersuchen (siehe Kap. III.2.1). Aber nicht nur bei der Exomsequenzierung, sondern auch bei vielen Multigenanalysen werden Gene untersucht, in denen sowohl Keimbahnmutationen als auch somatische Mutationen auftreten können. Vielfach ist es allein auf Basis des untersuchten Tumorgenoms nicht möglich, bei der Einordnung der immer komplexeren tumorgenetischen Daten eine sichere Unterscheidung zwischen erblichen und somatischen genetischen Eigenschaften zu treffen. Diese Zuordnung ist dann sicher zu treffen, wenn zusätzlich zum Tumorgewebe auch gesundes, nicht tumortragendes Gewebe der gleichen betroffenen Person (wie zum Beispiel Blut bei soliden Tumoren) untersucht würde. Das wäre jedoch nur

nach ärztlicher Aufklärung und mit schriftlicher Einwilligung der Patientinnen und Patienten zulässig, weil dann der Anwendungsbereich des GenDG zweifelsohne eröffnet ist.

Im Kontext der genetischen Diagnostik zur onkologischen Therapieplanung ergibt sich folgendes Dilemma: (1) Das Wissen um die Therapie-stratifizierende Bedeutung von Mutationen wächst durch die technischen Möglichkeiten einer immer preiswerteren und schnelleren Panelsequenzierung derzeit exponentiell (siehe Kap. III.2.1), wobei die Ergebnisse noch nicht immer eindeutig interpretiert werden können (siehe Kap. III.2.3). Die technische Entwicklung ist momentan derart rasant, dass mehr Ergebnisse erhoben werden als adäquat interpretiert werden können. (2) Pathologinnen und Pathologen sowie Humangenetikerinnen und Humangenetiker stehen vor dem Problem, dass viele durch die Leitlinien und Fachgremien in immer kürzeren Intervallen prätherapeutisch geforderte Untersuchungen unter großem Zeitdruck durchgeführt und interpretiert werden müssen (siehe unten). Insbesondere bei umfangreicheren Sequenzierungen großer Anteile des Tumorgenoms werden ggf. genetische Veränderungen detektiert, die als Keimbahnmutation vorliegen könnten. Die Analyse von Keimbahnmutationen geht jedoch über den Untersuchungsauftrag hinaus und bedarf einer ärztlichen Aufklärung gemäß GenDG. Damit nebenbefundlich erhobene Hinweise auf eine Keimbahnmutation der Patientin oder dem Patienten mitgeteilt werden können, ist für das Auftreten einer Keimbahnmutation eine rechtzeitige Aufklärung der betroffenen Person im Rahmen der Aufklärung zur Gewebeentnahme zu empfehlen. Dabei sollte darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines malignen Tumors mit Mutationsnachweis am Tumorgewebe zur weiteren Abklärung ggf. eine Keimbahnanalyse angeboten werden würde. Dies zeigt, dass die Versorgung von Tumorpatientinnen und Tumorpatienten heute eine interdisziplinäre Herausforderung an Onkologinnen und Onkologen, Klinikern und Kliniker, Pathologinnen und Pathologen sowie Humangenetikerinnen und Humangenetiker darstellt, die von Ärztinnen und Ärzten aller Fachrichtungen profundes humangenetisches Wissen und eine effiziente interdisziplinäre Zusammenarbeit verlangt. Eine intensive und reibungslose Zusammenarbeit, idealerweise auch die gemeinsame Nutzung von Auswertepattformen, erhöht die Qualität der Befunde und ermöglicht eine integrierte Versorgung für Hochrisikofamilien.

Im Folgenden wird die Problematik am Beispiel des Ovarialkarzinoms dargestellt:

Für Patientinnen mit einer Subgruppe von Karzinomen des Ovars zeichnete sich vor einigen Jahren ab, dass ein signifikanter Prozentsatz insbesondere der jüngeren und familiär vorbelasteten Patientinnen eine *BRCA*-Keimbahnmutation trägt. In anschließenden Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass diese Patientinnen von einer gezielten Blockade des PARP (Poly (ADP)-Ribose-Polymerase)-Enzyms profitieren. Diese medikamentöse PARP-Inhibition führt bei Vorliegen einer pathogenen *BRCA*-

Mutation zu einer Blockade der Reparatur Zytostatika-induzierter DNA-Schäden und eignet sich daher insbesondere als Erhaltungstherapie. Dieselben Mutationen können aber auch als somatische Mutationen auftreten und auf das Tumorgewebe beschränkt sein. Patientinnen mit einer somatischen *BRCA*-Mutation sprechen möglicherweise ebenfalls auf die gezielte Therapie mit PARP-Inhibitoren an. In die Zulassung des ersten PARP-Inhibitors 2015<sup>38</sup> wurden folglich sowohl Ovarialkarzinom-Patientinnen mit *BRCA*-Keimbahnmutationen als auch Patientinnen mit einer somatischen *BRCA*-Mutation im Tumorgewebe eingeschlossen<sup>39</sup> (Ledermann, J 2012, Ledermann, J 2014, Ledermann, J 2016).

Obwohl ca. 80% der im Tumorgewebe nachgewiesenen pathogenen *BRCA*-Varianten Keimbahnmutationen sind, wurde im klinischen Alltag als zeitlich effektivstes Vorgehen vielfach die primäre *BRCA*-Diagnostik am Tumorgewebe durchgeführt, weil damit prinzipiell sowohl somatische als auch Keimbahnveränderungen erfasst werden können und die Beauftragung der Untersuchung durch die Onkologin oder den Onkologen bzw. die Gynäkologin oder den Gynäkologen erfolgen kann. Eine Aufklärung der Patientinnen entsprechend § 9 GenDG erfolgte insbesondere bei unauffälliger Familienanamnese meist nicht, weil die Untersuchung somatischer genetischer Veränderungen nicht in den Anwendungsbereich des GenDG fällt, die Unterscheidung zwischen erblichen und somatischen Veränderungen nicht immer sicher möglich ist und die Frage der Erblichkeit auch nicht Zweck der Untersuchung ist. Wurde am Tumorgewebe eine *BRCA*-Mutation nachgewiesen, erfolgte durch den Pathologen erst nachträglich im Befundbericht der Hinweis, dass der Patientin zur weiteren Abklärung eine genetische Beratung und eine *BRCA*-Keimbahndiagnostik empfohlen werden sollte. Die Verantwortung, der Patientin die Abklärung einer *BRCA*-Keimbahnmutation am Blut vorzuschlagen, die dann dem GenDG unterliegt und eine ärztliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patientin erfordert, lag in diesem Setting bei der behandelnden Onkologin bzw. Gynäkologin oder dem behandelnden Onkologen bzw. Gynäkologen.

---

<sup>38</sup> „Vor Behandlungsbeginn mit Olaparib muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden.“ (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_2015-06-01-D-166\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_BAnz.pdf), zugegriffen am 29.03.2019)

<sup>39</sup> In der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“, Version 3.0 vom Januar 2019, wird auf eine modifizierte und eine neue Empfehlung zur Therapie mit PARP-Inhibitoren unabhängig vom *BRCA*-Status verwiesen. (URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version\\_3\\_2018\\_/LL\\_Ovarialkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_3_2018_/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_3.0.pdf), Seite 4, zugegriffen am 29.03.2019)

Durch die für diese Tumorart relativ häufige Überschneidung somatischer und erblicher genetischer Eigenschaften ist nach erfolgter Tumordiagnostik ohne vorherige Information über die Möglichkeit einer Keimbahnmutation die Wahrnehmung der informationellen Selbstbestimmung einschließlich des Rechts auf Nicht-Wissen nur noch schwer umsetzbar. Denn mit dem Nachweis einer *BRCA*-Mutation im Tumorgewebe wurden bereits Informationen erhoben, die das Vorliegen einer *BRCA*-Keimbahnmutation wahrscheinlicher machen. Dadurch wird die Patientin ungefragt mit einem bis dato i.d.R. nicht realisierten Vererbungsrisiko und einem erhöhten Risiko für ein Zweitkarzinom der Mamma konfrontiert. Aus Sicht der Patientinnen besteht hier also eine ganz besondere Interessenlage, weil die Patientin bereits zu diesem Zeitpunkt ein Aufklärungsbedürfnis haben könnte, das dem vor einer *BRCA*-Keimbahndiagnostik entspricht. Aus ethischer Sicht erscheint es deshalb sinnvoll, auch bei einer genetischen Untersuchung an Tumorgewebe, die dem alleinigen Zwecke der Therapieplanung dient, die Patientinnen umfassend zu informieren und unter bestimmten Bedingungen (s.u.) auch eine genetische Beratung anzubieten.<sup>40</sup>

Auch aus rechtlicher Sicht ist eine ärztliche Aufklärung über den potentiell genetischen Charakter der Untersuchung und eine entsprechende schriftliche Einwilligung der Patientinnen vor *BRCA*-Diagnostik am Tumorgewebe anzuraten, wenn sowohl somatische als auch erbliche *BRCA*-Mutationen eine Indikation für die Therapie mit PARP-Inhibitoren darstellen, also die *BRCA*-Keimbahnmutation auch eines der Untersuchungsziele ist. Da *BRCA*-Keimbahnmutationen in Mamma-Tumoren viermal häufiger auftreten als somatische *BRCA*-Mutationen, könnte hier – je nach Zulassungstext – der Anwendungsbereich des GenDG auch eröffnet und damit die genetische Aufklärung verpflichtend sein.

Aufgrund der Häufigkeit von Mamma-/Ovarialkarzinomen (in Deutschland ca. 74.000 bzw. ca. 7.500 Neuerkrankungen pro Jahr) ist eine genetische Beratung im Kontext einer genetischen Tumordiagnostik hingegen nur dann realisierbar, wenn das Untersuchungsergebnis mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zum Nachweis einer Keimbahnmutation führt. Dies ist bei entsprechend auffälliger Eigenanamnese (junges Erkrankungsalter, syn- und metachrone Tumormanifestationen), auffälliger Familienanamnese (gemäß Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs) oder bei bestimmten histologischen Besonderheiten der Tumoren (z. B. high-grade serös-papilläre Ovarialkarzinome, triple-negative oder

---

<sup>40</sup> Stellungnahme des BRCA-Netzwerks vom 20.05.2015: [https://www.brca-netzwerk.de/fileadmin/Downloads/News/160101\\_BRCA-Stellungnahme.pdf](https://www.brca-netzwerk.de/fileadmin/Downloads/News/160101_BRCA-Stellungnahme.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

medulläre Mammakarzinome) anzunehmen. Bei Erfüllung der o.g. Einschlusskriterien sollte eine genetische Beratung immer angeboten werden.

Umgekehrt ist zu berücksichtigen, dass in jeder Konstellation, in der genetische Eigenschaften für die Einleitung einer leitliniengerechten individualisierten Therapie untersucht werden müssen, der kürzeste diagnostische Weg zu wählen ist. Dies bedeutet, dass die *BRCA*-Diagnostik zum Zwecke der Therapieentscheidung bei unauffälliger Familienanamnese primär am Tumorgewebe erfolgen kann und bei positivem Befund danach eine gezielte Diagnostik am Blut zum Nachweis/Ausschluss einer Keimbahnmutation anzubieten ist. Dabei sollten verfügbare Zeitfenster auch genutzt werden, um den Patientinnen nach einer Erholungsphase und fortgeschrittener Diagnoseverarbeitung die Wahrnehmung ihrer informationellen Selbstbestimmung und des Rechtes auf Nichtwissen zu ermöglichen.<sup>41</sup> Letztlich sollte das Vorgehen interdisziplinär in den Tumorboards unter Berücksichtigung des Zulassungstextes für die einzelnen Medikamente entschieden werden.

Daten mit PARP-Inhibitoren der 2. und 3. Generation haben jüngst gezeigt, dass auch *BRCA*-negative Patientinnen von einer PARP-Inhibition profitieren, wenn zwei Zyklen einer vorangegangenen Platin-haltigen Chemotherapie zu einer Teil- oder Vollremission geführt haben (Mirza, MR 2016). Dies hat 2018 zu einer entsprechenden Anpassung der Zulassung geführt, die nun ohne den Nachweis einer *BRCA*-Mutation auskommt.<sup>42</sup> Damit hat sich die Situation beim Ovarialkarzinom vereinfacht. Die geschilderten Probleme könnten jedoch jederzeit bei anderen Entitäten auftreten. Denn die Definition von Einschlusskriterien, die die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren im Kontext anderer epithelialer Malignome vorhersagen können, ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Für einige weitere Krebsarten (z. B. Prostatakrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs) ist bekannt, dass neben somatischen und *BRCA*-Keimbahnmutationen auch Mutationen in funktional assoziierten Genen einen therapeutischen Nutzen von PARP-Inhibitoren haben können (Davies, H 2017). Ob dieses als „BRCAness“ bezeichnete Phänomen Einzug in die genetische Diagnostik zur Optimierung der onkologischen Therapie halten wird, ist noch nicht sicher abzuschätzen, würde aber ggf. den Trend hin zu NGS-basierten Panelsequenzierungen noch verstärken. Auch in diesen Fällen wird die Unterscheidung

---

<sup>41</sup> Stellungnahme des BRCA-Netzwerks vom 20.05.2015: [https://www.brca-netzwerk.de/fileadmin/Downloads/News/160101\\_BRCA-Stellungnahme.pdf](https://www.brca-netzwerk.de/fileadmin/Downloads/News/160101_BRCA-Stellungnahme.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

<sup>42</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3600/2018-12-06\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-360.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3600/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360.pdf), zugegriffen am 29.03.2019

zwischen Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen am Tumorgewebe nicht sicher zu gewährleisten sein. Da anzunehmen ist, dass auch in dieser Gruppe Patientinnen mit Keimbahnmutationen akkumulieren, sind Probleme bei der praktischen Umsetzung des GenDG zunehmend zu erwarten, insbesondere bei Tumorentitäten, deren genetische Veranlagung sich nicht in einer auffälligen Familienanamnese widerspiegelt, z. B. beim Prostata-Karzinom. Bei diesen Entitäten erscheint eine genetische Beratung vor der genetischen Tumordiagnostik momentan nicht zielführend.

Auch die molekulare Diagnostik des kolorektalen Karzinoms illustriert das skizzierte Dilemma.

Der „klassische“ Weg der Karzinomentwicklung ist die 1988 erstmals beschriebene Adenom-Karzinom-Sequenz, die molekularbiologisch mit primären Mutationen im *APC*-Gen und der Entstehung weiterer Mutationen durch chromosomale Instabilität assoziiert ist. *APC*-Mutationen kommen aber auch hereditär im Rahmen verschiedener Formen der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) vor und sind für etwa 1% der Kolonkarzinome verantwortlich (vgl. Onkopedia Leitlinien)<sup>43</sup>. Damit besteht auch auf diesem Feld eine Überlappung von erblichen und somatischen genetischen Eigenschaften. Da für Träger einer pathogenen Variante des *APC*-Gens bisher keine spezifische Therapie verfügbar ist, ergibt sich derzeit keine Indikation, Tumorgewebe auf entsprechende Mutationen zu analysieren. Dennoch ist das *APC*-Gen in einer Reihe kommerziell verfügbarer Sequenzierpanels vertreten, so dass damit ggf. auch Keimbahnveränderungen erfassbar sind. Auch hier ergibt sich das o.g. Dilemma, dass technisch bedingt genetische Daten erhoben werden, die für die Patientin oder den Patienten sowie dessen genetisch verwandte Angehörige relevant sein können, ihm aber im Falle fehlender Aufklärung im Vorfeld nicht mitgeteilt werden dürfen.

Ein anderer Entstehungsweg der Kolon-Karzinome zeigt als Vorläuferläsionen das histologische Bild serratierter Adenome und geht mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen oder *BRAF*-Mutation und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) einher. Auch die Abklärung des sogenannten Mikrosatellitenstatus lässt Rückschlüsse auf die Ätiopathogenese eines Dickdarmkarzinoms zu. Beim sog. Lynch-Syndrom mit einem sehr breiten Spektrum an Tumorentitäten kommt es z. B. auf Basis einer angeborenen Mutation in einem Gen für eines der DNA-Reparaturenzyme (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) zur MSI im Tumorgewebe. Bei molekulargenetischem Nachweis einer MSI oder immunhistochemischem Nachweis einer Defizienz der Reparaturenzyme steigt die

---

<sup>43</sup> Onkopedia Leitlinien, Stand 10/2018:  
[https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@view/html/index.html),  
zugriffen am 29.03.2019

Wahrscheinlichkeit einer ursächlichen erblichen Mutation in Genen für die DNA-Reparaturenzyme deutlich an. Da Kolonkarzinome mit MSI – sei es hereditär, durch somatische Mutationen oder durch epigenetische Alterationen bedingt – eine bessere Prognose bieten als die Karzinome, die sich nicht durch eine Vielzahl von Mutationen auszeichnen (mikrosatellitenstabil), wird entsprechend der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2017) im Stadium II der Erkrankung ausschließlich den Patientinnen und Patienten, bei denen keine MSI besteht, eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Analyse einer MSI erfolgt aufgrund der sich daraus unmittelbar ergebenden therapeutischen Konsequenz für eine Großzahl der Darmkrebspatienten unter entsprechendem Zeitdruck (5 – 7 Tage). Auch in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit MSI akkumulieren solche mit hereditärer Veranlagung. Daher wäre auch vor Abklärung einer MSI bzw. eines Expressionsverlusts von Mismatch-Repair-Proteinen eine frühzeitige Information der betroffenen Person durch die Klinikerin oder den Kliniker bzw. die Onkologin oder den Onkologen für einen reibungslosen Ablauf der weiteren Diagnostik wünschenswert. Eine genetische Beratung mit dem Angebot einer Keimbahndiagnostik ist in Anbetracht der Häufigkeit von Darmkrebskrankungen (Prognose für 2018: knapp 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr) nur bei Vorliegen einer rechtsseitigen Tumorlokalisation, bestimmter histologischer Subtypen der Erkrankung (serratierte Läsionen, muzinöse und medulläre Karzinome), einer entsprechend auffälligen Eigenanamnese (junges Erkrankungsalter, syn- und metachrone Tumormanifestationen) oder einer auffälligen Familienanamnese (entsprechend der Bethesda-Kriterien) geboten.

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung von Therapiestratifizierungen auf Basis individueller genetischer Eigenschaften ist von einem steigenden Bedarf an genetischer Diagnostik und genetischer Beratung in der Onkologie auszugehen. In den vergangenen Jahren haben viele Fachärztinnen und Fachärzte nach einer Wissenskontrolle einen Qualifikationsnachweis zur fachgebundenen genetischen Beratung erhalten. Trotzdem kommt es weiterhin zu sehr langen Wartezeiten für genetische Beratungen. Vor dem Hintergrund einer zügigen Therapieplanung für die durch die Tumordiagnose traumatisierten betroffenen Personen ist dies schwer vermittelbar (siehe Kap. III.2.2). Die anspruchsvolle genetische Beratung bei onkologischen Fragestellungen erfordert derzeit offensichtlich nach wie vor eine breite Beratungsqualifikation, wie sie im Weiterbildungskurrikulum für die Facharztbezeichnung Humangenetik festgelegt ist. An diesen Inhalten orientieren sich auch die in der Richtlinie der GEKO zur genetischen Beratung dargelegten theoretischen und praktischen Qualifikationsinhalte zur fachgebundenen genetischen Beratung, die sich in 72 Fortbildungseinheiten vermitteln lassen. In der neuen (Muster-)Weiterbildungsordnung ist die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung obligater Weiterbildungsinhalt für 15

weitere Facharztbezeichnungen und eine Zusatzweiterbildung. Die Zukunft wird zeigen, ob dadurch mehr Gynäkologinnen und Gynäkologen bzw. Onkologinnen und Onkologen ihre Patientinnen und Patienten im Rahmen ihres eigenen Fachgebietes genetisch beraten werden als bisher. Voraussetzung dafür wäre u.a. eine adäquate Honorierung dieser Leistung, die derzeit nicht gegeben ist.

Mit der zunehmenden therapeutischen Notwendigkeit und den verbesserten technischen Möglichkeiten, bei onkologischen Erkrankungen verschiedenste Arten von Mutationsanalysen (*comprehensive genomic profiling*, *Bestimmung der Mutationslast etc.*) als Grundlage für eine individualisierte Therapieempfehlung durchzuführen, ist anzunehmen, dass sich die Anzahl der angeforderten NGS-Panelanalysen in der somatischen Tumordiagnostik vervielfachen wird. Aus technischen und wirtschaftlichen Gründen werden sich diese komplexen Panelanalysen, die bei somatischen Tumorerkrankungen oft bereits jetzt schon mehrere hundert Gene umfassen, schnell zu genomweiten Analysen entwickeln.

#### **Resümee**

Die Überschneidung von genetischen Untersuchungen auf somatische und erbliche genetische Eigenschaften wird in Zukunft genauso zunehmen wie unerwartete Zusatzbefunde und die Detektion von Sequenzvarianten unklarer klinischer Bedeutung. Dies stellt keine seltenes Ereignis mehr dar, sondern ist inzwischen diagnostischer Alltag. Damit Patientinnen und Patienten ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung ausüben können, sollte vor jeder genetischen Tumordiagnostik, bei der potentiell Keimbahnmutationen entdeckt werden könnten, darüber eine frühzeitige Information der Patientinnen und Patienten erfolgen.

## Appendix A Glossar

<b>Amniozentese</b>	„Fruchtwasseruntersuchung“; Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik, bei dem einer Schwangeren durch Punktieren der Fruchthöhle Fruchtwasser entnommen wird. Die aus dem Fruchtwasser gewonnenen Zellen, die überwiegend von der Eihaut, teilweise auch von der äußeren Haut und den Schleimhäuten des → <i>Fötus</i> stammen, können nach der Entnahme kultiviert und biochemisch, zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht werden.
<b>Anamnese</b>	Die Leidensgeschichte eines Patienten aus dessen persönlicher Erfahrung. Die Informationen aus der Anamnese sind der erste Schritt auf dem Weg zu einer Diagnose und dienen als Entscheidungsgrundlage für weitere Untersuchungen.
<b>autosomal-rezessiv</b>	Beim autosomal-rezessiven Erbgang muss ein defektes Allel auf beiden homologen → <i>Chromosomen</i> vorliegen, damit das Merkmal phänotypisch (→ <i>Phänotyp</i> ) in Erscheinung treten kann.
<b>Chorionzottenbiopsie</b>	Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik, bei dem einer Schwangeren mit einer durch die Bauchdecke oder durch die Scheide eingeführten Kanüle Chorionzottengewebe entnommen wird, das fetalen Ursprungs ist und zytogenetisch bzw. molekulargenetisch untersucht werden kann.
<b>Chromosomen</b>	Aus → <i>DNA</i> und Proteinen aufgebaute Bestandteile innerhalb eines Zellkerns, welche die Erbinformation enthalten und die bei Zellteilungsvorgängen mikroskopisch sichtbar aggregieren. Die Anzahl und Gestalt der Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen enthält jede Körperzelle 23 Chromosomenpaare: 22 Paare von Autosomen, ein Paar Geschlechtschromosomen, XX oder XY. Keimzellen (Eizellen und Spermien) enthalten die Chromosomen nicht paarweise, sondern jeweils nur ein Exemplar der 22 Autosomen und entweder ein X- oder ein Y-Chromosom.
<b>Chromosomenaberrationen</b>	Lichtmikroskopisch sichtbare strukturelle oder zahlenmäßige Veränderungen der → <i>Chromosomen</i> eines Organismus oder einer Zelle.
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure, die die chemischen Bausteine der → <i>Chromosomen</i> als Träger der Erbinformation darstellt. Die DNA besteht aus einer Abfolge von chemischen Bausteinen (ca. 3 Milliarden sog. Basen), die in zwei parallelen Strängen angeordnet sind („Doppelhelix“). Die Stränge sind den Regeln der Basenpaarung folgend zueinander komplementär.
<b>dominant</b>	Merkmale, die sich, im Unterschied zu → <i>rezessiv</i> vererbten Merkmalen, in der Regel schon dann phänotypisch ausprägen, wenn das Merkmal nur auf einem der elterlichen Chromosomen vorhanden ist.

<b>Embryo</b>	Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht bis zum Abschluss der Organentwicklung.
<b>Epigenomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit veränderlichen Eigenschaften des Genoms, die nicht in der DNA-Sequenz festgelegt sind (z. B. Methylierung, Phosphorylierung, Acetylierung, Telomerveränderungen) zu einem bestimmten Zeitpunkt befasst. All diese epigenetischen Modifikationen bilden physisch das Epigenom der Zelle.
<b>Exom</b>	Gesamtheit aller Protein-kodierender DNA-Sequenzen (Exone) einer Zelle, Gewebes, Organs oder Organismus. Im menschlichen Genom entsprechen ca. 2% dem Exom.
<b>Fötus</b>	Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht nach Abschluss der Organentwicklung.
<b>Gen</b>	Funktionelle Einheit des → <i>Genoms</i> , welche die genetische Information (→ <i>DNA</i> ) für ein Genprodukt enthält. Ein Gen befindet sich an einem bestimmten Ort („Gen-Locus“) auf einem → <i>Chromosom</i> oder im mitochondrialen Genom.
<b>genetische Daten</b>	Die durch eine genetische Untersuchung oder die im Rahmen einer genetischen Untersuchung durchgeführte genetische Analyse gewonnenen Daten über genetische Eigenschaften (§ 3 Nr. 11 GenDG).
<b>genetische Eigenschaften</b>	Ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen (§ 3 Nr. 4 GenDG).
<b>genetische Probe</b>	Biologisches Material, das zur Verwendung für genetische Analysen vorgesehen ist oder an dem solche Analysen vorgenommen wurden (§ 3 Nr. 10 GenDG).
<b>genetische Reihenuntersuchung</b>	Genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die systematisch der gesamten Bevölkerung oder bestimmten Personengruppen in der gesamten Bevölkerung angeboten wird, ohne dass bei der jeweiligen betroffenen Person notwendigerweise Grund zu der Annahme besteht, sie habe die genetischen Eigenschaften, deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll (§ 3 Nr. 9 GenDG).
<b>genetische Untersuchung</b>	Sammelbezeichnung für Untersuchungen, die unmittelbar auf den Zweck abzielen, Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen zu erhalten.
<b>Genom</b>	Gesamtheit aller genetischen Informationen einer Zelle oder eines Organismus.
<b>Genomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit der → <i>DNA</i> -Struktur und -Funktion befasst. Die Gesamt-DNA einer Zelle oder eines biologischen Systems (Zelle, Gewebe, zellfreien Flüssigkeit, Organ, oder Organismus) entspricht dem Genom.
<b>genomweite Untersuchungsverfahren</b>	Analysemethoden, mit denen (alle) Erbinformationen des → <i>Genoms</i> gleichzeitig auf qualitative oder quantitative Veränderungen untersucht werden können.
<b>gonosomal</b>	Die Geschlechtschromosomen (Gonosomen) betreffend.

<b>heterozygot</b>	Mischerbig für ein bestimmtes → <i>Gen</i> , d.h. die beiden Allele eines Gens sind nicht identisch.
<b>Heterozygotentest</b>	Nachweis des Vorhandenseins der Anlageträgerschaft für ein bestimmtes → <i>rezessives</i> , und damit phänotypisch (→ <i>Phänotyp</i> ) nicht erkennbares, Allel.
<b>Metabolomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit Metaboliten eines biologischen Systems (Zelle, Gewebe, zellfreien Flüssigkeit, Organ, oder Organismus) zu einem bestimmten Zeitpunkt befasst. Alle Metabolite einer einzelnen Zelle oder vieler einzelnen Zellen in einem Organismus werden als Metabolom bezeichnet.
<b>monogen</b>	Von monogen vererbten Krankheitsursachen spricht man, wenn eine Erkrankung auf Veränderungen eines einzigen → <i>Gens</i> zurückzuführen ist.
<b>Multi-Gen-Panel</b>	Ein genetisches Untersuchungsmittel, das die gleichzeitige Analyse mehrerer für die jeweilige Erkrankung relevanter Gene ermöglicht.
<b>Mutation</b>	Spontane oder durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Veränderung der → <i>DNA</i> -Sequenz.
<b>Next Generation Sequenzierung (NGS)</b>	Technische Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung (auch als „massive parallele Sequenzierung“ oder „ <i>second generation sequencing</i> “ bezeichnet): Kann als der Prozess beschrieben werden, der 1. Die DNA/RNA-Gewinnung, 2. die DNA/RNA-Sequenzierung, 3. die Datengenerierung und 4. die Dateninterpretation umfasst. Nachdem in einem meist automatisierten Prozess genetisches Material (DNA oder RNA) aus einer biologischen Probe extrahiert, gereinigt und in manchen Fällen auch quantifiziert wurde, werden je nach angewandter Sequenzieretechnologie unterschiedlich lange Basensequenzen (sog. reads) erzeugt, die zunächst in ein für den Forscher oder Kliniker lesbares Format umgewandelt werden müssen als Voraussetzung für deren Interpretation. Beides bezeichnet man als Datenanalyse. Die Datenanalyse beginnt mit dem Prozessieren und Zusammenführen der Sequenzabschnitte in ein lesbares Datenformat, aus dem die Daten mit einem „Referenzgenom“ verglichen werden können. Nach diesem Schritt werden alle genetischen Varianten, die von der Referenzsequenz abweichen, markiert (sog. variant calling) und ggf. auch unkenntlich gemacht. Die verbleibenden Varianten werden in einer separaten Datei gespeichert (sog. variant call file, VCF), die für den letzten Schritt, die pathogenetische Bewertung verwendet wird.
<b>Nicht-invasiver pränataler Test (NIPT)</b>	Bezeichnet die vorgeburtliche genetische Untersuchung zur Bestimmung z.B. autosomaler Trisomien mittels eines molekulargenetischen Tests basierend auf der Analyse der frei im mütterlichen Blut zirkulierenden fetalen DNA zur Feststellung genetischer Eigenschaften des Fötus.

<b>Nutrigenetik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit dem Effekt genetischer Varianten auf die Beziehung zwischen Ernährung und Gesundheit bzw. der Entstehung von Erkrankungen befasst.
<b>Nutrigenomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit den funktionellen Interaktionen von Nahrungsmitteln und Nährstoffen mit dem Genom befasst.
<b>Panomik</b>	Integration aller „Omiks“-Datensätze d.h. genomischer, epigenomischer, transkriptomischer, proteomischer und metabolomischer Daten eines Organismus. Schwerpunkt der Systembiologie.
<b>Phänotyp</b>	Ausprägung eines Merkmals, das durch die Wechselwirkung zwischen der genetischen Information (→ <i>Genotyp</i> ) und Umwelteinflüssen entsteht.
<b>Pharmakogenetik</b>	Die Erforschung des Einflusses der menschlichen Variabilität auf die Wirkung von Arzneimitteln und die Anwendung solcher Erkenntnisse in der personalisierten Medizin.
<b>positiv prädiktiver Wert</b>	Unter dem positiv prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis zu verstehen.
<b>Pränataldiagnostik (PND)</b>	Untersuchungen des ungeborenen Kindes zur Früherkennung von Krankheiten (z. B. vorgeburtliche genetische Untersuchung).
<b>Prävalenz</b>	Häufigkeitsrate einer bestimmten Krankheit oder eines bestimmten Merkmals zu einem gegebenen Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder in einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz). Die Prävalenz bezeichnet den Anteil erkrankter Personen an der Gesamtpopulation ( $n_{\text{erkrankt}}/n_{\text{gesamt}}$ ).
<b>Proteomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit der Zusammensetzung und Funktion von Proteinen in einem biologischen System (Zelle, Gewebe, zellfreien Flüssigkeit, Organ oder Organismus) zu einem bestimmten Zeitpunkt befasst. Alle Proteine einer einzelnen Zelle oder vieler einzelnen Zellen oder Flüssigkeiten eines Organismus bezeichnet man als Proteom.
<b>rezessiv</b>	Merkmale, die sich, im Unterschied zu → <i>dominant</i> vererbten Merkmalen, in der Regel nur dann phänotypisch ausprägen, wenn das Merkmal von beiden Elternteilen vererbt wurde.
<b>Sensitivität, analytische</b>	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) aufweist.
<b>Sensitivität, klinische</b>	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Untersuchung) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die Erkrankung oder gesundheitliche Störung) aufweist bzw. im Prognosezeitraum ausbildet.
<b>Sequenzierung</b>	Bestimmung der Abfolge der Bausteine der → <i>DNA</i>

<b>SNP</b>	(engl.: single nucleotide polymorphism, „Snip“ ausgesprochen) Varianten einzelner Basenpaare in der menschlichen → DNA.
<b>Spezifität, analytische</b>	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) nicht aufweist.
<b>Spezifität, klinische</b>	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Untersuchung) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die Erkrankung oder gesundheitliche Störung) nicht aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet.
<b>Third Generation Sequenzierung</b>	(auch als „ <i>single-molecule sequencing</i> “ oder „ <i>nanopore sequencing</i> “ bezeichnet) bei dieser Sequenzieretechnologie werden einzelne Moleküle direkt sequenziert ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Amplifikation von einzelnen DNA-Segmenten. Dadurch lassen sich auch sehr lange DNA-Bereiche (bis ca. 100.000 Basenpaaren) abgelesen und größere strukturelle Veränderungen im Genom feststellen.
<b>Transkriptomik</b>	Gebiet der Molekularbiologie, das sich mit der Zusammensetzung und Funktion aller RNA-Moleküle eines biologischen Systems zu einem bestimmten Zeitpunkt befasst. Das Transkriptom entspricht demnach der Gesamt-RNA einer Zelle, eines Gewebes, eines Organs, einer Flüssigkeit oder eines Organismus.
<b>Validität</b>	Gütekriterium für Testverfahren, das beschreibt, wie geeignet Verfahren zur Abbildung eines zu messenden Sachverhalts sind; zur Prüfung der Validität dienen unter anderem Vergleiche mit Messungen anderer Merkmale am gleichen Individuum oder die Prüfung der Vereinbarkeit der Messergebnisse mit dem zugrunde liegenden theoretischen Konstrukt; die Validität wird anhand von → <i>Sensitivität</i> , <i>analytische</i> oder <i>klinische</i> und → <i>Spezifität</i> , <i>analytische</i> oder <i>klinische</i> des Tests beurteilt.
<b>Variants of uncertain significance (VUS)</b>	Genetische Varianten mit unklarer Signifikanz, für die keine aktuellen Erkenntnisse bezüglich einer medizinischen Relevanz vorliegen.
<b>verantwortliche ärztliche Person</b>	Die Ärztin oder der Arzt, die oder der die genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken vornimmt (§ 3 Nr. 5 GenDG).
<b>vorgeburtliche Risikoabklärung</b>	Untersuchung des Embryos oder Fötus, mit der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung des Embryos oder Fötus ermittelt werden soll (§ 3 Nr. 3 GenDG).

## **Appendix B Dank**

Ein besonderer Dank gilt den Sachverständigen PD Dr. Fabian Hauck (Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München), Prof. Dr. Tim Niehues (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld), Dr. Johannes Drepper (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) und PD Dr. Sven Zenker (Universitätsklinikum Bonn), die bereitwillig ihr Wissen mit der GEKO geteilt haben und mit ihren exzellenten Vorträgen im Berichtszeitraum zu deren Erkenntnisgewinn beigetragen haben.

## Literatur

- American College of Medical Genetics (2013) ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15 (7): 565-574. (URL: [https://www.acmg.net/docs/IF\\_Statement\\_Final\\_7.24.13.pdf](https://www.acmg.net/docs/IF_Statement_Final_7.24.13.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- American College of Medical Genetics (2014) ACMG Updates Recommendation on “Opt Out” for Genome Sequencing Return of Results. (URL: [https://www.acmg.net/docs/Release\\_ACMGUpdatesRecommendations\\_final.pdf](https://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- American College of Medical Genetics (2015a) ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med* 17 (1): 68-69. (URL: <https://www.nature.com/articles/gim2014151.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- American College of Medical Genetics, Association of Molecular Pathologists (2015b) 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* 17 (5): 405-424. (URL: <http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/pdf/gim201530a.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- American College of Medical Genetics (2017) Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 19 (2): 249-255. (URL: <http://www.acmg.net/PDFLibrary/Reporting-Secondary-Findings.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- American College of Medical Genetics (2018) Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider - a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 21 (4): 769–771. (URL: <http://www.acmg.net/PDFLibrary/Patient%20recontact.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Auffray C, Balling R, Barroso I, Bencze L, Benson M, Bergeron J et al. (2016) Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. *Genome Med* 8 (1): 71. (URL: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13073-016-0323-y?site=genomemedicine.biomedcentral.com>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Biesecker LG, Green RC (2014) Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 370 (25): 2418-2425.
- Braconi D, Bernardini G, Millucci L, Santucci A (2018) Foodomics for human health: current status and perspectives. *Exp Rev Proteomics* 15 (2): 153-164.
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 111 (38): A1583-1618. (URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Bundesärztekammer (2018) (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018. (URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO-16112018.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/MWBO-16112018.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).

- Bundesministerium für Gesundheit (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist. (URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Capozzi F, Bordoni A (2013) Foodomics: a new comprehensive approach to food and nutrition. *Genes Nutr* 8 (1): 1-4.
- Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R et al. (2015) Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn* 35 (7): 656-662. (URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pd.4583>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Cordier C, Lambert D, Voelckel MA, Hosterey-Ugander U, Skirton H (2012) A profile of the genetic counsellor and genetic nurse profession in European countries. *J Community Genet* 3 (1): 19-24.
- Cordoba M, Rodriguez-Quiroga SA, Vega PA, Salinas V, Perez-Maturo J, Amartino H et al. (2018) Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach. *PLoS One* 13 (2): e0191228. (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0191228&type=printable>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X et al. (2017) HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med* 23 (4): 517-525.
- de Wert G, Dondorp W, Bianchi DW (2017) Fetal therapy for Down syndrome: an ethical exploration. *Prenat Diagn* 37 (3): 222-228.
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2017) S3-Leitlinie: Kolorektales Karzinom. AWMF, Register-Nr. 021/007OL (Hrsg.). (URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011) S2-Leitlinie: Humangenetische Diagnostik und Beratung – 21/06/2011. *medgen* 23 (2): 281-323. (URL: [https://www.bvdh.de/download/LL\\_ST/2011\\_06\\_24\\_S2\\_LL\\_Humangenetik.pdf](https://www.bvdh.de/download/LL_ST/2011_06_24_S2_LL_Humangenetik.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013) Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. 25 (2): 184-186. (URL: [http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL\\_und\\_Stellungnahmen/2013\\_05\\_28\\_Stellungnahme\\_zu\\_genetischen\\_Zufallsbefunden.pdf](http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2013_05_28_Stellungnahme_zu_genetischen_Zufallsbefunden.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2018) S1-Leitlinie: Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing. AWMF, Register-Nr. 078/016 (Hrsg.). (URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/078-016l\\_S1\\_Molekulargenetische-Diagnostik-mit-Hochdurchsatz-Verfahren-der-Keimbahn-2018-07\\_1\\_02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-mit-Hochdurchsatz-Verfahren-der-Keimbahn-2018-07_1_02.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2018) Screening-Kommission Jahresbericht 2018. (URL: <https://www.dgkj.de/die-gesellschaft/struktur/kommissionen-und-ags/screening-kommission/>, zugegriffen am 29.03.2019).

- Deutscher Bundestag (2008) Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). Drucksache 16/105321-52. (URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Deutscher Ethikrat (2018) Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen: Ad-hoc-Empfehlung. (URL: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- DIN Normen.© 2019 DIN Deutsches Institut für Normung e. V., <https://www.din.de/de> (zugegriffen am: 29.03.2019).
- Dolk H, Loane M, Garne E (2010) The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686: 349-364.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG) and American Society of Human Genetics (ASHG) (2015) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 23 (11): 1438–1450. (URL: <https://www.nature.com/articles/ejhg201557.pdf>, zugegriffen am 29.3.2019).
- Dondorp W (2018) The 'Normalization' of Prenatal Screening: Prevention as Prenatal Beneficence. In: Schmitz D, Clarke A, Dondorp W (Hrsg.). *The Fetus as a Patient - A Contested Concept and its Normative Implications*. Biomedical Law and Ethics Library; London, New York; Routledge, S. 144-153.
- Dragojlovic N, Elliott AM, Adam S, van Karnebeek C, Lehman A, Mwenifumbo JC et al. (2018) The cost and diagnostic yield of exome sequencing for children with suspected genetic disorders: a benchmarking study. *Genet Med* 20 (9): 1013-1021.
- Dukhovny S, Norton ME (2018) What are the goals of prenatal genetic testing? *Sem Perinatol* 42 (5): 270-274.
- Elliott AM, du Souich C, Adam S, Dragojlovic N, van Karnebeek C, Nelson TN et al. (2018) The Genomic Consultation Service: A clinical service designed to improve patient selection for genome-wide sequencing in British Columbia. *Mol Genet Genomic Med* 10.1002/mgg3.410.
- Erlich Y, Shor T, Pe'er I, Carmi S (2018) Identity inference of genomic data using long-range familial searches. *Science* 362 (6415): 690-694.
- European Society of Human Genetics, EuroGentest (2016) Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24 (1): 2-5. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/vaop/ncurrent/pdf/ejhg2015226a.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- European Society of Human Genetics (2019) Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 27 (2): 169-182. (URL: <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0285-1.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Feichtinger J (2016) Nutrigenomik - Besser essen mit dem Gencode? *UGB Forum* 5: 218-220. (URL: <https://www.uqb.de/ernaehrungsberatung/nutrigenomik/>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A, Shafquat A, Abu-Ali G, Morgan XC et al. (2015) Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nature Rev Microbiol* 13: 360.

- Fuchs B-AS, Lieder I, Stelzer G, Mazor Y, Buzhor E, Kaplan S et al. (2016) GeneAnalytics: An Integrative Gene Set Analysis Tool for Next Generation Sequencing, RNAseq and Microarray Data. OMICS 20 (3): 139-151. (URL: [https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/omi.2015.0168?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/omi.2015.0168?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E et al. (2017) Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. Lancet Oncol 18 (8): 1022-1039.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) – zuletzt geändert am 21. April 2016 (in Kraft getreten am 20. Juli 2016). (URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_iK-2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_iK-2016-07-20.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahr ("Kinder-Richtlinien") – zuletzt geändert am 19. Oktober 2017 (in Kraft getreten am 16. März 2018). (URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL\\_Kinder\\_2017-10-19\\_iK-2018-03-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 54 (11): 1248-1256. (URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2012a) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 und Nr. 2b GenDG – in der Fassung vom 17.07.2012. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Qualifikation\\_Abstammungsbeurteilung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualifikation_Abstammungsbeurteilung.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2012b) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG – in der Fassung vom 16.11.2011. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 56 (2): 321-324. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Reihenuntersuchung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2012c) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG – in der Fassung vom 17.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 159-162. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Med\\_Bedeutung\\_genet\\_Eigenschaften.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Med_Bedeutung_genet_Eigenschaften.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).

- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013a) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung der vorgeburtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 5 GenDG – in der Fassung vom 12.04.2013. Bundesgesundheitsbl 56 (7): 1023–1027. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-VorgeburtlicheRisikoabklaerung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-VorgeburtlicheRisikoabklaerung.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013b) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG – in der Fassung vom 06.07.2012. Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Qualitaetssicherung\\_genet\\_Analysen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaetssicherung_genet_Analysen.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG – in der Fassung vom 28.04.2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Aufklaerung\\_med\\_Zwecke\\_geaendert.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.03.2019).
- Ghidini A, Bianchi DW, Levy B, Van Mieghem T, Deprest J, Chitty LS (2019) In case you missed it: The prenatal diagnosis editors bring you the most significant advances of 2018. *Prenat Diagn* 39 (2): 61-69. (URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pd.5407>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Gibbon A, Saunders CJ, Collins M, Gamiieldien J, September AV (2018) Defining the molecular signatures of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures: A whole-exome sequencing approach. *PLoS One* 13 (10): e0205860. (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205860>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Gibney M (2015) Personalised nutrition: Food4Me project. The European Food Information Council (EUFIC). (URL: [https://www.eufic.org/en/collaboration/article/personalised-nutrition-food4me-project\\_open\\_access](https://www.eufic.org/en/collaboration/article/personalised-nutrition-food4me-project_open_access), zugegriffen am 29.03.2019).
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH (2017) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10.1002/uog.17484.
- Grati FR, Barlocco A, Grimi B, Milani S, Frascoli G, Di Meco AM et al. (2010) Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes. *Am J Med Genet A* 152A (6): 1434-1442.
- Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L et al. (2015) Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn* 35 (8): 801-809.
- Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM (2014) Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 26 (2): 92-103.

- Guedj F, Pennings JL, Massingham LJ, Wick HC, Siegel AE, Tantravahi U et al. (2016) An Integrated Human/Murine Transcriptome and Pathway Approach To Identify Prenatal Treatments For Down Syndrome. *Sci Rep* 6: 32353. (URL: <https://www.nature.com/articles/srep32353.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y (2013) Identifying personal genomes by surname inference. *Science* 339 (6117): 321-324.
- Harper JC, Aittomaki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W et al. (2018) Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *Eur J Hum Genet* 26 (1): 12-33. (URL: <https://www.nature.com/articles/s41431-017-0016-z>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Heffernan SM, Kilduff LP, Day SH, Pitsiladis YP, Williams AG (2015) Genomics in rugby union: A review and future prospects. *Eur J Sport Sci* 15 (6): 460-468.
- Herault Y, Delabar JM, Fisher EMC, Tybulewicz VLJ, Yu E, Brault V (2017) Rodent models in Down syndrome research: impact and future opportunities. *Dis Model Mech* 10 (10): 1165-1186. (URL: <http://dmm.biologists.org/content/dmm/10/10/1165.full.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Hindorff LA, Bonham VL, Brody LC, Ginoza MEC, Hutter CM, Manolio TA et al. (2018) Prioritizing diversity in human genomics research. *Nat Rev Genet* 19 (3): 175-185.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016) Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie - Abschlussbericht: IQWiG (Hrsg.). (URL: [https://www.iqwig.de/download/S15-01\\_Abschlussbericht\\_Neugeborenen-Screening-auf-Tyrosinaemie-Typ-I.pdf](https://www.iqwig.de/download/S15-01_Abschlussbericht_Neugeborenen-Screening-auf-Tyrosinaemie-Typ-I.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften - Abschlussbericht: IQWiG (Hrsg.). (URL: [https://www.iqwig.de/download/S16-06\\_Nicht-invasive-Praenataldiagnostik-NIPD\\_Abschlussbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/S16-06_Nicht-invasive-Praenataldiagnostik-NIPD_Abschlussbericht_V1-0.pdf), zugegriffen am 29.03.2019).
- International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), Perinatal Quality Foundation (PQF) (2018) Joint Position Statement on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis: Wiley-Blackwell (Hrsg.). *Prenat Diagn* 38 (1): 6-9. (URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pd.5195>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Jiménez F, Nordmann N (2016) Wie Genetic Profiling den Leistungssport verändert. *Welt*. (URL: <https://www.welt.de/wissenschaft/article157086811/Wie-Genetic-Profiling-den-Leistungssport-veraendert.html>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M (2017a) Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet* 296 (4): 645-651.
- Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M (2017b) Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet* 296 (4): 635-643.
- Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Luthgens K, Schmid M et al. (2018) First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51 (4): 437-444.
- Kalsner L, Twachtman-Bassett J, Tokarski K, Stanley C, Dumont-Mathieu T, Cotney J et al. (2018) Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications. *Mol Genet Genomic Med* 6 (2): 171-185.

- Kuehn BM (2016) Treating trisomies: Prenatal Down's syndrome therapies explored in mice. *Nat Med* 22 (1): 6-7.
- Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V et al. (2018) Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Ann Intern Med* 168 (2): 100-109.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2012) Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 366 (15): 1382-1392.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15 (8): 852-861.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2016) Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17 (11): 1579-1589.
- Levy B, Bianchi DW, Van Mieghem T, Deprest J, Ghidini A, Chitty LS (2018) In case you missed it: The Prenatal Diagnosis editors bring you the most significant advances of 2017. *Prenat Diagn* 38 (2): 83-90. (URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pd.5210>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Maiuri L, Raia V, Kroemer G (2017) Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis. *Cell Death Differ* 24 (11): 1825-1844. (URL: <https://www.nature.com/articles/cdd2017126.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Maqueda M, Roca E, Brotons D, Soria JM, Perera A (2017) Affected pathways and transcriptional regulators in gene expression response to an ultra-marathon trail: Global and independent activity approaches. *PLOS ONE* 12 (10): e0180322. (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180322>, zugegriffen am 29.03.2019).
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS et al. (2001) Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genet Med* 3: 23.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. (2016) Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375 (22): 2154-2164.
- Mitchell M (2018) As Genealogy Databases Aid in Crime-Solving, Are Courts Ready to Tackle DNA Privacy? *The Legal Intelligencer* (URL: [https://www.law.com/thelegalintelligencer/2018/07/23/as-genealogy-databases-aid-in-crime-solving-are-courts-ready-to-tackle-dna-privacy/?slreturn=20190004103312\\_open\\_access](https://www.law.com/thelegalintelligencer/2018/07/23/as-genealogy-databases-aid-in-crime-solving-are-courts-ready-to-tackle-dna-privacy/?slreturn=20190004103312_open_access), zugegriffen am 29.03.2019).
- Montaut S, Tranchant C, Drouot N, Rudolf G, Guissart C, Tarabeux J et al. (2018) Assessment of a Targeted Gene Panel for Identification of Genes Associated With Movement Disorders. *JAMA Neurol* 75 (10): 1234-1245.
- Nakano-Kobayashi A, Awaya T, Kii I, Sumida Y, Okuno Y, Yoshida S et al. (2017) Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114 (38): 10268-10273.
- Nowak KJ, Bauskis A, Dawkins HJ, Baynam G (2018) Incidental inequity. *Eur J Hum Genet* 26 (5): 616-617. (URL: <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0101-y.pdf>, zugegriffen am 29.03.2019).

- Olfson E, Cottrell CE, Davidson NO, Gurnett CA, Heusel JW, Stitzel NO et al. (2015) Identification of Medically Actionable Secondary Findings in the 1000 Genomes. *PLoS One* 10 (9): e0135193. (URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0135193&type=printable>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Pabalan N, Tharabenjasin P, Phababpha S, Jarjanazi H (2018) Association of COL5A1 gene polymorphisms and risk of tendon-ligament injuries among Caucasians: a meta-analysis. *Sports Med Open* 4 (1): 46. (URL: <https://sportsmedicine-open.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s40798-018-0161-0>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, Bi W, Ward PA, Peacock S et al. (2017) Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol* 217 (6): 691.e1-691.e6.
- Posey JE, Harel T, Liu P, Rosenfeld JA, James RA, Coban Akdemir ZH et al. (2017) Resolution of Disease Phenotypes Resulting from Multilocus Genomic Variation. *N Engl J Med* 376 (1): 21-31.
- Putignani L, Dallapiccola B (2016) Foodomics as part of the host-microbiota-exposome interplay. *J Proteomics* 147: 3-20.
- Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C et al. (2006) Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 140 A (19): 2063-2074. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.31416>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, Goldstein DB, Long JC, Bamshad MJ et al. (2010) Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges, and implications. *Am J Hum Genet* 86 (5): 661-673.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G et al. (2017) ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (6): 815-816. (URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uoq.17483>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaidis KH (2017) Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (6): 714-720.
- Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M et al. (2015) Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in Clinical Practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for Non-invasive Prenatal Tests (NIPT). *Ultraschall in Med* 36 (05): 507-510.
- Schmid M, Wang E, Bogard PE, Bevilacqua E, Hacker C, Wang S et al. (2018) Prenatal Screening for 22q11.2 Deletion Using a Targeted Microarray-Based Cell-Free DNA Test. *Fetal Diagn Ther* 44 (4): 299-304. (URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/484317>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Sivertsen EA, Haug KBF, Kristianslund EK, Troseid AS, Parkkari J, Lehtimäki T et al. (2019) No Association Between Risk of Anterior Cruciate Ligament Rupture and Selected Candidate Collagen Gene Variants in Female Elite Athletes From High-Risk Team Sports. *Am J Sports Med* 47 (1): 52-58.

- Skirton H, Cordier C, Lambert D, Hosterey Ugander U, Voelckel MA, O'Connor A (2013) A study of the practice of individual genetic counsellors and genetic nurses in Europe. *J Community Genet* 4 (1): 69-75.
- Skirton H (2018) More than an information service: are counselling skills needed by genetics professionals in the genomic era? *Eur J Hum Genet* 26 (9): 1239-1240.
- Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierio PA, Marincola FM, De Lorenzo A (2018) The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med* 16 (1): 75.
- Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R (2015) Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci* 9: 265.
- Stein R (2018). Results Of At-Home Genetic Tests For Health Can Be Hard To Interpret National public radio.
- Stelzer G, Plaschkes I, Oz-Levi D, Alkelai A, Olender T, Zimmerman S et al. (2016) VarElect: the phenotype-based variation prioritizer of the GeneCards Suite. *BMC Genomics* 17 (2): 444. (URL: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12864-016-2722-2>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Stringer M, Goodlett CR, Roper RJ (2017) Targeting trisomic treatments: optimizing Dyrk1a inhibition to improve Down syndrome deficits. *Mol Genet Genomic Med* 5 (5): 451-465. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.334>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Valli V, Heilmann K, Danesi F, Bordoni A, Gerhäuser C (2018) Modulation of Adipocyte Differentiation and Proadipogenic Gene Expression by Sulforaphane, Genistein, and Docosahexaenoic Acid as a First Step to Counteract Obesity. *Oxidative Med Cell Longevity* 2018: 8.
- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL et al. (2011) The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 17 (2): 179-188.
- Vecchio M, Curro M, Trimarchi F, Naccari S, Caccamo D, Ientile R et al. (2017) The Oxidative Stress Response in Elite Water Polo Players: Effects of Genetic Background. *Biomed Res Intern* 2017: 9.
- Vel Szic KS, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W (2015) From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics* 7 (1): 33. (URL: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13148-015-0068-2>, zugegriffen am 29.03.2019).
- Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO (2016) First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48 (4): 446-451.
- Wang DD, Hu FB (2018) Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diab Endocrinol* 6 (5): 416-426.
- Zeihner C (2017). Wer bin ich? Das boomende Geschäft mit den Gentests. dpa.