

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG

in der Fassung vom 16.11.2012
veröffentlicht und in Kraft getreten am 03.12.2012

I Vorwort

Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) in Kraft getreten. Die Aufgabe, Richtlinien im gesetzlichen Rahmen (§ 23 GenDG) für verschiedene Teilbereiche des GenDG zu erarbeiten, wurde der beim Robert Koch-Institut eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) übertragen. Die GEKO ist aus 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie 3 Vertretern der für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten, der Verbraucherinnen und Verbraucher und der Selbsthilfe behinderter Menschen auf Bundesebene maßgeblichen Organisationen zusammengesetzt.

Die GEKO hat unter anderem den gesetzlichen Auftrag, nach § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen festzulegen.

Daneben prüft und bewertet die GEKO genetische Reihenuntersuchungen nach § 16 Abs. 2 GenDG. Dazu ist zunächst vor der nach § 16 Abs. 2 GenDG notwendigen Stellungnahme der GEKO im Einzelfall die neu zu untersu-

chende Zielkrankheit eindeutig festzulegen und zu bezeichnen. Ebenso sind der beabsichtigte „Zeitpunkt der Untersuchung, die Untersuchungsmethoden, die Interventionsoptionen sowie die Organisationsstrukturen“¹ zu benennen. Der Antragsteller hat die ethische Vertretbarkeit nach § 16 Abs. 1 und 2 GenDG zu begründen.

Diese Richtlinie betrifft genetische Reihenuntersuchungen, die dem GenDG (§ 3 Nr. 1) und einer Stellungnahmepflicht nach § 16 Abs. 2 GenDG unterliegen. Sie gilt nur für solche genetischen Reihenuntersuchungen, die erst nach Inkrafttreten des GenDG am 01.02.2010 eingeführt und damit erst dann begonnen wurden. Zur Zeit des Inkrafttretens des Gesetzes bereits durchgeführte Reihenuntersuchungen, wie z. B. das Neugeborenen-Screening, bleiben davon unberührt. Werden eingeführte genetische Reihenuntersuchungen um neue Zielkrankheiten ergänzt, findet diese Richtlinie insoweit ebenfalls Anwendung.

II Einleitung

Bei einer genetischen Reihenuntersuchung handelt es sich um eine Maßnahme, bei der die gesamte Population oder umschriebene Bevölkerungsgruppen mit einer definierten genetischen Untersu-

chung im Sinne des § 3 Nr. 1 GenDG systematisch auf die Wahrscheinlichkeit hin, an einer bestimmten Zielkrankheit zu erkranken oder gesundheitlichen Störung zu leiden, untersucht werden. Es geht also um Verfahren, die gezielt auf die Ermittlung genetischer Eigenschaften angelegt sind und für deren Durchführung nicht eine individuelle Motivation bzw. individuelle Indikation im Vordergrund steht. Die untersuchten Personen zeigen zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Regel keine Krankheitssymptome. Das schließt nicht aus, dass in Einzelfällen bereits Krankheitssymptome vorliegen können. Im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung werden Individuen mit tatsächlich erhöhter Krankheitswahrscheinlichkeit identifiziert, denen eine weiterführende Diagnostik empfohlen wird. Voraussetzung ist dabei, dass die Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen aufgrund frühzeitiger Diagnose nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar sind oder ihnen vorgebeugt werden kann (§ 16 Abs. 1 GenDG).

Aus ethischer Perspektive besteht ein erheblicher Unterschied zwischen einer genetischen Untersuchung, die aus konkretem und auf die individuelle Person bezogenem Anlass erfolgt, und einer genetischen Untersuchung, die im Rahmen einer Reihenuntersuchung an in

¹ BT-Drucks. 16/10532, S. 40.

der Mehrzahl nicht betroffenen Personen durchgeführt wird. Die ethischen Wertimplikationen bei individuell veranlassten Untersuchungen stellen die Abwägung des individuellen Verhältnisses von Risiko (mögliche Schäden) und Nutzen unter Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes und des Wohls des Einzelnen dar. Das Wohl bezieht sich auch auf die Option des Nichtwissens. Über diese rein individuelle Betrachtung hinaus findet bei einer genetischen Reihenuntersuchung das öffentliche Interesse Berücksichtigung. Dies ist als Vor- und Fürsorge für die betroffenen Personen zu verstehen. Je nach Reihenuntersuchung ist es das Ziel, dass möglichst viele Individuen aus der Zielgruppe auf der Grundlage einer informierten Entscheidung teilnehmen oder dazu die Möglichkeit erhalten. Dieses Interesse kann neben das Selbstbestimmungsrecht und das Wohl des Einzelnen treten. Es besteht daher ein höheres Risiko, die Selbstbestimmung des Einzelnen sowie sein Recht auf Nichtwissen einzuschränken. Daraus ergibt sich, dass ethisch nur solche Untersuchungen im Rahmen von genetischen Reihenuntersuchungen zu rechtfertigen sind, die einen Nutzen für das Individuum enthalten, der über das reine Wissen um eine Erkrankungswahrscheinlichkeit hinausgeht. Diese ethisch begründete Vorbedingung für genetische Reihenuntersuchungen wird im oben erwähnten § 16 Abs. 1 GenDG rechtlich umgesetzt.

In dieser Richtlinie werden sowohl Anforderungskriterien an neue Zielkrankheiten (s. Abschnitt III.) beschrieben als auch Anforderungen an die Organisation und Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (s. Abschnitt IV.) definiert. Diese orientieren sich an den auf der Grundlage der Screeningkriterien der WHO von Wilson und Jungner [1] entwickelten spezifischen Kriterien für genetische Reihenuntersuchungen nach Andermann et al. [2].

III Anforderungskriterien an neue Zielkrankheiten

1. Voraussetzung für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung sind die präzise Definition der Zielkrankheit und der Zielgruppe

(Gesamtpopulation oder definierte Risikogruppe), die Kenntnis des Nutzens und der unmittelbaren Untersuchungsrisiken sowie der Risiken einer ggf. folgenden klinischen Intervention. Ebenso soll der vorgesehene Zeitraum für die Durchführung der genetischen Reihenuntersuchung dargelegt werden.

2. Die Grundlagen der genetischen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung, deren Spontanverlauf in seiner Variabilität sowie ggf. Trägereigenschaften müssen hinlänglich bekannt sein. Ebenso müssen nachvollziehbare Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung sowie ggf. einer genetischen Veränderung in der Zielgruppe vorgelegt werden.
3. Die zu untersuchende genetische Eigenschaft soll Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann. Das heißt, dass die zu untersuchende genetische Eigenschaft eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung betreffen soll, die bei natürlichem Verlauf zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung nicht nur in Einzelfällen schon zu Schäden geführt haben kann, die eine genetische Reihenuntersuchung rechtfertigen. Es ist insbesondere der Nutzen für Erkrankte mit ausgeprägtem und mit mildem Phänotyp darzulegen und gegen die jeweils möglichen Belastungen oder Schäden, auch der Nicht-Erkrankten, abzuwägen.
4. Voraussetzung für die genetische Reihenuntersuchung ist das Vorhandensein wirksamer und akzeptierter Interventionen (z. B. Prävention, Therapie). Daneben muss eine kohärente Management-Strategie für die Zielkrankheit vorliegen, d. h., dass für den Fall eines positiven Untersuchungsergebnisses die konkrete und zeitnahe Umsetzung der Betreuung und Intervention plausibel dargelegt wird.
5. Es muss ein geeignetes, standardisiertes und validiertes Diagnostikverfahren vorhanden sein. Dabei ist

bei einer genetischen Reihenuntersuchung darauf zu achten, dass die Sensitivität, insbesondere jedoch die Spezifität der eingesetzten Methode hoch ist, um einerseits möglichst alle Betroffenen zu finden, andererseits jedoch möglichst wenige Personen durch falsch positive Untersuchungsergebnisse unnötig zu beunruhigen und geringen Schaden zu verursachen.

6. Es ist eine eindeutige Festlegung darüber zu treffen, wann ein Untersuchungsergebnis als „positiv“, „negativ“ oder „unklar“ eingestuft wird. Für jede der drei Konstellationen muss vorab festgelegt sein, wie das Untersuchungsergebnis mitgeteilt und im Anschluss an die Mitteilung verfahren werden soll. Dies schließt auch den Umgang mit dem Feststellen einer Anlageträgerschaft ein, sofern ein solches Untersuchungsergebnis ebenfalls mit der genetischen Reihenuntersuchung erzielt werden kann.
7. Die Voraussetzung für die Einführung einer genetischen Reihenuntersuchung ist eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für deren Effektivität. Das heißt, es muss belegt sein, dass im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung durch eine frühzeitige Diagnosestellung eine Morbiditäts- oder Mortalitätsreduktion im Hinblick auf die Zielerkrankung erreicht werden kann. Wissenschaftliche Arbeiten (Studien, Modellprojekte) sollen zuvor in der vorgesehenen Zielpopulation – soweit dies möglich ist – gezeigt haben, dass die geplante genetische Reihenuntersuchung die oben genannten Kriterien erfüllen kann. Eine Übertragbarkeit von Studien/Modellprojekten, die in anderen Ländern mit anderen Gesundheitssystemen oder Bevölkerungszusammensetzungen durchgeführt wurden, ist nicht zwangsläufig gegeben.
8. Der Nutzen einer genetischen Reihenuntersuchung muss die Risiken, einschließlich psychischer, physischer und sozialer Risiken, im Vergleich zur Nichtdurchführung der genetischen Reihenuntersuchung eindeu-

tig überwiegen. Risiken können insbesondere unnötige Beunruhigung und Belastungen durch weiterführende Diagnostik bei falsch positiven Ergebnissen sein. Daher ist die Rate an Personen mit falsch positivem Untersuchungsergebnis besonders bei invasiven Folgeuntersuchungen ein entscheidendes Maß für die Bewertung einer möglichen genetischen Reihenuntersuchung. Weitere Risiken können unter anderem versicherungs- oder arbeitsrechtliche Konsequenzen sein.

IV Anforderungen an die Organisation und Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen

1. Um das Prinzip der Gleichheit zu gewährleisten, muss sichergestellt sein, dass allen Angehörigen der Zielpopulation unabhängig vom Versichertenstatus die genetische Untersuchung angeboten wird und auffällige Ergebnisse abgeklärt werden können. Ebenso muss eine Struktur und Logistik bereitgehalten werden, die diese Abklärung sicherstellt (Tracking).
2. Dem Prinzip der Selbstbestimmung muss durch eine umfassende Aufklärung und die anschließende informierte Einwilligung (informed consent) Rechnung getragen werden. Genetische Reihenuntersuchungen erfordern eine vorherige mündliche ärztliche Aufklärung. Diese kann durch standardisierte Aufklärungsmaterialien unterstützt werden. Die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sind in einer gesonderten Richtlinie der GEKO geregelt [3]. In mit besonderer Dringlichkeit begründeten Ausnahmefällen (s. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16.12.2010 zur Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das GenDG [4]) kann die Aufklärung durch standardisierte Aufklärungsmaterialien bei ergänzend gewährleisteten und angebotenen Rückfragemöglichkeiten an eine ärztliche Person auch durch Nicht-

- Ärzte erfolgen. Die umfassende Aufklärung schließt eine Erläuterung des Zieles der genetischen Reihenuntersuchung, der Untersuchungsmethode (z. B. Analyse von Genprodukten, molekulargenetische Analysen), des Untersuchungsablaufs, des voraussichtlichen Nutzens, der Freiwilligkeit, der möglichen Konsequenzen der Teilnahme wie der Nichtteilnahme sowie der Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses inklusive möglicher Auswirkungen auf die Familie der betroffenen Person ein. Dabei sollte auf die möglichen Ergebnisse der genetischen Reihenuntersuchung, deren Häufigkeiten (angegeben in natürlichen Häufigkeiten, z. B.: von 100 untersuchten Personen mit positivem Ergebnis sind 5 tatsächlich betroffen) und deren mögliche Folgen vorbereitet werden. Die Aufklärung umfasst auch das Recht der betroffenen Person, die Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die betroffene Person muss im Rahmen der Aufklärung auch über das Ergebnis der Bewertung der genetischen Reihenuntersuchung durch die GEKO unterrichtet werden (§ 9 Abs. 2 Nr. 6 GenDG). Die Einwilligung kann auf einem standardisierten Formular erteilt und jederzeit – auch mündlich – widerrufen werden. Für nicht-einwilligungsfähige Personen gelten § 14 GenDG und die Regeln der entsprechenden Richtlinie der GEKO [5].
3. Bei der genetischen Reihenuntersuchung ist während des gesamten Prozesses eine angemessene Informations- und Rückfragemöglichkeit bei einer dafür qualifizierten ärztlichen Person zu gewährleisten. Das ist besonders wichtig bei einem auffälligen Untersuchungsergebnis, das nach unabhängigen Kontrollen des auffälligen Erstergebnisses fortbesteht.
 4. Für eine genetische Reihenuntersuchung ist ein integriertes Programm zu entwickeln, das alle unter Abschnitt IV.5. genannten Strukturmerkmale einbindet. Innerhalb dieses Programms müssen klare Verantwortlichkeiten definiert sein.
 5. Die notwendige Infrastruktur für eine genetische Reihenuntersuchung

mit Informations- und Beratungsangebot (s. Richtlinie der GEKO über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung [6]), Screening-Laboratorien, medizinischer Betreuung/Intervention und Prozessmanagement inklusive eines Trackingsystems (s. Abschnitt IV.1.) muss im Antrag im Sinne des § 16 Abs. 2 GenDG nachvollziehbar dargelegt werden.

6. Eine genetische Reihenuntersuchung muss einer ständigen Überprüfung ihrer Qualität unterliegen. Dies bedeutet, dass eine kontinuierliche Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität notwendig ist und die entsprechenden qualitätssichernden Maßnahmen vor Beginn der genetischen Reihenuntersuchung festgelegt sein müssen. Die Ergebnisse dieser Evaluation sind zu veröffentlichen.

V Begründung

Mit dieser Richtlinie werden die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG formuliert.

Die Fürsorgepflicht für die von einer zukünftigen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung betroffenen Personen begründet die Empfehlung für eine genetische Reihenuntersuchung. Dies ist mit dem Begriff des öffentlichen Interesses gemeint, mit dem der Gesetzgeber die Zulässigkeit genetischer Reihenuntersuchungen begründet: „*Da bei genetischen Reihenuntersuchungen das öffentliche Interesse an der Untersuchung über das individuelle Interesse der untersuchten Personen gestellt wird und damit besondere Risiken wie die Gefahr einer Druckausübung auf Teilnahme oder einer Stigmatisierung von Personen, die die Teilnahme verweigert haben, verbunden sind, ist es geboten, eine solche Untersuchung einer vorherigen Prüfung und Bewertung zu unterwerfen*“.² Unter Umständen kann also durch die Teilnahme an einer genetischen Reihenuntersuchung die Autonomie des Einzelnen tangiert werden. Deshalb ist dafür Sorge zu tragen, dass die Aufklärung sorgfältig erfolgt und die Freiwilligkeit der Teilnahme gewährleistet wird.

² BT-Drucks. 16/10532, S. 33.

Die Publikation der Qualitätsberichte dient auch dazu, der GEKO zu ermöglichen, ihre Empfehlungen nach § 16 Abs. 2 GenDG zu überprüfen.

Die Aufklärung vor genetischen Reihenuntersuchungen orientiert sich an den gesetzlichen Vorgaben und kann ausnahmsweise in der Weise erfolgen, dass bei zeitlicher Dringlichkeit des Verfahrens eine Rückfragemöglichkeit an eine ärztliche Person gegeben ist. Dies kann z. B. bei der Notwendigkeit eines unverzüglichen Therapiebeginns bei Personen mit positivem Untersuchungsergebnis der Fall sein.

Inkrafttreten

Diese Richtlinie wird nach Verabschiedung ihrer endgültigen Form durch die GEKO mit der Veröffentlichung auf der Homepage des RKI wirksam.

Literatur

1. Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles and practice for screening for disease. – Geneva: World Health Organisation. Public Health Papers (No. 34). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO_PHP_34.pdf (Zugegriffen: 27.11.2012)
2. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I (2011) Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. *Public Health Genomics* 14(1):9–16
3. 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. <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/> (Zugegriffen: 27.11.2012)
4. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG). *BAnz* 2011 (40):1013. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1251/2010-12-16_Kinder-RL_Anpassung%20GenDG_BAnz.pdf (Zugegriffen: 27.11.2012)
5. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach 14 in Verbindung mit 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/> (Zugegriffen: 27.11.2012)
6. 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. <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/> (Zugegriffen: 27.11.2012)

Weiterführende Literatur

- Godard B, Kate L ten, Evers-Kiebooms G, Ayme S (2003) Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 11(Suppl 2):S49–S87. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v11/n2s/pdf/5201113a.pdf> (Zugegriffen: 27.11.2012)
- Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF et al (2010) Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics* 13(2):106–115
- Javaheer P, Nyoungui E, Kaariainen H et al (2010) Genetic screening in Europe. *Public Health Genomics* 13(7–8):524–537
- Petros M (2012) Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med* 14(1):129–134