



Zweiter Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission





Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

**Zweiter Bericht gemäß § 23 Abs. 4
Gendiagnostikgesetz (GenDG)
für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2015**

Dieser Tätigkeitsbericht wurde in Teilen auf der 27. ordentlichen Sitzung der GEKO am 6. November 2015 sowie in einem anschließenden schriftlichen Beschlussverfahren endgültig am 25. November 2015 abgestimmt.

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

Vorsitzender der GEKO im Berichtszeitraum: Prof. Dr. Jörg Schmidtke
Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover
Telefon: +49/511/532-6537 Telefax: +49/511/532-5865
E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.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

Internet: www.rki.de/geko

Titelbild: koya979 / Fotolia.com

Januar 2016

INHALT

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) | 1 |
| 1. GESETZLICHER AUFTRAG | 1 |
| 2. MITGLIEDER UND STELLVERTRETENDE MITGLIEDER | 2 |
| 3. STÄNDIGE GÄSTE | 4 |
| 4. GESCHÄFTSORDNUNG | 5 |
| 5. PLENARSITZUNGEN DER GEKO | 5 |
| 6. ARBEITSGRUPPEN | 5 |
| 7. RICHTLINIEN | 6 |
| 8. MITTEILUNGEN DER GEKO | 9 |
| 9. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 16 ABS. 2 GENDG | 10 |
| 10. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 23 ABS. 5 GENDG | 10 |
| 11. JUBILÄUMSVERANSTALTUNG UND WORKSHOP DER GEKO | 11 |
| II. UMSETZUNG DES GESETZLICHEN AUFTRAGES UND VORFRAGEN IM RAHMEN DER RICHTLINIENERSTELLUNG ODER -REVISION | 12 |
| 1. DIAGNOSTISCHE GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN DURCH ZYTOGENETISCHE UND MOLEKULARGENETISCHE ANALYSEN IM RAHMEN ARBEITSMEDIZINISCHER VORSORGEUNTERSUCHUNGEN GEMÄß § 20 ABS. 3 GENDG | 12 |
| 2. EINORDNUNG DER NICHT-INVASIVEN PRÄNATALDIAGNOSTIK UND DER DIESBEZÜGLICHEN BERATUNGSQUALIFIKATION | 13 |
| 3. QUALIFIKATIONSANFORDERUNGEN FÜR FACHGEBUNDENE GENETISCHE BERATUNGEN EINERSEITS UND FÜR GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN ANDERERSEITS | 16 |
| 4. GENETISCHE REIHENUNTERSUCHUNG AUF MUKOVISZIDOSE BEI NEUGEBORENEN | 20 |
| 5. STAND DER UMSETZUNG DER RICHTLINIE ÜBER DIE ANFORDERUNGEN AN DIE QUALIFIKATION ZUR UND INHALTE DER FACHGEBUNDEN GENETISCHEN BERATUNG | 23 |
| 6. ENTNAHME GENETISCHER PROBEN ZUR KLÄRUNG DER ABSTAMMUNG | 25 |
| III. BEWERTUNG DER ENTWICKLUNGEN IN DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK (§ 23 ABS. 4 GENDG) | 29 |
| 1. GESETZLICHE UND UNTERGESETZLICHE REGULIERUNG DER GENDIAGNOSTIK IN EUROPA | 29 |
| 1.1. Unspezifische nationale Gesetze | 30 |
| 1.1.1. Frankreich | 30 |
| 1.1.2. Norwegen | 30 |
| 1.1.3. Österreich | 31 |
| 1.1.4. Spanien | 31 |
| 1.2. Spezifische Gesetze | 31 |
| 1.2.1. Portugal | 32 |
| 1.2.2. Schweden | 32 |
| 1.2.3. Schweiz | 32 |
| 1.3. Supranationale Regelungen | 32 |
| 1.3.1. UNESCO | 32 |
| 1.3.2. Europäische Union | 36 |
| 1.3.3. Untergesetzliche Regulierungen | 36 |
| 2. NEXT-GENERATION SEQUENCING | 38 |
| 2.1. Genomweite next-generation sequencing basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken: Multi-Gen-Panelanalysen und Exom- und Genomsequenzierungen | 38 |
| 2.2. Umgang mit genetischen Zusatzbefunden bei Exom- und Genomsequenzierungen | 39 |
| 2.3. Variants of uncertain significance und Rekontaktierung | 42 |
| 2.4. Gegenwärtiger Stand der Anwendung von Hochdurchsatz-Sequenzierung in der Regelversorgung in Europa | 43 |
| 3. NICHT-INVASIVE PRÄNATALE TESTS | 46 |
| 3.1. Stand der Technik | 46 |
| 3.2. Implementierung von NIPT in Deutschland und international | 47 |
| 3.3. Herausforderung an Aufklärung und Beratung vor und nach NIPT | 48 |
| 3.4. Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSA) der NIPT | 50 |
| 4. VORKOMMEN UND DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON KEIMBAHMUTATIONEN UND SOMATISCHEN MUTATIONEN IM TUMORGeweBE | 51 |
| 5. WISSEN UND URTEILSFÄHIGKEIT IM BEREICH DER GENETIK | 53 |
| APPENDIX A GLOSSAR | 54 |
| APPENDIX B DANK | 59 |
| LITERATUR | 60 |

I. Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

1. Gesetzlicher Auftrag

„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)

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)

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 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 Gendiagnostik-Kommission erfolgt durch das BMG jeweils für die Dauer von drei Jahren.

Die Gendiagnostik-Kommission ist eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, zwei Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie aus 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, die für bestimmte Tätigkeiten nach dem Gesetz erforderlich sind, Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung und genetischen Beratung sowie an die Durchführung genetischer Analysen genetischer Proben, Anforderungen an die vorgeburtliche Risikoabklärung und an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (siehe auch Tabelle 2).

Die GEKO hat ihren Sitz beim Robert Koch-Institut in Berlin und wird durch ihre Geschäftsstelle sowie juristische Vertreter des Robert Koch-Instituts unterstützt. Sie vollzieht die laufenden Geschäfte, organisiert und betreut die Sitzungen der GEKO und ihrer Arbeitsgruppen, unterstützt die Mitglieder bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben und

bearbeitet wissenschaftliche Fragen zur Gendiagnostik. Die Kommission hat auf der Webseite des Robert Koch-Instituts einen eigenen Internetauftritt (www.rki.de/geko). Über die Homepage sind sowohl das GenDG und die Geschäftsordnung der GEKO also auch alle gültigen Richtlinien, Stellungnahmen und Mitteilungen der GEKO abrufbar.

2. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder

Die Zusammensetzung der GEKO folgt dem Leitbild eines pluralistisch besetzten Expertengremiums. Jedes der 18 Mitglieder hat eine Stellvertreterin oder einen Stellvertreter. Alle Mitglieder müssen in einem Selbsterklärungsbogen über ihre möglichen Interessenkonflikte bei der Ausübung ihrer Tätigkeit in der Beratung der Richtlinien Auskunft geben und gegebenenfalls aus der aktiven Mitarbeit und Abstimmung zurücktreten bzw. sich vertreten lassen.

Nachfolgend sind alle im Berichtszeitraum berufenen Mitglieder und Stellvertreter der GEKO gelistet.

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der zweiten Berufungsperiode der GEKO (November 2012 bis November 2015)

| Mitglied | Stellvertretung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE | |
| Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Vorsitzender) Institut für Humangenetik Medizinische Hochschule Hannover | Prof. Dr. Olaf Rieß Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik Universitätsklinikum Tübingen |
| Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck | Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Aachen |
| Prof. Dr. Clemens Müller-Reible Institut für Humangenetik - Biozentrum Universität Würzburg | Dr. Dieter Gläser Genetikum Neu-Ulm |
| Prof. Dr. Bernhard Weber Institut für Humangenetik Universität Regensburg | Prof. Dr. Evelin Schröck Institut für Klinische Genetik Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden |

Tabelle 1 (Fortsetzung): Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der zweiten Berufungsperiode der GEKO (November 2012 bis November 2015)

| Mitglied | Stellvertretung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE | |
| Prof. Dr. Heike Bickeböller Institut für Genetische Epidemiologie Universitätsmedizin Göttingen | Prof. Dr. Konstantin Strauch Institut für Genetische Epidemiologie Helmholtz Zentrum München Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München |
| Prof. Dr. Michael Neumaier Institut für Klinische Chemie Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg | Prof. Dr. Karl Lackner Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universitätsklinikum Mainz |
| Prof. Dr. Mariam Klouche Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin | Prof. Dr. Gabriele Siegert Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden |
| Prof. Dr. Klaus Vetter Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Berlin | Prof. Dr. Rita Schmutzler Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Köln |
| Prof. Dr. Heymut Omran Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Allgemeine Pädiatrie Universitätsklinikum Münster | Dr. Uta Nennstiel-Ratzel MPH Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit - Sachgebiet Gesundheitsberichterstattung, Epidemiologie, Sozialmedizin, Kindergesundheit, Screeningzentrum, Oberschleißheim |
| Prof. Dr. Friedrich Luft Franz-Volhard-Klinik Experimental and Clinical Research Center Universitätsmedizin Berlin Charité, Campus Buch Ab 27.11.2013 Prof. Dr. Julia Mayerle Klinik für Innere Medizin A Universitätsmedizin Greifswald | Prof. Dr. Matthias Schwab Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart Ab 27.11.2013 Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |

Tabelle 1 (Fortsetzung): Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der zweiten Berufungsperiode der GEKO (November 2012 bis November 2015)

| Mitglied | Stellvertretung |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SACHVERSTÄNDIGE AUS MEDIZIN UND BIOLOGIE | |
| Prof. Dr. Gabriele Leng SI-Gesundheitsschutz, Leitung Biomonitoring CURRENTA GmbH & Co. OHG, Leverkusen | Prof. Dr. Thomas Brüning Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Ruhr-Universität Bochum |
| Prof. Dr. Thomas Kirchner Pathologisches Institut der LMU München | Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke Institut für Pathologie Universitätsklinikum RWTH Aachen |
| Prof. Dr. Peter Schneider Institut für Rechtsmedizin – Forensische Molekularbiologie Universitätsklinikum Köln | Prof. Dr. Rüdiger Lessig Institut für Rechtsmedizin Universitätsklinikum Halle (Saale) |
| SACHVERSTÄNDIGE AUS RECHT UND ETHIK | |
| Prof. Dr. Henning Rosenau (Stellvertretender Vorsitzender) Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg | Dr. Regine Cramer Fachanwältin für Medizinrecht c/o Sozietät Schmidt, von der Osten & Huber, Essen |
| Prof. Dr. Elisabeth Hildt Center for the Study of Ethics in the Professions Illinois Institute of Technology, Chicago | PD Dr. Dagmar Schmitz Institut für Geschichte, Theorie und Ethik in der Medizin Uniklinik RWTH Aachen |
| VERTRETUNG AUS PATIENTEN- UND VERBRAUCHERORGANISATIONEN SOWIE BEHINDERTENVERBÄNDEN | |
| Dr. Katrin Grüber Institut Mensch, Ethik und Wissenschaft gGmbH, Berlin | Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust Bundesgeschäftsführerin Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V., Berlin |
| Prof. Dr. Regine Kollek Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt (FSG BIOGUM) Forschungsgruppe Medizin Universität Hamburg | Prof. Dr. Raimund Geene Fachbereich Angewandte Humanwissenschaften Hochschule Magdeburg-Stendal |
| Prof. Dr. Dr. Sigrid Graumann Evangelische Fachhochschule Rheinland- Westfalen-Lippe, Bochum | Uta Wagenmann Gen-ethisches Netzwerk e.V., Berlin |

3. Ständige Gäste

An den Sitzungen der GEKO nehmen regelmäßig auch geladene Gäste teil. Diese sind Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums für Justiz, des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, des Bundesministeriums für Bildung und

Forschung und des Gemeinsamen Bundesausschusses. Als Vertreterinnen der Länderministerien wurden Frau Angela Engelhard (Thüringen) und Frau Dr. Birgit Sitepu (Schleswig-Holstein) (ab 01.01.2014 Frau Dr. Martha von Westerholt (Hessen)) entsandt. Die Bundesärztekammer delegierte als ständige Gäste Herrn Prof. Dr. Peter Propping und Herrn Prof. Dr. Wolfgang Vogt.

4. Geschäftsordnung

Die Kommission hat sich zu Beginn ihrer Tätigkeit eine Geschäftsordnung gegeben. Diese regelt die Verfahrensabläufe der Kommissionsarbeit, z. B. die Durchführung der Sitzungen des Plenums. Diese 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.

In der Geschäftsordnung sind Regeln zum Schutz vor Interessenkonflikten und zur Vermeidung des Anscheins von Befangenheit enthalten. Diese beinhalten auch eine Pflicht zur Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten im Vorfeld der Beratungen (§ 7 Geschäftsordnung der GEKO).

Die aktuelle Version der Geschäftsordnung der GEKO ist auf der Homepage des Robert Koch-Instituts abrufbar.¹

5. Plenarsitzungen der GEKO

Zur Wahrung ihrer Aufgaben tritt die Kommission in der Regel viermal im Jahr zu Sitzungen zusammen. Im Berichtszeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 hielt die Kommission 13 Sitzungen am Robert Koch-Institut ab. Im Rahmen ihrer konstituierenden Sitzung im Januar 2013 wurde Prof. Dr. Jörg Schmidtke (Humangenetiker) zum Vorsitzenden und Prof. Dr. Henning Rosenau (Jurist) zu seinem Stellvertreter erneut gewählt.

6. Arbeitsgruppen

Hauptaufgabe der Arbeitsgruppen der GEKO ist es, Richtlinien-Entwürfe für die Beratung im Plenum vorzubereiten.

¹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Geschaeftsordnung/GEKO_Geschaeftsordnung_node.html, zugegriffen am 18.11.2015

Im Berichtszeitraum wurden zwei neue Arbeitsgruppen gebildet. Die Arbeitsgruppe 13 beschäftigt sich mit der Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nach § 20 Abs. 3 GenDG (arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen) maßgeblichen Voraussetzungen zum Erlass einer Rechtsverordnung. Die Arbeitsgruppe 14 prüft bestehende GEKO-Richtlinien dahingehend, inwieweit diese im Hinblick auf Aufklärung und Ergebnismitteilung bei Anwendung der neuen Hochdurchsatztechnologien aktualisiert oder konkretisiert werden müssen.

Eine Übersicht aller aktuellen Arbeitsgruppen findet sich in Tabelle 2.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppen rekrutieren sich aus dem Plenum; die mehr als 20 Präsenzsitzungen der Arbeitsgruppen im Berichtszeitraum fanden zumeist in Berlin statt. Die Arbeitsgruppen haben die Möglichkeit genutzt, externe Sachverständige hinzuzuziehen, sofern dies für bestimmte Einzelfragen erforderlich erschien. Die einbezogenen Sachverständigen werden im Anhang dieses Tätigkeitsberichts namentlich gewürdigt.

7. 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 Patienten².

Es ist der Gendiagnostik-Kommission daran gelegen, die allgemeine Einschätzung wie auch spezifische Aspekte oder Verbesserungsvorschläge einzelner betroffener Fachkreise, Verbände, Organisationen zur Interessenvertretung von Patienten, Menschen mit Behinderungen und Verbrauchern sowie öffentlicher Institutionen zu erfahren, um diese bei

² 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 Inanspruchnehmer einer genetischen Untersuchung i. S. des GenDG.

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 "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.

An diesem Maßstab orientieren sich auch die jeweils von der GEKO gewählte Art der Wahrnehmung des Richtlinienauftrags und die konkrete Richtlinienform, die vor allem auch dem jeweiligen Thema angemessen Rechnung tragen muss. Tragende wissenschaftliche Quellen werden in Bezug genommen und zitiert. Zur Erleichterung des Verständnisses oder zur Vermeidung von Redundanzen sind erläuternde, konkretisierende oder begründende Textpassagen, wo dies sinnvoll ist, in den Argumentationsfluss integriert. Bedingt durch die unterschiedliche Art und Weite des gesetzlichen Richtlinienauftrags in § 23 Abs. 2 GenDG können im Rahmen einer genetischen Untersuchung ggf. mehrere Richtlinien relevant sein.

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

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

- 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, veröffentlicht und in Kraft getreten am 22.04.2013

- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 Satz 1 GenDG für eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos oder des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 22.04.2013

Nachfolgend sind alle aktuellen Richtlinien der GEKO in Bezug zu den jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Tabelle 2: Aktuelle Arbeitsgruppen und Richtlinien der GEKO

| Arbeitsgruppe | Titel der Richtlinie | Richtlinien- bezug GenDG | In Kraft getreten am |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| AG01 | Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung | § 23 Abs. 2 Nr. 2a und Nr. 3 | 11.07.2011 |
| AG02 | Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken | § 23 Abs. 2 Nr. 4 | 26.07.2012 |
| AG03 | Allgemeine Vorfragen für mehrere Richtlinien | § 3 Nr. 1-2 | |
| AG04 | Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken | § 23 Abs. 2 Nr. 3 | 03.12.2012 |
| AG05 | Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung der vorgeburtlichen Risikoabklärung sowie an die insoweit erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung | § 23 Abs. 2 Nr. 5 | 22.04.2013 |
| AG06 | Richtlinie zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung | § 23 Abs. 2 Nr. 3 | 11.07.2011 |
| | und Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen | § 23 Abs. 2 Nr. 2b und Nr. 4 | 26.07.2012 |
| AG07 | Richtlinie 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 | § 23 Abs. 2 Nr. 1a | 26.07.2012 |
| AG08 | Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung | § 23 Abs. 2 Nr. 1b | |

| Arbeitsgruppe | Titel der Richtlinie | Richtlinien- bezug GenDG | In Kraft getreten am |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|
| AG09 | Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen | § 23 Abs. 2 Nr. 1c, § 14 | 27.07.2011 |
| AG10 | 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 | § 23 Abs. 2 Nr. 1d, § 15 Abs. 1 Satz 1 | 22.04.2013 |
| AG11 | Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen | § 23 Abs. 2 Nr. 6 | 03.12.2012 |
| AG13 | Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nach § 20 Abs. 3 (arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen) maßgeblichen Voraussetzungen für den Erlass einer Rechtsverordnung ³ | § 23 Abs. 2 Nr. 1e | |
| AG14 | Überprüfung bestehender GEKO-Richtlinien, inwieweit diese im Hinblick auf Aufklärung und Ergebnismitteilung bei Anwendung der neuen Hochdurchsatztechnologien aktualisiert oder konkretisiert werden müssen | § 23 | |

8. Mitteilungen der GEKO

Die GEKO veröffentlicht zu spezifischen Themen, die von zentraler Bedeutung für die Richtlinien oder von besonderem Interesse für die Fachöffentlichkeit sind, Mitteilungen. 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. Die GEKO hat im Berichtszeitraum folgende Mitteilungen auf der Homepage des RKI veröffentlicht:

7. Mitteilung zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG. Veröffentlicht am 17.07.2013.

³ Hierzu veröffentlichte die GEKO am 17.07.2013 ihre 7. Mitteilung (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_gen_07.html, zugegriffen am 18.11.2015).

8. Mitteilung zur Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) und der diesbezüglichen Beratungsqualifikation. Veröffentlicht am 12.03.2014.

9. Mitteilung zu den unterschiedlichen Qualifikationsanforderungen für fachgebundene genetische Beratungen einerseits und für genetische Untersuchungen andererseits. Veröffentlicht am 16.06.2014.

Alle Mitteilungen der GEKO sind auf der Homepage des Robert Koch-Instituts abrufbar.⁴

9. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 GenDG

Nach § 16 Abs. 2 GenDG darf mit einer genetischen Reihenuntersuchung nur begonnen werden, "wenn die Gendiagnostik-Kommission die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat". Anhand der ihr vorgelegten Unterlagen prüft und bewertet die GEKO, 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".

Dies gilt aber nur für solche Untersuchungen, die erst nach Inkrafttreten des GenDG am 01.02.2010 eingeführt und damit erst dann begonnen wurden. Zur Zeit des Inkrafttretens des GenDG bereits durchgeführte genetische Reihenuntersuchungen bleiben davon unberührt (Deutscher Bundestag 2008).

Vor Einwilligung zur Teilnahme an einer genetischen Reihenuntersuchung ist die betroffene Person nach § 9 Abs. 2 Nr. 6 GenDG im Rahmen der Aufklärung über das Ergebnis der Bewertung der Untersuchung durch die GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG zu unterrichten.

Im Berichtszeitraum hat die GEKO auf Antrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ihre Stellungnahme „Genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen“ veröffentlicht.⁵

10. 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.

⁴ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_node.html, zugegriffen am 18.11.2015

⁵ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Mukoviszidose-Screening.html, zugegriffen am 18.11.2015

11. Jubiläumsveranstaltung und Workshop der GEKO

Zusätzlich zu den regelmäßigen Plenums-Sitzungen veranstaltete die GEKO anlässlich ihres 5-jährigen Bestehens im November 2014 einen „Dinner-Talk“, bei dem die Juristin Frau Sirpa Soini vom National Institute for Health and Welfare Helsinki einen Vortrag zum Thema „Gendiagnostikgesetz in the European legal landscape: Comparison of genetic testing regulation“ hielt. Die Inhalte ihres Vortrags werden in Kapitel III.1. dieses Tätigkeitsberichts aufgegriffen.

Darüber hinaus fand im Juni 2015 unter dem Titel „Zukünftige Entwicklungen in der Gendiagnostik“ ein Workshop der Gendiagnostik-Kommission mit geladenen internationalen Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen statt. Zu diesem wissenschaftlichen Austausch waren Gäste beispielsweise aus der Medizinethik, Tumormedizin, Humangenetik und Biostatistik geladen, die mit ihren Vorträgen zu einer informativen Veranstaltung beigetragen haben.

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

1. *Diagnostische genetische Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG*

Im Bereich der arbeitsmedizinischen Vorsorge sind diagnostische genetische Untersuchungen durch **Genproduktanalyse** zulässig, soweit sie zur Feststellung genetischer Eigenschaften erforderlich sind, die für schwerwiegende, meist multifaktoriell bedingte Erkrankungen oder schwerwiegende gesundheitliche Störungen, die bei einer Beschäftigung an einem bestimmten Arbeitsplatz oder mit einer bestimmten Tätigkeit entstehen können, ursächlich oder mitursächlich sind (§ 20 Abs. 2 GenDG). Nach § 20 Abs. 3 GenDG bedarf die Durchführung genetischer Analysen auf **zytogenetischer** oder **molekulargenetischer Ebene** im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorge dagegen einer gesonderten Rechtsverordnung. 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. Im Ergebnis sind für den Bereich der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen aus Sicht der GEKO derzeit keine genetischen Eigenschaften bekannt,

- die durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen feststellbar wären,
- die ursächlich oder mitursächlich für eine schwerwiegende Erkrankung oder schwerwiegende gesundheitliche Störung sind, die bei einer Beschäftigung an einem bestimmten Arbeitsplatz oder mit einer bestimmten Tätigkeit entstehen kann, und
- bei denen zugleich die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass die Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei der Beschäftigung an dem bestimmten Arbeitsplatz oder mit der bestimmten Tätigkeit entsteht.

Die GEKO sieht daher derzeit keinen konkreten Anlass für die Erstellung einer entsprechenden Richtlinie.

Dieser Sachstand wurde in der 7. Mitteilung der GEKO am 17.07.2013 veröffentlicht. Die GEKO hat den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik auf diesem Gebiet nach Veröffentlichung der Mitteilung kritisch verfolgt. In dem Berichtszeitraum sind keine Erkenntnisse hinzugekommen, die den Sachverhalt, den die GEKO in der 7. Mitteilung genannt hat, verändern würden. 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 erfüllten könnten, wird die Erstellung einer Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG erneut von der GEKO geprüft.

Resümee

Für die Erstellung einer Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nach § 20 Abs. 3 GenDG maßgeblichen Voraussetzungen für den Erlass einer Rechtsverordnung sieht die GEKO derzeit keinen konkreten Anlass.⁶

2. Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik und der diesbezüglichen Beratungsqualifikation

Gemäß GenDG sind vorgeburtliche genetische Untersuchungen auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften (§ 3 Nr. 1a GenDG) oder vorgeburtliche Risikoabklärungen (§ 3 Nr. 1b GenDG) einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse. Da in Fachkreisen Missverständnisse in Bezug auf die Einordnung der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) an fetaler DNA aus mütterlichem Blut bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (§§ 3 und 15 GenDG) und der erforderlichen Qualifikation für aus diesem Anlass erfolgende fachgebundene genetische Beratungen auftraten, veröffentlichte die GEKO zur Klärung ihre 8. Mitteilung⁷ am 12.03.2014.

Sie verdeutlichte, dass die Feststellung genetischer Eigenschaften durch genetische Analysen (§ 3 Nr. 1a GenDG) erfolgt, die auf laboratoriumsmedizinische Untersuchungsmethoden eingeschränkt werden (Zytogenetik, Molekulargenetik, Genproduktanalyse), vorgeburtlich nach invasiver (Amnionzellen, Chorionzotten) oder nach für die Schwangerschaft nicht-invasiver (fetale DNA aus mütterlichem Blut) Probenentnahme genetischen Materials. Bei der vorgeburtlichen Risikoabklärung (§ 3 Nr. 1b GenDG) hingegen wird mittels nicht-invasiver Methoden ein schwangerschaftsspezifisches Risiko für das Vorliegen numerischer Chromosomenstörungen des Feten berechnet, wobei keine Analyse fetaler DNA erfolgt. Das Ergebnis der vorgeburtlichen Risikoabklärung ist eine

⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_07.html, zugegriffen am 18.11.2015

⁷ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_08.html, zugegriffen am 18.11.2015

Wahrscheinlichkeitsangabe für das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung beim ungeborenen Kind.

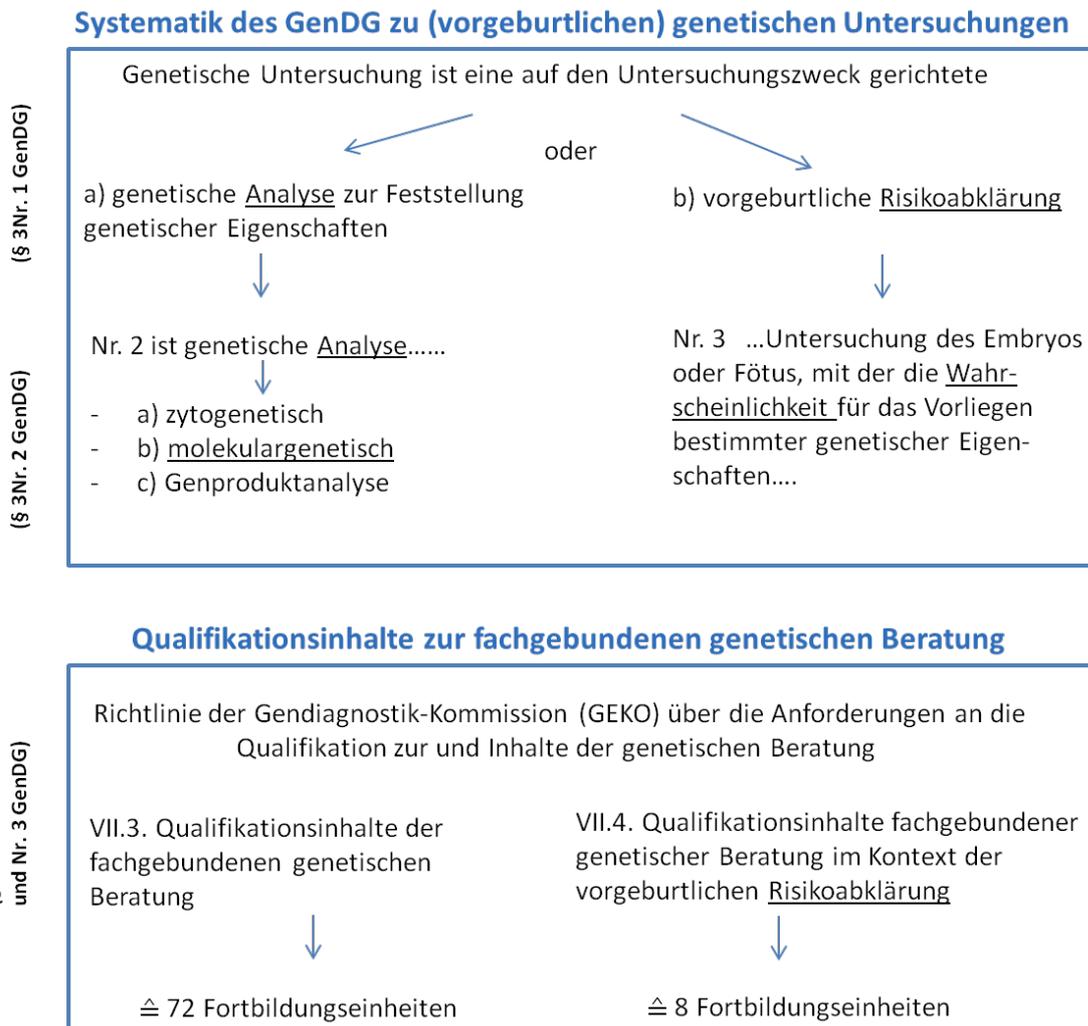
In der „Richtlinie der GEKO über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenD“⁸ (im Folgenden: Richtlinie Genetische Beratung) sind für fachgebundene genetische Beratungen anlässlich vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen folgende Qualifikationen gefordert:

Qualifikationsinhalte fachgebundener genetischer Beratung im Kontext vorgeburtlicher genetischer Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften: Es wird die Kenntnis der essentiellen Grundlagen erwartet, die sich in **72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme** vermitteln lassen (Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4.).

Qualifikationsinhalte fachgebundener genetischer Beratung im Kontext der vorgeburtlichen Risikoabklärung: Es wird die Kenntnis der essentiellen Grundlagen erwartet, die sich in **8 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme** vermitteln lassen (Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.4.4.).

⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Systematik des Gendiagnostikgesetzes zu (vorgeburtlichen) genetischen Untersuchungen und zu den Qualifikationsinhalten zur fachgebundenen genetischen Beratung



Resümee

Bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik an fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPD) handelt sich um eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung. Die genetische Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen hat gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG zu erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung der fachgebundenen genetischen Beratung durch Gynäkologinnen und Gynäkologen bei NIPD ist die Qualifikation, deren essentielle Grundlagen sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen praktisch-kommunikativen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen.⁹

⁹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

3. Qualifikationsanforderungen für fachgebundene genetische Beratungen einerseits und für genetische Untersuchungen andererseits

In den unterschiedlichsten Kreisen der Ärzteschaft einschließlich derer, die Fortbildungsmaßnahmen für die fachgebundene genetische Beratung anbieten, hielt sich hartnäckig ein Missverständnis hinsichtlich der Berechtigung zur Vornahme einer genetischen Untersuchung. Diesem häufigen Missverständnis trat die GEKO in ihrer 9. Mitteilung entgegen, die am 16.06.2014 veröffentlicht wurde.¹⁰

Sie verdeutlichte, dass die in der „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“¹¹ beschriebenen Anforderungen an die Qualifikationen nur fachgebundene genetische Beratungen betreffen. Sie betreffen nicht die Voraussetzungen für die Vornahme genetischer Untersuchungen und auch nicht die Voraussetzungen für die Aufklärung und die Mitteilung der Ergebnisse; diese Qualifikationsanforderungen ergeben sich aus dem GenDG selbst.

So dürfen „diagnostische genetische Untersuchung[en] [...] durch Ärztinnen oder Ärzte [...] vorgenommen werden“ (§ 7 Abs. 1, 1. Alternative GenDG) (siehe Tabelle 3).

Die Voraussetzungen für die Vornahme von prädiktiven genetischen Untersuchungen erfüllen nach § 7 Abs. 1, 2. Alternative GenDG nur „Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben“ (siehe Tabelle 3).

In der Gesetzesbegründung zu § 7 Abs. 1 GenDG wird als Beispiel zur Befugnis für die fachgebundene Vornahme prädiktiver genetischer Untersuchungen auf die Weiterbildungsordnung für Gynäkologen verwiesen (Deutscher Bundestag 2008), die folgenden Satz enthält: Die Weiterbildung umfasst den „Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in [...] den Grundlagen hereditärer Krankheitsbilder einschließlich der Indikationsstellung für eine humangenetische Beratung“.

¹⁰ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_09.html, zugegriffen am 18.11.2015

¹¹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

Die GEKO stellte fest, dass für die im Folgenden genannten Gebiete nahezu alle aktuellen Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern – gleichlautend bzw. entsprechend¹² – diesen Satz enthalten und damit Inhalte erwähnen, die durch Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung – beschränkt auf ihr jeweiliges Fachgebiet – zu prädiktiven genetischen Untersuchungen befähigen:

Allgemeinmedizin, Arbeitsmedizin, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin, Kinder- und Jugendmedizin, Laboratoriumsmedizin, Neurologie sowie Fachärztinnen oder Fachärzte mit der Zusatzweiterbildung Andrologie.

Gleiches gilt für Ärztinnen oder Ärzte und Fachärztinnen oder Fachärzte mit der früher vergebenen Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“.

Eine Übersicht über die Qualifikationsvoraussetzungen für die ärztlichen Tätigkeiten Aufklärung, genetische Untersuchung, genetische Analyse und genetische Beratung findet sich in Tabelle 3.

Resümee

Die in der „Richtlinie der 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“¹³ beschriebenen Anforderungen an die Qualifikationen betreffen nur fachgebundene genetische Beratungen. Sie betreffen nicht die Voraussetzungen für die Vornahme genetischer Untersuchungen und auch nicht die Voraussetzungen für die Aufklärung und die Mitteilung der Ergebnisse; diese Qualifikationsanforderungen ergeben sich aus dem GenDG selbst.

¹² Im Gebiet „Laboratoriumsmedizin“ enthalten die Weiterbildungsordnungen aller Landesärztekammern folgende Formulierung: Die Weiterbildung umfasst den „Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in der Auswahl, Anwendung, Beurteilung und Befundung [...] [von] Untersuchungsverfahren von Körpersäften [Sachsen-Anhalt: Körperflüssigkeiten] einschließlich molekulargenetischer Analytik zur Erkennung und Verlaufskontrolle physiologischer Eigenschaften und krankhafter Zustände sowie Prognoseabschätzung und Bewertung therapeutischer Maßnahmen einschließlich technischer und medizinischer Validierung [...]“

¹³ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

Tabelle 3: Abgrenzung der Qualifikationsvoraussetzungen für die ärztlichen Tätigkeiten Aufklärung, genetische Untersuchung, genetische Analyse und genetische Beratung

| Tätigkeit | Qualifikationsanforderung | | Bezug im GenDG | Zu beachten |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aufklärung vor der genetischen Untersuchung | | Ärztliche Approbation | § 3 Nr. 5; §§ 7-9 | ÄAppO Richtlinie Aufklärung medizinische Zwecke |
| Vornahme der genetischen Untersuchung | diagnostisch | Ärztliche Approbation | § 7 Abs. 1, 1. Alternative; § 8, § 9 | ÄAppO |
| | prädiktiv | Facharzt / Fachärztin für Humangenetik | § 7 Abs. 1, 2. Alternative; § 8, § 9 | WBO |
| | | Arzt / Ärztin mit Zusatzbezeichnung "Medizinische Genetik" | § 7 Abs. 1, 2. Alternative; § 8, § 9 | WBO |
| | | Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben | § 7 Abs. 1, 2. Alternative; § 8, § 9 | WBO |
| Vornahme der genetischen Analyse | | Ärztliche Approbation oder andere qualifizierte Personen bzw. Einrichtungen | § 5; § 7 | ÄAppO, WBO, RiliBÄK, Richtlinie Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken |
| Genetische Beratung | genetische Fragestellungen in allen Bereichen der Medizin | Facharzt / Fachärztin für Humangenetik | § 7 Abs. 1 u. 3; § 10 | Richtlinie Genetische Beratung, WBO |
| | | Arzt / Ärztin mit Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“, sofern er/ sie fortlaufend im gesamten Bereich der Medizin tätig war ¹⁴ | § 7 Abs. 1 u. 3; § 10 | Richtlinie Genetische Beratung, Zusatzbezeichnung, WBO |

¹⁴ Facharzt / Fachärztin für Allgemeinmedizin, praktische(r) Arzt / Ärztin oder Arzt / Ärztin ohne Gebietsbezeichnung

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| genetische Fragestellungen im eigenen Fachgebiet auf der Basis der WBO | Facharzt / Fachärztin mit Zusatzbezeichnung "Medizinische Genetik" | § 7 Abs. 1 u. 3; § 10 | Richtlinie Genetische Beratung, Zusatzbezeichnung, WBO |
| genetische Fragestellungen im eigenen Fachgebiet auf der Basis der Richtlinie Genetische Beratung der GEKO | Qualifikationserwerb zur fachgebundenen genetischen Beratung: bis 11.7.2016 bestandene Wissenskontrolle oder 72 Fortbildungseinheiten; ab 11.7.2016 Facharzt / Fachärztin und zusätzlich 72 Fortbildungseinheiten (alternativ: direkter Zugang zur Wissenskontrolle für solche Ärztinnen und Ärzte, die mindestens 5 Berufsjahre nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt vorweisen können) und dazugehörige praktisch-kommunikative Qualifizierungsmaßnahme | § 7 Abs. 1 u. 3; § 10 | Richtlinie Genetische Beratung |
| | Qualifikationserwerb zur fachgebundenen genetischen Beratung im Kontext vorgeburtlicher Risikoabklärung: bis 11.7.2016 bestandene Wissenskontrolle oder 8 Fortbildungseinheiten; ab 11.7.2016 Facharzt / Fachärztin und zusätzlich 8 Fortbildungseinheiten (alternativ: direkter Zugang zur Wissenskontrolle für solche Ärztinnen und Ärzte, die mindestens 5 Berufsjahre nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt vorweisen können) und dazugehörige praktisch-kommunikative Qualifizierungsmaßnahme | § 10, § 15 | Richtlinie Genetische Beratung |

Abkürzungen

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ÄAppO | Ärztliche Approbationsordnung |
| RiliBÄK | Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen |
| Richtlinie Aufklärung medizinische Zwecke | 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 |
| Richtlinie Genetische Beratung | 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 |
| Richtlinie Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken | Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG |
| WBO | Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern |

4. Genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen

Mit einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 1 GenDG darf nur begonnen werden, wenn die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) die Untersuchung gemäß § 16 Abs. 2 GenDG schriftlich bewertet hat. Die erste Stellungnahme der GEKO wurde in Bezug auf die genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert.

Während der Beratungsphase der GEKO wurden inhaltliche Fragen mit dem G-BA im bilateralen Austausch erörtert. Hierbei ging es auch um verfahrenstechnische Fragen. Da die Unterlagen des G-BA bis zur Beschlussfassung nach § 91 Abs. 7 SGB V vertraulich sind, ist eine der Geschäftsordnung der GEKO gemäße Anhörung zu ihrer Stellungnahme gemäß § 16 Abs. 2 GenDG nicht möglich. Aus diesem Grund änderte die GEKO ihre Geschäftsordnung und verdeutlichte in § 8 Abs. 4 den Vorrang übergeordneter Rechtsvorschriften.

Die GEKO prüfte anhand der eingegangenen Unterlagen des G-BA 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". Die GEKO stellte fest, dass Mukoviszidose behandelbar ist, indem durch verschiedene Therapieansätze Symptome verbessert oder gelindert werden können. Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden. Studien aus anderen Ländern zeigen, dass durch diese Reihenuntersuchung Interventionen sehr früh möglich sind und dadurch die Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder mit Mukoviszidose erhöht werden können. Wenn gesicherte Daten dazu auch noch nicht vorliegen, sind solche Effekte vor dem Hintergrund der Erfahrungen aus anderen Ländern jedoch auch für Deutschland zu erwarten.

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“, bejaht die GEKO. Sie stellte fest, dass die Richtlinie des G-BA zur genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose den wesentlichen Anforderungen der Richtlinie der GEKO an die

Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG¹⁵ entspricht. Für die einzelnen Komponenten des 3-stufigen Screening-Algorithmus gibt es hinreichend gesicherte wissenschaftliche Evidenz. Allerdings merkte die GEKO an, dass durch die derzeitigen Annahmen, die dem Untersuchungsablauf in diesem Algorithmus zugrunde liegen, eine im Vergleich zu anderen Algorithmen erhöhte Zahl an falsch positiven Screeningbefunden in Kauf genommen wird. In den Tragenden Gründen zur Richtlinie des G-BA wird dies damit begründet, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Anlageträger (engl. Carrier) entdeckt werden sollen.¹⁶

Da die vom G-BA vorgesehene Kombination des Algorithmus bislang nicht wissenschaftlich evaluiert und publiziert ist, hält die GEKO eine Überprüfung der wissenschaftlichen Evidenz des gewählten Screeningverfahrens im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie geforderten "kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität" für unverzichtbar. Nur so kann eine hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Testung gewährleistet und damit zugleich eine unnötige Beunruhigung von Eltern nicht erkrankter Kinder auf ein möglichst geringes Maß reduziert werden.

Hinsichtlich der in der Richtlinie des G-BA¹⁷ in § 42 vorgesehenen Evaluation nach 3 Jahren weist die GEKO ausdrücklich darauf hin, dass für die Qualitätssicherung und eine aussagekräftige Evaluation die Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik mit Einwilligung der Eltern an das Screeninglabor notwendig ist. Im Screeninglabor müssen diese Befunde dokumentiert und zusammen mit den Ergebnissen der Laboranalysen der für die Durchführung der Evaluation vorgesehenen Stelle anonymisiert zur Verfügung gestellt werden.

Die GEKO macht deutlich, dass diese Evaluation bei dem in Deutschland geplanten, bisher in keinem anderen Land erprobten Screeningverfahren von besonderer Bedeutung ist.

Im Ergebnis befürwortet die GEKO eine genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose und beschloss ihre Stellungnahme¹⁸ auf der Basis der Unterlagen des G-BA mit Stand vom 12. Mai 2015 in der Plenumsitzung am 26. Juni 2015. Die Veröffentlichung der Stellungnahme auf der Homepage des RKI erfolgte am 21. August 2015, dem Tag, an dem auch der G-BA seinen Beschlusstext „über eine Änderung des Beschlusses zur Neufassung

¹⁵ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

¹⁶ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3326/2015-08-20_Kinder-RL_Mukoviszidose_Aenderung-Neufassung_TrG.pdf, zugegriffen am 18.11.2015

¹⁷ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2316/2015-08-20_Kinder-RL_Mukoviszidose_Aenderung-Neufassung.pdf, zugegriffen am 18.11.2015

¹⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Mukoviszidose-Screening.html, zugegriffen am 18.11.2015

der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)¹⁹ online stellte.

Resümee

Die erste Stellungnahme der GEKO im Berichtszeitraum wurde in Bezug auf die genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Die genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose wird von der GEKO befürwortet.²⁰

Mit dem gewählten Screeningverfahren wird eine im Vergleich zu anderen Algorithmen erhöhte Zahl an falsch positiven Screeningbefunden in Kauf genommen. In den Tragenden Gründen²¹ zur Richtlinie des G-BA wird dies damit begründet, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Anlageträger (engl. Carrier) entdeckt werden sollen. In der vorgesehenen Kombination ist der Algorithmus bislang nicht wissenschaftlich evaluiert und publiziert.

Eine Überprüfung der wissenschaftlichen Evidenz des gewählten Screeningverfahrens im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie²² geforderten "kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität" wird vom G-BA befürwortet und ist aus Sicht der GEKO unverzichtbar. Die GEKO weist ausdrücklich darauf hin, dass für die Qualitätssicherung und eine aussagekräftige Evaluation die Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik an das Screeninglabor notwendig ist. Diese Evaluation ist bei dem in Deutschland geplanten, bisher in keinem anderen Land erprobten Screeningverfahren von besonderer Bedeutung.

Ziel der Evaluation muss die Überprüfung der Prozess- und Ergebnisqualität sein. Prozessqualität beschreibt die Prozessabläufe und deren Bewertung durch Fachgremien an Hand von vorgegebenen Indikatoren wie Teilnehmerate der Zielpopulation, Spezifität und Sensitivität der Testverfahren, positiv und negativ prädiktive Werte (PPV, NPV), Vollständigkeit der Kontroll (Recall)- und Folgeuntersuchungen, Prozesszeiten und Ergebnis

¹⁹ <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2316/>, zugegriffen am 18.11.2015

²⁰ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Mukoviszidose-Screening.html, zugegriffen am 18.11.2015

²¹ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3326/2015-08-20_Kinder-RL_Mukoviszidose_Aenderung-Neufassung_TrG.pdf, zugegriffen am 18.11.2015

²² http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

der Konfirmationsdiagnostik. Ergebnisqualität meint zum einen das Maß, mit dem Betroffene in Abhängigkeit von Sensitivität und Teilnahmerate erkannt werden. Zum anderen beschreibt sie den Nutzen des Screeningprogramms insgesamt, der jedoch letztendlich nur an Hand des Langzeit-Outcomes der im Screening identifizierten betroffenen Personen gemessen werden kann. Dies muss in weiterführenden Studien zum Beispiel unter Nutzung von Registerdaten geprüft werden. Auf Basis der Ergebnisse dieser Evaluation sollten ethische Implikationen erneut berücksichtigt werden.

Ausblick

Derzeit wird im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Einführung der Tyrosinämie als weitere Zielkrankheit im etablierten Neugeborenen-Screening und eines neuen Screeningverfahrens zur Früherkennung von schweren angeborenen Immundefekten (SCID) beraten. Auch hier sowie für weitere Screeningverfahren sollten in der Richtlinie die für die Evaluation benötigten Parameter definiert und deren Dokumentation vorgeschrieben werden, um später die für eine aussagekräftige und valide Evaluation benötigten Daten zu erhalten. So kann zum einen die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Anbietern und eine systematische Zusammenführung der Daten ermöglicht, zum anderen eine Rechtsgrundlage für die Datenerfassung geschaffen werden.

5. Stand der Umsetzung der Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der fachgebunden genetischen Beratung

Gemäß GenDG darf ab dem 1. Februar 2012 eine genetische Beratung nur durch entsprechend qualifizierte Ärztinnen und Ärzte vorgenommen werden. Die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung hat die GEKO in ihrer Richtlinie „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“ festgelegt, die am 11. Juli 2011 in Kraft getreten ist.²³

Nach dieser Richtlinie kann die theoretische Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung für die Dauer von 5 Jahren ab Inkrafttreten der Richtlinie alternativ zum Besuch der theoretischen Qualifikationsmaßnahme durch eine bestandene Wissenskontrolle nachgewiesen werden, die sämtliche in der Richtlinie genannten theoretischen

²³ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeBeratung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

Qualifikationsinhalte umfasst. Nach Ablauf von 5 Jahren ab Inkrafttreten der Richtlinie – also ab dem 11.07.2016 – wird der direkte Zugang zur Wissenskontrolle nur noch solchen Ärztinnen und Ärzten ermöglicht, die mindestens 5 Berufsjahre nach Anerkennung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt nachweisen können.

Im Zusammenhang mit der im Juli 2016 endenden 5-jährigen Übergangsfrist für die theoretische Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung durch eine bestandene Wissenskontrolle fand im Juni 2014 ein Treffen der GEKO mit Vertretern der Bundesärztekammer statt.

Bei dem Treffen wurde die Übernahme der Richtlinieninhalte zur fachgebundenen genetischen Beratung und deren Anforderungen an die ärztliche Qualifikation in die (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer – so war es bereits bei Richtlinienerstellung von der GEKO angedacht worden – diskutiert. Es sei die Intention der Bundesärztekammer, die Qualifikation für die fachgebundene genetische Beratung zukünftig in die Weiterbildung zu übernehmen.

Darüber hinaus wurde ausführlich das Problem der mangelnden praktischen Fortbildung in kommunikativen Fähigkeiten und psychosozialer Kompetenz diskutiert. Die Schaffung der Rahmenbedingungen für die Organisation und Durchführung der Qualifikationsmaßnahmen obliegt den Ländern. Die Vertreter der GEKO hatten nochmals deutlich darauf hingewiesen, dass der praktisch-kommunikative Teil ein wesentlicher Bestandteil des Qualifikationserwerbs sein sollte. Hierzu hatte die GEKO bereits am 27.02.2012 ihre 6. Mitteilung veröffentlicht.²⁴

Im September 2015 fand erneut ein Arbeitsgespräch zwischen einigen Mitgliedern der GEKO und Vertretern der Bundesärztekammer zur Implementierung der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung in der (Muster-)Weiterbildungsordnung statt, zu dem von Seiten der Bundesärztekammer eingeladen wurde. Die Bundesärztekammer stellte in diesem Zusammenhang die Grundkonzeption der zukünftigen (Muster-)Weiterbildungsordnung mit kompetenzbasierter Darstellung der Weiterbildungsinhalte in Weiterbildungsblöcken vor. Ein Weiterbildungsblock soll demnach die fachgebundene genetische Beratung sein.

²⁴ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_06.html, zugegriffen am 18.11.2015

Resümee

Die GEKO regt, wie bereits im ersten Tätigkeitsbericht, wissenschaftliche Untersuchungen über den Stand der Umsetzung ihrer „Richtlinie 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“²⁵ sowohl auf der formalen Ebene als auch auf der praktischen Ebene an. Wird das Ziel des Gesetzgebers, die Qualität der genetischen Beratung für Patienten und Patientinnen zu verbessern, erreicht? Ein Fokus sollte dabei auf der Kommunikation genetischer Risiken und ihrer psychosozialen Auswirkungen liegen, die vor allem im Rahmen der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und vorgeburtlichen Risikoabklärung besondere Anforderungen stellt.

6. Entnahme genetischer Proben zur Klärung der Abstammung

Die deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS) hat eine Anfrage an die GEKO gerichtet, die sich auf die „Richtlinie der 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“²⁶ bezog und auf den Abschnitt III.5.1 zur Probenentnahme zielte. Darin wird folgendes Verfahren beschrieben: "Die genetischen Proben [...] müssen durch die verantwortliche Person selbst oder durch eine von dieser beauftragten ärztlichen Person oder durch eine andere sachverständige Person [...] entnommen werden. Im Ausnahmefall kann die verantwortliche Person eine andere sachkundige und im Verfahren neutrale Person mit der Entnahme der genetischen Probe beauftragen."

Hintergrund der Anfrage ist, dass in Deutschland von akkreditierten Laboren, die Abstammungsbegutachtungen durchführen und ihr Angebot in erster Linie über das Internet vermarkten, teilweise Probenentnahmesets mit den für das Verfahren erforderlichen Dokumenten (Aufklärungs- und Einwilligungsvordrucke; Niederschriftsformulare zur Identitätssicherung, Untersuchungsauftrag) direkt an die privaten Auftraggeber geschickt werden.²⁷ Diese gehen mit diesen Sets zu einem Arzt ihrer Wahl – ohne dass das

²⁵ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_GenetischeBeratung.pdf?_blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

²⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualifikation_Abstammungsbegutachtung.pdf?_blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

²⁷ Um die Vorgaben bei der Entnahme genetischer Proben gemäß GEKO-Richtlinie zu erfüllen, wird von einzelnen Anbietern beispielsweise die Entnahme "bei sachkundigem Zeugen, wie Arzt, Anwalt, Behörde, Apotheke oder Hebamme" empfohlen. Hier wird die Rolle einer entsprechend qualifizierten ärztlichen oder sachverständigen Person irrtümlich gleich gesetzt mit der nur im Ausnahmefall zu beauftragenden sachkundigen und im Verfahren neutralen Person.

Abstammungslabor vorab über die Identität und Anzahl der zu untersuchenden Personen informiert wird – und lassen dort die Probenentnahme mit entsprechender Dokumentation durchführen. Die Entnahmeunterlagen einschließlich der unterschriebenen Aufklärungs- und Einwilligungsvordrucke müssen dann aber vom entnehmenden Arzt an das auftragnehmende Labor verschickt werden.

Als weitere Variante werden Probenentnahmesets wie zuvor beschrieben bei Apotheken hinterlegt und können dort von einem Probanden erworben werden. Die Probenentnahme soll nach den Vorstellungen des Anbieters entweder direkt vom Apotheker durchgeführt werden, der dann die Proben mit den Dokumenten an das auftragnehmende Labor verschickt, oder die Probanden (Auftraggeber) gehen mit den Probenentnahmesets zu einem Arzt ihrer Wahl, welcher die Probenentnahme wie zuvor beschrieben durchführt.

Daher stellte sich die Frage, ob die externe Probenentnahme richtlinienkonform ist, wenn sie zusammen mit der Durchführung der Aufklärung und Einholung der Einwilligung auf Standardformularen durch eine ärztliche Person, eine andere sachverständige Person oder im Ausnahmefall durch eine andere sachkundige und im Verfahren neutrale Person erfolgt, die die Dokumente und die Probe(n) der verantwortlichen Person (Abstammungsbegutachter/in) übersendet, ohne dass die verantwortliche Person die Probenentnahme vorab durch Beauftragung der entnehmenden Stelle und Benennung der zu untersuchenden Person im Sinne von Abschnitt III.5.1 der Richtlinie der GEKO²⁸ "unmittelbar" veranlasst hat.

Diese Frage hat die GEKO aus Sicht des Richtlinien textes bewertet. Ausgangspunkt der Richtlinie ist zunächst der Fall, dass die Abstammungsuntersuchung einschließlich der Probenentnahme von der sachverständigen Person selbst durchgeführt wird. Wenn eine Probenentnahme bei der verantwortlichen Person selbst vor Ort aus physischen oder anderen Gründen nicht möglich ist, kann entweder eine von dieser beauftragte ärztliche oder andere sachverständige Person oder im Ausnahmefall auch eine andere, im Verfahren neutrale sachkundige Person die Entnahme der Proben sowie die Identitätsprüfung vornehmen. Der in der Richtlinie verwandte Begriff der „beauftragten“ Person wird in der Praxis unterschiedlich verstanden, einmal in dem Sinn, dass die Möglichkeit besteht, dass die sachverständige Person die Probenentnahme einer anderen Person überlässt und diese mittelbar beauftragen kann, zum anderen – strikter – , dass die verantwortliche Person eine volle Verfahrenssteuerung einschließlich eines persönlichen Prüfungsvorbehalts für die Auswahl der anderen Person und Überlassung des Entnahmekits haben muss.

²⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualifikation_Abstammungsbegutachtung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

Die Anfrage zielt im Kern auf die Frage, ob die Ablaufsteuerung der gesamten Abstammungsuntersuchung einschließlich der Auswahl des die Proben entnehmenden Arztes vollumfänglich und unmittelbar durch die verantwortliche Person gesteuert werden muss, oder ob auch die Praxis des Vertriebs über Apotheken und die Möglichkeit des an der Untersuchung Interessierten, den Proben entnehmenden Arzt selbst auszuwählen, nach Auffassung der GEKO rechtlich zulässig ist.

In der Diskussion wurde deutlich gemacht, dass die Prüfung der verschiedenen Verfahrensweisen nicht nur die Frage betrifft, wie die Richtlinie der GEKO zu verstehen ist, sondern auch, ob danach als richtlinienkonform zu verstehende Anforderungen für die Durchführung mit dem GenDG selbst und ggf. weiterem Recht vereinbar sind, also ob die GEKO befugt ist, bestimmte Vorgaben im Rahmen des Richtlinienzwecks „Qualitätssicherung“ zu machen, z. B. solche, die faktisch den Vertrieb von Probenentnahmekits regeln. Vertriebswegregelungen stehen der GEKO nicht zu, sondern sind gemäß § 6 GenDG nur dem Ordnungsgeber vorbehalten, und wären auch diesem nur unter den gesetzlich geregelten Voraussetzungen (d.h. u.a.: für Untersuchungsmittel, nicht für Probenentnahmekits) gestattet. Deshalb war auch die Stimmigkeit mit der Regelungsstruktur des GenDG (einschließlich des Verordnungsvorbehaltes nach § 6 GenDG) zu beachten.

Die GEKO kam zu dem Ergebnis, dass es für das Erfordernis einer persönlichen Beauftragung einer anderen (ärztlichen oder nicht-ärztlichen) sachverständigen oder ärztlichen Person zur Probenentnahme keine Rechtsgrundlage im Rahmen des an objektiven Parametern zu orientierenden Qualitätssicherungsauftrags für diese Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG gibt. Der Auftraggeber, d.h. die Person, die eine Abstammungsuntersuchung bei sich und ihren Angehörigen durchführen lassen möchte, hat das Recht auf die freie Wahl des Arztes, bei dem sie die Proben entnehmen lässt. Diese als „mittelbar“ beauftragte andere sachverständige oder ärztliche Person nimmt somit die Aufklärung, Identitätsfeststellung und Probenentnahme vor und versendet die Probe anschließend direkt an den Abstammungsgutachter. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass ein Arzt nicht in der Lage ist, über eine Abstammungsuntersuchung aufzuklären. Der Aufklärungs- und Einwilligungsbogen, der in der Regel begleitend verwendet wird, muss der das Gutachten erstellenden sachverständigen Person mit der Unterschrift der Probengeber zurückgesendet werden. Jedoch verbleibt die Verantwortung für eine mit den Vorgaben des GenDG konforme Aufklärung und Einwilligung auch in diesem Fall bei der für die Untersuchung verantwortlichen Person.

Im Fall der Probenentnahme durch neutrale, im Verfahren sachkundige Personen, z. B. durch Mitarbeiter in Jugendämtern, muss die Beauftragung dagegen „unmittelbar“ durch die sachverständige Person erfolgen. Dies ist auf die in Abschnitt III.5.4 der Richtlinie der

GEKO²⁹ geforderten besonderen Kenntnisse im Zusammenhang mit der Entnahme genetischer Proben zurückzuführen, die von einer solchen sachkundigen Person zu erwarten sind, und die nach Abschnitt III.5.1 von der verantwortlichen Person beauftragt werden muss.

Die Aufklärung und Einwilligung müssen darüber hinaus stets vor der Probenentnahme erfolgen und stehen unter der Verantwortung der für die Vornahme der Untersuchung verantwortlichen Person. Dies gilt auch bei einer Delegation der Aufklärung.

Resümee

Nach 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 gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 und Nr. 2b GenDG“³⁰ muss eine ärztliche oder andere sachverständige Person von der verantwortlichen Person mit der Probenentnahme beauftragt werden. Dies schließt die mittelbare Beauftragung mit ein. Es genügt also, wenn die Entnahme durch eine ärztliche Person oder eine andere sachverständige Person vorgesehen ist, die der Proband selbst auswählt und aufsucht. Wird die Entnahme hingegen im Ausnahmefall durch eine andere sachkundige und im Verfahren neutrale Person durchgeführt, erfolgt die Beauftragung unmittelbar durch die verantwortliche Person.

Unabhängig davon ist auch zu beobachten, dass ein Teil des Marktes für Vaterschaftstests aus dem Ausland bedient wird. In diesem Fall greifen die im GenDG verankerten Vorgaben in Bezug auf Qualitätssicherung, Aufklärung und Einwilligung nicht. Ein Anbieter aus Österreich wirbt z. B. offen damit, dass es "innerhalb Österreichs keinerlei gesetzliche Einschränkungen für die Durchführung von privaten oder heimlichen Vaterschaftstests" gebe. Dabei bleibt unerwähnt, dass ein Auftraggeber aus Deutschland, der z. B. heimlich entnommene genetische Proben zur Untersuchung ins Ausland versendet, sich zwar nicht strafbar macht, aber ggf. dennoch ordnungswidrig verhält. Es bleibt daher festzuhalten, dass der Markt im Bereich der Abstammungsuntersuchungen offensichtlich sehr attraktiv und auch wirtschaftlich umkämpft ist.

²⁹ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualifikation_Abstammungsbegutachtung.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

³⁰ *Ib.*

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

1. Gesetzliche und untergesetzliche Regulierung der Gendiagnostik in Europa

Eine hochwertige und kosteneffiziente humangenetische Krankenversorgung ist in zunehmendem Maß auf internationale Zusammenarbeit angewiesen. Dies gilt vor allem für die weit überwiegend genetisch bedingten Seltenen Erkrankungen, weil kein nationales Gesundheitswesen die notwendige Konzentration von Fachwissen und Ressourcen bereitstellen kann. Die EU-Gesundheitspolitik fördert die erforderliche Zusammenarbeit zwischen den EU-Ländern vor allem durch Maßnahmen zur Vernetzung (European Reference Networks).³¹ Eine grenzüberschreitende medizinische Versorgung (European Commission 2015) wirft auch rechtliche Fragen auf. Bereits im Jahr 2010 hat die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina die Empfehlung ausgesprochen: „Die genetische Analyse einer im Ausland gewonnenen Probe durch ein inländisches Labor sollte zulässig sein, wenn der einsendende Arzt bestätigt, dass die betroffene Person gemäß den rechtlichen Vorgaben im Ursprungsland der Probe über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der genetischen Untersuchung aufgeklärt wurde und die betroffene Person daraufhin ihre Einwilligung erteilt hat“ (Nationale Akademie der Wissenschaften 2010). Für die Gendiagnostik-Kommission war es in diesem Zusammenhang von Interesse, den Status quo der rechtlichen Regelungen in unseren europäischen Nachbarländern zusammenzustellen.

In diesem Abschnitt werden drei Fragen angegangen:

- Welche Aspekte der Gendiagnostik werden reguliert?
- Wie wird reguliert?
- Wo gibt es welche Regelungen?

In zahlreichen Dokumenten wiederkehrende Themen sind

- Abgrenzung von medizinischen vs. nicht-medizinischen Zwecken
- Zustimmung nach Aufklärung
- Menschenwürde/Nicht-Diskriminierung
- Recht auf Wissen/Recht auf Nichtwissen
- Belange von Verwandten

³¹ http://ec.europa.eu/health/ern/policy/index_de.htm, zugegriffen am 18.11.2015

- Qualitäts- und Qualifikationssicherung
- Arbeitsplatz und Versicherungen

Dies gilt sowohl für

- nationale Gesetze
- supranationale Regelungen und
- untergesetzliche Regelungen

Bei den nationalen Gesetzen sind zu unterscheiden

- unspezifische Gesetze, also Gesetze, in denen Belange der Gendiagnostik in einen allgemeineren Kontext wie Bioethik und Biotechnologie gestellt werden
- spezifische Gesetze, die speziell für die Regulierung der Gendiagnostik geschaffen wurden.

Supranationale Regelungen der Gendiagnostik finden sich in Dokumenten der UNESCO, des Europarats und der Europäischen Union. Untergesetzliche Regelungen stellen berufsständische Leit- und Richtlinien dar, insbesondere die der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG).

1.1. Unspezifische nationale Gesetze

In Frankreich, Norwegen, Österreich und Spanien werden mit genetischen Untersuchungen verbundene Rechtsfragen in Gesetzen zur Bioethik, Biotechnologie und Biomedizin reguliert.

1.1.1. Frankreich

Frankreich war das erste Land, das Gesetze zur Bioethik erlassen hat (Loi 94-653³², 94-654³³, aus dem Jahr 1994). Genetische Untersuchungen sind nur für medizinische Zwecke, forensische Zwecke oder im Rahmen von Forschung zulässig.

1.1.2. Norwegen

Auf der Basis des Biotechnologiegesetzes aus dem Jahr 2003 (Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m (bioteknologiloven)³⁴) werden genetische Untersuchungen nur für

³² <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549619&categorieLien=id> (zuletzt geändert am 14. Dezember 2015), zugegriffen am 18.11.2015

³³ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549618&dateTexte=19940730> (zuletzt geändert am 14. Dezember 2015), zugegriffen am 18.11.2015

³⁴ <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100> (zuletzt geändert 06. Juni 2015), zugegriffen am 18.11.2015

medizinische Zwecke zugelassen. Das Gesetz enthält Vorschriften zur Lizenzierung von Einrichtungen, die genetische Untersuchungen durchführen, sowie zu Aspekten von Einwilligung, genetischer Beratung, Untersuchungen von Kindern und Mitteilungen an Dritte. Norwegen erlaubt unter gewissen Bedingungen Mitteilungen an Angehörige auch gegen den Willen des Patienten.

1.1.3. Österreich

Vorschriften zur Durchführung genetischer Untersuchungen finden sich im österreichischen Gentechnikgesetz, GTG (BGBl. Nr. 510/1994, mit späteren Revisionen)³⁵. Das GTG wird komplementiert durch ein „Gentechnikbuch“³⁶, welches bindende normative Vorschriften enthält und regelmäßigen Revisionen durch einen Biotechnologiebeirat unterzogen wird. Genetische Untersuchungen sind nur für medizinische Zwecke zulässig, Ergebnisse genetischer Untersuchungen dürfen Versicherern und Arbeitgebern nicht zugänglich gemacht werden. Das Gentechnikbuch reguliert ferner Prozeduren zur Aufklärung und Einwilligung und die Qualifikationsvoraussetzungen für Ärzte und Labore.

1.1.4. Spanien

Das spanische Gesetz zu biomedizinischen Untersuchungen (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica)³⁷ aus dem Jahr 2007 regelt Aufklärung und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen. Es schreibt vor, dass über die Art und den Zweck der genetischen Untersuchungen schriftlich informiert werden muss, es regelt das Recht auf Nicht-Wissen, Datenschutz, genetische Beratung, sowie die berufliche Qualifikation für genetische Untersuchungen und Beratung. Ähnlich wie in Norwegen und der Schweiz kann unter bestimmten Umständen die Schweigepflicht gegenüber Angehörigen auch gegen den Willen des Patienten gebrochen werden.

1.2. Spezifische Gesetze

Außer in Deutschland werden Belange der Gendiagnostik noch in Portugal, Schweden und der Schweiz in speziellen Gesetzen adressiert.

³⁵ http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gentechnik/Rechtsvorschriften_in_Oesterreich/Gentechnikgesetz, zugegriffen am 18.11.2015

³⁶ http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gentechnik/Rechtsvorschriften_in_Oesterreich/Gentechnikbuch_gemaess_99_GTG, zugegriffen am 18.11.2015

³⁷ <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>, zugegriffen am 18.11.2015

1.2.1. Portugal

Das portugiesische Gesetz „Informação genética pessoal e informação de saúde“ (Lei n.º 12/2005)³⁸ reguliert die Durchführung genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken und in der Forschung. Es betont die Bedeutung der genetischen Beratung und schränkt den Zugriff auf genetische Daten durch Versicherer und Arbeitgeber ein. Spezielle Regelungen gelten der Untersuchung Minderjähriger.

1.2.2. Schweden

Schweden erließ 2006 das „Lag om genetisk integritet“³⁹. Der Gesetzgeber argumentiert, dass die individuelle genetische Ausstattung die persönliche Identität determiniert und die Risiken eines Missbrauchs genetischer Information eine Bedrohung der persönlichen Integrität darstellt. Das Recht auf Wissen und das Recht auf Nicht-Wissen stehen im Zentrum der Selbstbestimmung. Das Gesetz befasst sich mit genetischen Untersuchungen, Gentherapie, Pränataldiagnostik, Präimplantationsdiagnostik und In-vitro-Fertilisation. Es schränkt die Weitergabe von genetischer Information an Versicherer ein.

1.2.3. Schweiz

In der Schweiz wurden im Jahr 2004 das „Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)“⁴⁰ sowie 2007 die „Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV)“⁴¹ erlassen. Das Gesetz ist ähnlich umfassend wie die Biomedizinkonvention des Europarats und das deutsche Gendiagnostikgesetz. Es sieht – ähnlich wie in Norwegen und Spanien – unter bestimmten Umständen den Bruch der ärztlichen Schweigepflicht gegenüber Verwandten eines Patienten vor.

1.3. Supranationale Regelungen

1.3.1. UNESCO

Die UNESCO hat sich in drei Erklärungen (normativen Standardisierungen ohne völkerrechtliche Verbindlichkeit) mit Belangen der Gendiagnostik befasst, nämlich der Allgemeinen Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte (1997)⁴², der

³⁸ <https://www.parlamento.pt/ActividadeParlamentar/Paginas/DetailheDiplomaAprovado.aspx?BID=5614>, zugegriffen am 18.11.2015

³⁹ http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Lag-2006351-om-genetisk-int_sfs-2006-351/, zugegriffen am 18.11.2015

⁴⁰ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/201401010000/810.12.pdf> (Stand vom 1. Januar 2014), zugegriffen am 18.11.2015

⁴¹ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20051790/201301010000/810.122.1.pdf> (Stand am 1. Januar 2013), zugegriffen am 18.11.2015

⁴² <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genome-and-human-rights/>, zugegriffen am 18.11.2015

Internationalen Erklärung über menschliche genetische Daten (2003)⁴³ und der Allgemeinen Erklärung über Bioethik und Menschenrechte (2005)⁴⁴.

1.3.1.1. Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte (1997)

Die Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte (1997) „formuliert grundlegende Prinzipien für den Schutz des menschlichen Genoms auf der Grundlage der Menschenwürde, der allgemein anerkannten Menschenrechte und der Grundfreiheiten. Sie erteilt eine klare Absage an alle Formen der Diskriminierung aufgrund von genetischen Merkmalen. Menschen dürfen nicht auf ihre Erbanlagen reduziert werden, der Schutz der Menschenwürde hat Vorrang vor allen anderen Erwägungen. Unzulässig sind mit der Menschenwürde unvereinbare Techniken, insbesondere das Klonen von Menschen. Das menschliche Genom wird als Erbe der Menschheit bezeichnet. Der IBC [Internationale Ausschuss für Bioethik] wird aufgefordert, Praktiken zu identifizieren, die gegen die Menschenwürde verstoßen könnten, die Erklärung nennt hier ausdrücklich den Eingriff in die menschliche Keimbahn. Mit der Erklärung wird ein weltweit einheitlicher Mindeststandard formuliert, an dem sich die Gesetzgeber in allen Ländern orientieren können. [...] Für die meisten UNESCO-Mitgliedstaaten war die Erklärung der erste Rahmenvorschlag überhaupt dafür, wie Genforschung geregelt werden könnte.“⁴⁵

1.3.1.2. Erklärung über menschliche genetische Daten (2003)

Diese Erklärung „enthält Grundsätze für den Umgang mit Gendaten, auch von menschlichen Proteinen ableitbaren Daten und biologischem Material. Die Erklärung antwortet auf die vielfach geäußerte Besorgnis, dass die großen Bestände von Gendaten, sei es in der Gerichtsmedizin, der medizinischen Diagnose, der Krankheitsvorsorge oder bei genetischen Bevölkerungsstudien, zu geringer und zu wenig harmonisierter Kontrolle unterliegen. Da die Datenbestände nationaler Kontrolle unterliegen und häufig die genetischen Eigenschaften eines Großteils der Bevölkerung abbilden, ist es im Interesse der jeweils betroffenen Bevölkerung, aber auch der weltweiten Gemeinschaft, dass mit diesen Daten grundsätzlich so umgegangen wird, dass der Umgang im Einklang mit den allgemein gültigen Menschenrechten und den Grundfreiheiten steht. Insbesondere sollen Gendaten nicht zu Stigmatisierung und Diskriminierung von Individuen, Familien, Gruppen oder

⁴³ <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genetic-data/>,
zugegriffen am 18.11.2015

⁴⁴ <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/>,
zugegriffen am 18.11.2015

⁴⁵ Deutsche UNESCO-Kommission e.V., Die „Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte“ (<http://www.unesco.de/wissenschaft/bioethik/bioethik-erklaerungen/bioethik-erklaerung-97.html>), zugegriffen am 18.11.2015)

Gemeinschaften führen (Artikel 7). Daten, die mit einer identifizierbaren Einzelperson assoziiert werden können, sollen nicht Arbeitgebern, Versicherungsunternehmen, Bildungseinrichtungen oder Familienmitgliedern zur Verfügung gestellt werden (Artikel 14).⁴⁶

1.3.1.3. Erklärung über Bioethik und Menschenrechte (2005)

Diese Erklärung dient der internationalen und interkulturellen Verständigung über ethische Mindeststandards in der Bioethik. „Zum ersten Mal konnte sich mit den (damals) 191 Mitgliedstaaten der UNESCO die internationale Staatengemeinschaft in der Erklärung auf einen Grundkonsens einigen, der die bioethische Forschung und die Anwendung ihrer Ergebnisse auf die Grundlage der allgemein verbindlichen Menschenrechte und Grundfreiheiten stellt. Auch wenn die Erklärung völkerrechtlich nicht verbindlich ist, geht beispielsweise der in ihr geforderte Schutzrahmen für nichteinwilligungsfähige Personen über das hinaus, was in vielen Ländern als rechtlicher Schutz derzeit vorhanden ist. Die Erklärung ist somit ein wichtiger Schritt auf dem Weg der Internationalisierung bioethischer Mindeststandards und bietet eine Grundlage für zukünftige nationale Regelungen (dort wo diese bisher unzureichend etabliert sind) und auch für ein mögliches völkerrechtlich verbindliches Übereinkommen zur Bioethik.“⁴⁷

1.3.1.4. Europarat

Der Europarat befasst sich seit Mitte der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts auch mit Fragen der Bioethik. Von besonderer Bedeutung sind die Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (1997)⁴⁸ und die bislang vier dazu gehörigen Zusatzprotokolle, insbesondere das Zusatzprotokoll vom 27. November 2008 zur Konvention über Menschenrechte und Biomedizin⁴⁹ betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken.

1.3.1.5. Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997 (in Kraft getreten am 1. Dezember 1999)

„[...] Das Übereinkommen geht von der Vorstellung aus, dass das Interesse des Menschen Vorrang vor dem Interesse der Wissenschaft oder der Gesellschaft haben muss. Er enthält eine Reihe von Grundsätzen und Verboten betreffend die Genetik, die medizinische

⁴⁶ Deutsche UNESCO-Kommission, Die "Internationale Erklärung über humangenetische Daten" (<http://www.unesco.de/wissenschaft/bioethik/bioethik-erklarungen/bioethik-erklarung-03.html>, zugegriffen am 18.11.2015)

⁴⁷ Deutsche UNESCO-Kommission, Die "Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte" (<http://www.unesco.de/wissenschaft/bioethik/bioethik-erklarungen/bioethik-erklarung-05.html>, zugegriffen am 18.11.2015)

⁴⁸ <http://www.coe.int/de/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>, zugegriffen am 18.11.2015

⁴⁹ <http://www.coe.int/de/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/203>, zugegriffen am 18.11.2015

Forschung, die Einwilligung der betreffenden Person, das Recht auf Achtung der Privatsphäre und das Recht auf Auskunft, die Organverpflanzung, die öffentliche Debatte zu diesen Themen usw.

Das Übereinkommen verbietet jede Form der Diskriminierung einer Person aufgrund ihres genetischen Erbes und erlaubt Voraussage-Tests zur Feststellung genetischer Krankheiten nur für Gesundheitszwecke. Die Eingriffe in das menschliche Genom dürfen nur zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken und nur dann vorgenommen werden, wenn sie nicht darauf abzielen, eine Veränderung des genetischen Erbes von Nachkommen herbeizuführen. Die Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung dürfen nicht dazu verwendet werden, das Geschlecht des künftigen Kindes zu wählen, es sei denn, um eine schwere erbliche Krankheit zu vermeiden.

Das Übereinkommen legt die Bestimmungen für die medizinische Forschung fest, indem es ausführliche und präzise Bedingungen insbesondere für einwilligungsunfähige Personen vorsieht. Es verbietet die Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken. In Ländern, in denen die Forschung an Embryonen *in vitro* zulässig ist, muss das Gesetz einen angemessenen Schutz des Embryos gewährleisten.

Das Übereinkommen erhebt zum Grundsatz, dass abgesehen von Notfällen die betreffende Person vor jedem Eingriff ihre ausdrückliche Einwilligung geben muss, und dass sie ihre Einwilligung jederzeit widerrufen kann. Ein Eingriff an einer einwilligungsunfähigen Person, z. B. an einem Kind oder einer Person mit psychischen Störungen, darf nur dann vollzogen werden, wenn es zu ihrem direkten gesundheitlichen Nutzen geschieht.

Das Übereinkommen legt fest, dass jeder Patient das Recht auf Auskunft in Bezug auf alle über seine Gesundheit gesammelten Angaben hat, insbesondere auf die Ergebnisse prädiktiver genetischer Tests. Will jemand jedoch keine Kenntnis erhalten, so ist dieser Wunsch zu respektieren [...].⁵⁰

Zu den Ländern, die das Übereinkommen weder unterzeichnet noch ratifiziert haben, zählen Deutschland, Großbritannien und Österreich.

1.3.1.6. Zusatzprotokoll vom 27. November 2008 zur Konvention über Menschenrechte und Biomedizin betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken

„Das Protokoll beinhaltet Grundsätze, die sich unter anderem auf die Genforschung, Vorabinformation sowie Zustimmung und Genberatung bezieht. Es legt allgemeine Vorschriften zur Durchführung von Gentests fest und behandelt zum ersten Mal auf internationaler Ebene das Thema direkter Zugang zu Gentests, für die in naher Zukunft ein kommerzielles Angebot entstehen kann. Des Weiteren spezifiziert das Protokoll die

⁵⁰ <http://www.coe.int/de/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>, zugegriffen am 18.11.2015

Bedingungen unter denen die Tests bei Personen durchgeführt werden, die ihre Zustimmung nicht geben können. Ebenfalls abgedeckt ist der Schutz der Privatsphäre und das Recht auf Informationen, die durch die Durchführung von Gentests gesammelt wurden. Außerdem berücksichtigt das Protokoll das sogenannte Genscreening.“⁵¹

1.3.2. Europäische Union

Genetische Untersuchungen am Menschen werden auf der Stufe der EU-Gesetzgebung nicht spezifisch thematisiert. Ein am 8. November 2001 in das Europäische Parlament eingebrachter Antrag auf eine Entschließung des Europäischen Parlaments zu den ethischen, rechtlichen, wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen der Humangenetik⁵² wurde abgelehnt.

In der aktuellen Fassung (2011) der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika“⁵³ heißt es: „In Bezug auf die Diagnose sind die Wahrung der Vertraulichkeit persönlicher Daten sowie der Grundsatz der Nichtdiskriminierung auf der Grundlage der genetischen Anlagen von Männern und Frauen von vorrangiger Bedeutung.“⁵⁴ Diese Richtlinie erfährt derzeit eine Neubearbeitung, in die möglicherweise spezifische Regelungen der Gendiagnostik aufgenommen werden.

1.3.3. Untergesetzliche Regulierungen

Medizinische Leitlinien nehmen auf Grund ihrer Bedeutung für den rechtlich maßgeblichen Standard und damit ihrer möglichen haftungsrechtlichen Bedeutung für den Arzt einen hohen Stellenwert im medizinischen Alltag ein. Die Europäische Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) hat eine Fülle derartiger Leitlinien verfasst, die typischerweise als „recommendations“ im European Journal of Human Genetics (EJHG) veröffentlicht werden und von der Homepage der ESHG (<https://www.eshg.org/pppc.0.html>) abgerufen werden können, darunter

- Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening - Joint ESHG and American Society of Human Genetics

⁵¹ http://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/203?coconventions_WAR_coeconventionsportlet_languageld=de_DE,
zugegriffen am 18.11.2015

⁵² <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A5-2001-0391&format=XML&language=DE>, zugegriffen am 18.12.2015

⁵³ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:01998L0079-20120111>, zugegriffen am 18.11.2015

⁵⁴ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0079-20090807>, zugriffen am 18.11.2015

(ASHG) position document with recommendations regarding responsible innovation in prenatal screening with non-invasive prenatal testing (NIPT) (2015) - [URL zum Artikel](#)

- Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes (2015) - [URL zum Artikel](#)
- Whole genome sequencing in health care - recommendations of the ESHG (2013) - [URL zum Artikel](#)
- Whole genome sequencing in health care - background document "The thousand dollar genome: an ethical exploration" (2013) - [URL zum Artikel](#)
- Genetic testing and common disorders in a public health framework – recommendations of the ESHG (2011) - [URL zum Artikel](#)
- Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background document (2011) - [URL zum Artikel](#)
- Genetic testing in asymptomatic minors - recommendations of the ESHG (2009) - [URL zum Artikel](#)
- Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K. Genetic testing in asymptomatic minors. Background considerations (2009) - [URL zum Artikel](#)
- Provision of genetic services in Europe: current practices and issues (2003) - [URL zum Artikel](#)
- Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues (2003) - [URL zum Artikel](#)
- Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues (2003) - [URL zum Artikel](#)
- Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues (2003) - [URL zum Artikel](#)
- The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics - recommendations of the ESHG and Human Reproduction and Embryology (2006) - [URL zum Artikel](#)
- Patenting and Licensing in Genetic Testing - recommendations of the ESHG (2008) - [URL zum Artikel](#) (Erratum in EJHG 16(9): 1159)

Literatur: Soini S: Genetic testing legislation in Western Europe – a fluctuating regulatory target. J Community Genet (2012) 3: 143-153.

2. Next-Generation Sequencing

2.1. Genomweite *next-generation sequencing* basierte Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken: Multi-Gen-Panelanalysen und Exom- und Genomsequenzierungen

Der Einsatz der *Next-Generation* Sequenziertechnologien („next generation sequencing“, NGS) führt zur Generierung riesiger genetischer Datenmengen und der Identifizierung einer Vielzahl neuer genetischer Varianten. Die Herausforderung an Genomuntersuchungen stellt nicht die Gewinnung der Daten, sondern deren Interpretation dar. Während zum Zweck einer Multi-Gen-Panelanalyse (gezielte Untersuchung) parallel mehrere Gene sequenziert werden, deren Kausalität für ein oder mehrere verschiedene Krankheitsbilder gut etabliert ist (im Folgenden kurz als „Panelsequenzierung“ bezeichnet), werden bei einer Exomsequenzierung alle kodierenden Bereiche (ca. 1-2% des menschlichen Genoms) und bei der Genomsequenzierung alle 6,6 Milliarden Basenpaare analysiert (ungezielte Untersuchungen).

Sequenzierungen des gesamten Exoms (*whole exome sequencing*, WES) oder Genoms (*whole genome sequencing*, WGS) werden bisher selten in der Routinediagnostik in Deutschland eingesetzt, sind aber in einigen anderen europäischen Ländern bereits fester Bestandteil der medizinischen Versorgung (s. hierzu Kap. III.2.4). In erster Linie kommen sie in der Krebsforschung zur differenzierten Diagnostik von Krebserkrankungen und daraus resultierenden Therapieentscheidungen sowie für die Feststellung seltener genetischer Erkrankungen z. B. bei frühkindlichen Entwicklungsstörungen zur Anwendung. Seltene Erkrankungen sind oftmals schwer zu diagnostizieren und auch eine gezielte Panelsequenzierung führt nicht immer zum Ziel. In solchen Situationen wurde durch Exomsequenzierung bei ca. 25% der Patienten eine gesicherte Diagnose gestellt (Yang 2013, Berg 2014). Eine etwas höhere Aufklärungsrate kann mittels Genomsequenzierung erzielt werden, da diese auch regulatorische Bereiche des Genoms erfasst und die Untersuchung von größeren strukturellen Elementen zulässt. Die größeren Erfolgsaussichten sind jedoch gegen die Kosten sowie der Generierung großer Datenmengen und den damit verbundenen Aufklärungspflichten abzuwägen. Im Zuge der Aufklärung sollte der Arzt gegenüber der zu untersuchenden Person eine Abschätzung machen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei dem vorliegenden Krankheitsbild der genetische Beitrag durch eine Exom- oder Genomsequenzierung aufgedeckt werden kann.

Bereits in ihrem ersten Tätigkeitsbericht hat die GEKO darauf hingewiesen, dass eine Exom- bzw. Genomsequenzierung zum Zweck einer gezielten Untersuchung eingesetzt werden kann, indem anhand spezifischer bioinformatischer Filter nur bekannte Kandidatengene

ausgewertet werden (Erster Tätigkeitsbericht der GEKO 2013, Kap. III.3.2.)⁵⁵. Dies hat gegenüber der Panelsequenzierung verschiedener krankheitsspezifischer Kandidatengene den Vorteil, dass auch neu entdeckte kausale Gene für eine Erkrankung ohne Zeitverzögerung untersucht werden können, während einmal etablierte Multi-Gen-Panel den Stand des Wissens für gewisse Zeit „einfrieren“. Bei diesem Vorgehen ist im Einzelfall jedoch zu klären, inwieweit nicht ausgewertete Sequenzdaten, die unter Umständen gesundheitsrelevante Informationen enthalten, aufbewahrt werden sollen, um sie zu einem späteren Zeitpunkt z. B. zur Abklärung einer inzwischen aufgetretenen Erkrankung oder für den Vergleich mit einem zukünftigen Tumorgenom, nutzen zu können. Inzwischen ist die Datenspeicherung von Genomsequenzen kein technisches Problem mehr. Daraus ergeben sich (neue) Fragen hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Konsequenzen der Möglichkeiten der (kommerziellen) Datenspeicherung („*genomic cloud computing*“).

2.2. Umgang mit genetischen Zusatzbefunden bei Exom- und Genomsequenzierungen

Für genetische Informationen, die bei genomweiten Analyseverfahren außerhalb des eigentlichen Untersuchungszwecks auftreten können, ist der Begriff „Zufallsbefunde“ gebräuchlich. Zufallsbefunde werden definiert als nicht-intendierte („*unsought*“ oder „*unsolicited*“) und im Rahmen des Untersuchungsauftrags nicht zu erwartende („*unanticipated*“) Befunde.⁵⁶ Als Zufallsbefund kann z. B. ein bei einer molekulargenetischen Untersuchung festgestellter Vaterschaftsausschluss in einer Familie bezeichnet werden. Darüber, in welcher Weise über die Möglichkeit von Zufallsbefunden – seien es Abstammungsinformationen oder nicht erwartbare medizinische Befunde – aufgeklärt und in welchem Umfang sie mitgeteilt werden sollten oder nur auf Nachfrage der untersuchten Person mitgeteilt werden müssen, besteht bislang keine Einigkeit. Mittlerweile ist jedoch allgemein akzeptiert, dass über *medizinisch relevante* Genomveränderungen, die zwangsläufig (also „erwartbar“) bei Exom- oder Genomsequenzierungen erkennbar werden⁵⁷, im Vorfeld einer genetischen Untersuchung möglichst detailliert aufgeklärt werden sollte. Man spricht daher von „Zusatzbefunden“ („*secondary findings*“ oder „*secondary variants*“). Zusatzbefunde sind somit nicht-intendiert im Sinne der eigentlichen medizinischen Fragestellung, die alleiniger Untersuchungszweck ist, sondern ergeben sich nach

⁵⁵ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeit_sbericht_01.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

⁵⁶ „Der Begriff „Zufallsbefund“ [...] bezeichnet einen unerwartet erhobenen Befund, für den zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und der nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurde.“ (Deutscher Bundestag 2009)

⁵⁷ Art und Zahl der so zwangsläufig identifizierbaren Genomveränderungen hängen unmittelbar von dem jeweils verwendeten Untersuchungsmittel ab.

entsprechender Aufklärung und Einwilligung der untersuchten Person aufgrund der gezielten Auswertung zusätzlicher genetischer Informationen. Als klinisch relevante Zusatzbefunde können unterschieden werden: A) genetische Eigenschaften für medizinisch relevante und unmittelbar behandelbare oder vermeidbare Erkrankungen, B) medizinisch relevante genetische Eigenschaften, die nicht unmittelbar krankheitsrelevant sind (z. B. pharmakogenetische Eigenschaften oder Trägereigenschaften für autosomal rezessive oder X-chromosomale Erkrankungen) und C) genetische Eigenschaften für medizinisch relevante, jedoch nicht behandelbare oder vermeidbare Erkrankungen. Es bedarf grundsätzlich zunächst eines Konsenses innerhalb der medizinischen Fachgesellschaften, welche spezifischen, unmittelbar klinisch relevanten genetischen Zusatzbefunde (Kategorie A) erhoben werden sollten. Weiterhin bedarf es einer ethischen Diskussion und eines Konsenses darüber, welche anderen Gruppen von Zusatzbefunden in welchem spezifischen Kontext mitgeteilt werden können und welche nicht, inwiefern z. B. genetische Risiken für nicht behandelbare Erkrankungen (Kategorie C) oder nicht gesundheitsrelevante genetische Eigenschaften, z. B. Trägereigenschaften für rezessive Erkrankungen (Kategorie B), überhaupt mitgeteilt werden sollen. Zudem muss zwischen der Untersuchung Minderjähriger und Erwachsener unterschieden werden.

Neben der Diskussion in den Fachkreisen sind auch Patienten und andere Bevölkerungsgruppen zu ihren Wünschen und Präferenzen hinsichtlich der Mitteilung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen befragt worden (erwartbare Zusatzbefunde, nicht erwartbare Zufallsbefunde, unsichere Befunde, etc.). Eine zunehmende Zahl empirischer Untersuchungen zeigt relativ übereinstimmend, dass die meisten befragten Personen die Mitteilung aller medizinisch relevanten Befunde wünschen (siehe u.a. Fernandez 2014, Strong 2014, Jelsig 2015, Middleton 2016) und viele darüber hinaus auch die Überlassung aller Daten, und zwar unabhängig von deren aktueller klinischer oder sonstiger Relevanz, wünschen (Middleton 2015). Letzteres wird jedoch von den in der medizinisch-genetischen Praxis Tätigen überwiegend für nicht sinnvoll erachtet, da es die Getesteten ggf. unnötig belasten kann und der dafür erforderliche Zeitaufwand in keinem vernünftigen Verhältnis zur Bedeutung der Daten steht. Das Gleiche gilt auch für die – auf aktive Nachfrage der Getesteten hin ggf. rechtlich erforderliche – Mitteilung aller die Person betreffenden Untersuchungsergebnisse. Hier bleibt abzuwarten, wie sich die Diskussion um Informationsrechte und Mitteilungspflichten zukünftig entwickeln wird.

Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) hat sich in seinen Leitlinien einen proaktiven Ansatz im Sinne eines „opportunistischen Screenings“⁵⁸ hinsichtlich des Umgangs mit Zusatzbefunden zu eigen gemacht. Für Labore wurde eine fortlaufend zu entwickelnde Liste von zunächst 56 Kandidatengenen der Kategorie A erstellt, in denen bei einer Exom- und Genomsequenzierung systematisch nach medizinisch relevanten Varianten gesucht wird (American College of Medical Genetics 2013a, American College of Medical Genetics 2013b, American College of Medical Genetics 2014). Dabei sollen gezielt nur erwiesenermaßen pathogene Varianten dieser Gene ermittelt und in den Befundbericht aufgenommen werden.⁵⁹ (Anmerkung: Eine ähnliche „opportunistische“ Vorgehensweise wird bei der invasiven Pränataldiagnostik seit langem auch in Deutschland praktiziert: Bei einer pränatalen Indikation für eine monogene Erkrankung wird an den einmal gewonnenen fetalen Zellen regelmäßig auch eine Chromosomenanalyse durchgeführt, um nicht etwa – nach Ausschluss der monogenen Erkrankung – eine Chromosomenaberration zu „übersehen“).

Einschränkend ist zum opportunistischen Screening anzumerken, dass auch in der Literatur als pathogen eingestufte genetische Varianten selten eine vollständige Penetranz aufweisen, also einen eingeschränkten positiv prädiktiven Wert besitzen. Nach den Prinzipien der klinischen Epidemiologie ist der positiv prädiktive Wert eines Tests, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test richtig positiv ist, zudem von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Population abhängig. Positive Ergebnisse, die bei einem Screening in der durchschnittlichen Bevölkerung auftreten, sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit falsch-positiv, während sich gezielte diagnostische Tests in einer Gruppe von erkrankten Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit als richtig positiv erweisen. Daher besteht bei einem Zusatzbefund, der im Rahmen eines opportunistischen Screenings entdeckt wird, eher die Wahrscheinlichkeit, dass es sich dabei um einen falsch-positiven Befund handelt, d.h. dass bei der betroffenen Person die prognostizierte Erkrankung nicht eintritt. Ein opportunistisches Screening birgt die Gefahr von „Überdiagnosen“ mit den damit verbundenen psychischen Belastungen und möglichen unnötigen Folgeuntersuchungen der betroffenen Person. In jedem Fall ist die genaue Bewertung eines Zusatzbefundes im Rahmen der persönlichen und familiären Anamnese einer Person notwendig.

⁵⁸ *“Opportunistic screening constitutes pro-actively searching a patient’s genome for other specific variants that are not integral to the clinical question, but may be otherwise useful.”* (PHG Foundation 2011)

⁵⁹ *“The recommendations explicitly focus only on unequivocally pathogenic mutations in genes in which pathogenic variants lead to disease with very high probability and cases in which evidence strongly supports the benefits of early intervention.”* (American College of Medical Genetics 2013b)

Andere Überlegungen gehen dahin, wie man durch geeignete Datenfilterung das Sichtbarwerden von Zusatzbefunden am besten *a priori* vermeiden kann.

Zum Umgang mit genetischen Zusatzbefunden in der Krebsforschung hat die Heidelberger EURAT Initiative 2013 eine Empfehlung veröffentlicht (Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projekt-Gruppe 2013). Dabei wurde, obgleich im Forschungskontext andere Anforderungen an das Arzt-Patienten-Verhältnis bestehen als in der klinischen Praxis, für die Analyse und Interpretation des konstitutionellen Genoms eines Studienteilnehmers eine besondere Aufklärungs- und Rückmeldepflicht des Studienarztes gesehen. Neben der ACMG haben andere Fachgesellschaften und Institutionen, z. B. die britische Public Health Genomics Foundation (PHG Foundation 2013), die Association of Genetic Nurses and Counsellors (Association of Genetic Nurses and Counsellors (UK and Ireland) 2014), das Canadian College of Medical Geneticists (Zawati 2014), das Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium (Shahmirzadi 2014) und die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik 2014) Empfehlungen zur Rückmeldung genetischer Zusatzbefunde im diagnostischen Kontext gegeben.

Im Wesentlichen stimmen alle Empfehlungen darin überein, dass klinisch relevante („*clinically actionable*“) Zusatzbefunde nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung des Patienten im Anschluss an die Gewinnung und Interpretation der Rohdaten zu verifizieren sind und diese, sofern sie bestätigt wurden, neben dem Ergebnis des eigentlichen Untersuchungszwecks dem Patienten in einem persönlichen Beratungsgespräch vermittelt werden sollen.

2.3. Variants of uncertain significance und Rekontaktierung

Sowohl bei Einzelgen-, Panel- als auch Gesamtgenom- bzw. Exomsequenzierungen können genetische Varianten von unklarer Bedeutung („*variants of uncertain significance*“, VUS oder auch „*unclassified variants*“, UVs) auftreten. Während bei Zusatzbefunden eine geeignete Filterauswahl derartige Varianten teilweise ausschließen kann, sind VUS bei den im Rahmen der indikationsspezifischen Fragestellung identifizierten Varianten unvermeidlich.

Im Befundbericht des Labors werden diese Ergebnisse dokumentiert und gegenüber der beauftragenden ärztlichen Person kommuniziert. In Bezug auf die indikationsspezifischen VUS hat sich die GEKO in ihrer Richtlinie „für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken“⁶⁰ wie folgt

⁶⁰ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile, zugegriffen am 18.11.2015

geäußert: „Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass die genetische Analyse möglicherweise kein weiterführendes Ergebnis liefert.“ Darunter sind Ergebnisse zu verstehen, die überhaupt nicht zur Beantwortung der Fragestellung beitragen können (Nullergebnis) oder solche, die derzeit nicht sicher eingeordnet werden können. Mit diesem Hinweis bleibt zunächst offen, ob die behandelnde ärztliche Person ein unklares Ergebnis mitteilen sollte oder dieses lediglich in den Untersuchungsunterlagen der Krankenakte aufbewahrt. VUS stellen aus ethischer Sicht eine besondere Herausforderung dar. Es kann der Fall eintreten, dass ein derartiger Befund nicht an die untersuchte Person weitergegeben wurde, in der Folgezeit aber als eindeutig pathogen eingestuft werden kann und zu diesem Zeitpunkt der betroffenen Person keine Möglichkeit der Kenntnisnahme dieser Information mehr gegeben ist. Andererseits können durch die Mitteilung nicht-interpretierbarer bzw. validierter Befunde auch unnötige Ängste entstehen und in der Folge überflüssige Untersuchungen stattfinden. Damit stellt sich die Frage, wie mit dieser Information weiter verfahren wird und inwieweit eine Rekontaktierung der untersuchten Person möglich, wünschenswert oder sogar geboten sein sollte. Im klinischen Kontext sind rechtliche Ansprüche oder die Frage, über welchen Zeitraum ein erneuter Kontakt zum Patienten stattfinden könnte, derzeit noch unklar. Die European Society of Human Genetics (ESHG) schrieb dazu 2013 in ihren Empfehlungen: „It is important that findings of uncertain significance are included in reports, as their significance may become clear at a later date“ und fordert eine klare Leitlinie bezüglich der Rekontaktierungspflicht durch den Arzt (European Society of Human Genetics 2013).

Resümee: In der klinischen Diagnostik ist die genetische Untersuchung mittels krankheitsspezifischer validierter Multi-Gen-Panels einer Exom- oder Genomsequenzierung vorzuziehen, weil erstere eine geringere Wahrscheinlichkeit für unerwartete oder nicht interpretierbare Ergebnisse haben, obgleich sie diese nicht ausschließen.

2.4. Gegenwärtiger Stand der Anwendung von Hochdurchsatz-Sequenzierung in der Regelversorgung in Europa

Die Labortechniken und die Softwarelösungen für die *next-generation* Sequenzierertechnologie („*next generation sequencing*“, NGS) haben eine Zuverlässigkeit erreicht, welche inzwischen eine Anwendung im Rahmen der genetischen Diagnostik ermöglicht. Dies wird durch zahlreiche Veröffentlichungen in Fachzeitschriften belegt, die eine ausreichende Sensitivität und Spezifität dieser Analysemethoden dokumentieren. In den Vereinigten Staaten wurde 2013 von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Medizinprodukte (US Food and Drug

Administration, FDA) die ersten NGS-Analysesysteme für die klinische Diagnostik zugelassen.⁶¹

Die Anwendung von ursprünglich zu Forschungszwecken entwickelten analytischen Verfahren in der Routinediagnostik für Patienten ist aber nicht nur eine Frage der methodischen Zuverlässigkeit, sondern unterliegt auch medizinrechtlichen Regelungen und den Modalitäten der Kostenerstattungssysteme. Derzeit eilen die technischen Entwicklungen des NGS den regulatorischen Festsetzungen weit voraus, so dass es für viele genetische Fragestellungen bereits fertige technische Anwendungen gibt, die aber aus regulatorischen oder Kostenerstattungsgründen nicht überall eingesetzt werden können. Im europäischen Vergleich sind die nationalen Gesundheitssysteme höchst unterschiedlich und reichen von einer stark reglementierten staatlichen Gesundheitsversorgung aus Steuermitteln bis hin zu einem Nebeneinander von staatlichen und privaten Krankenversicherungssystemen. Weil die medizinische Genetik zudem eines der jüngsten Fächer der Medizin ist, ist deren Einbindung in die nationale Gesundheitsversorgung in den europäischen Ländern unterschiedlich weit fortgeschritten.

Um einen Eindruck vom aktuellen Stand der Anwendung von NGS in der genetischen Diagnostik zu erhalten, wurde im Mai 2015 eine Umfrage unter den Leitern von genetisch-diagnostischen Laboren in einigen europäischen Nachbarländern durchgeführt. Die Teilnehmer kamen aus Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, den Niederlanden, Schweden, der Schweiz und Spanien. Es wurde nach dem aktuellen Stand von NGS im diagnostischen Kontext gefragt, nach dem Jahr der Einführung, nach dem Umfang der Untersuchung (sog. Multi-Gen-Panel-Diagnostik oder Exomsequenzierung) (I), der Art der Kostenerstattung (II), der Einbindung der „nicht-invasiven Pränataldiagnostik“ (III), nach den häufigsten Anwendungsgebieten und dem Umgang mit nicht mit dem eigentlichen Untersuchungszweck in Verbindung stehenden Zusatzbefunden (IV). Dabei konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden.

- I. NGS ist bereits Teil der genetischen Routinediagnostik (Land und Jahr der Einführung) in folgenden Ländern: Belgien (2015), Dänemark (2012), Großbritannien (2012), den Niederlanden (2013), Schweden (2012), Schweiz (2014) und Spanien (2011). In Deutschland und Frankreich ist die Methodik vielerorts verfügbar, jedoch nur mit Einschränkungen als Routinediagnostik einsetzbar, da keine regelhafte Erstattung durch die Kostenträger erfolgt (s. auch II). In Irland ist die Einführung für 2017 geplant.

⁶¹ <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm375742.htm>, zugegriffen am 18.11.2015

In allen Ländern werden sowohl sog. Multi-Gen-Panel als auch Exomsequenzierungen eingesetzt, wobei die Kosten für WES noch nicht in allen Ländern erstattet werden. In keinem der befragten Länder werden Genomsequenzierungen (*whole genome sequencing*, Abk. WGS) für diagnostische Fragestellungen angeboten.

Das am häufigsten genannte Anwendungsgebiet bei Erwachsenen ist die Diagnostik von erblichen Tumorsyndromen (z. B. erblicher Brust- und Ovarialkrebs, erbliche Formen des Kolonkarzinoms), gefolgt von Entwicklungsverzögerung und mentaler Retardierung bei Kindern. Für viele andere genetische Erkrankungen, die genetisch heterogene Ursachen haben können, sind in den meisten Ländern NGS-Analysen verfügbar, teils nur in spezialisierten Zentren.

- II. Kosten werden von den nationalen Gesundheitssystemen übernommen in Belgien, Dänemark, Spanien, Großbritannien, den Niederlanden, Schweden und der Schweiz. Private Versicherungen erstatten in Einzelfällen die Kosten in Deutschland, Spanien, Großbritannien und der Schweiz. In Frankreich gibt es noch keine verbindlichen Regelungen, die Kostenerstattung beruht auf Einzelfallentscheidungen. Ebenso wird in Irland verfahren, wobei die Analysen derzeit im Ausland durchgeführt werden.
- III. Eine nicht-invasive Pränataldiagnostik mittels NGS (NIPD) wird in allen befragten Ländern angeboten, hat aber noch nirgends Eingang in die Regelversorgung gefunden, mit Ausnahme der Niederlande, wo ein nationales Pilotprojekt zur Einführung der NIPD bei Hochrisikoschwangerschaften läuft.⁶²
- IV. Für den Umgang mit Zusatzbefunden orientieren sich alle Länder an den veröffentlichten Leitlinien der ESHG (Europäischen Gesellschaft für Humangenetik 2016) oder des ACMG (American College of Medical Genetics 2013a). Der wesentliche Unterschied der beiden Leitlinien besteht darin, dass das ACMG konkret eine Liste von Genen benennt und die Mitteilung von Mutationen in diesen Genen empfiehlt, weil sich daraus unmittelbar klinische Handlungsoptionen ergeben („actionable diseases“). Die europäischen Leitlinien sind in diesem Punkt zurückhaltender. In Großbritannien (Association for Clinical Genetic Science 2014) und der Schweiz (Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik 2014) wurden nationale Leitlinien bereits verabschiedet, in Deutschland (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker), Frankreich und Irland sind sie in Vorbereitung.

⁶² <http://www.emgo.nl/research/quality-of-care/research-projects/1451/trident-study-trial-by-dutch-laboratories-for-evaluation-of-non-invasive-prenatal-testing-nipt/background/>, zugegriffen am 18.11.2015

Zusammenfassend ist die Einführung von NGS in die genetische Regelversorgung im europäischen Ausland bereits weit fortgeschritten. Naturgemäß sind die erforderlichen regulatorischen Festsetzungen in staatlichen Gesundheitssystemen schneller zu treffen als in Ländern mit einer diversifizierten Gesundheitsversorgung.

3. Nicht-invasive pränatale Tests

Die vorgeburtliche genetische Untersuchung anhand der Analyse freier fetaler DNA aus mütterlichem Blut wurde anfänglich als nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) bezeichnet. In der neueren Literatur wird dieses Verfahren als nicht-invasiver pränataler Test bezeichnet. Beide Begriffe können daher synonym verwendet werden. Im vorliegenden Text wird der Aktualität halber die Abkürzung NIPT verwendet.

3.1. Stand der Technik

In den letzten Jahren haben die Möglichkeiten der nicht-invasiven vorgeburtlichen genetischen Untersuchung deutlich zugenommen. Verantwortlich hierfür ist der Einsatz von Next-Generation Sequenzier (NGS)-Verfahren an zellfreier DNA plazentaren Ursprungs im mütterlichen Plasma. Klinisch etabliert wurden zunächst Verfahren zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik von Rhesus-Inkompatibilität und X-chromosomalen Erkrankungen bzw. zur Diagnostik des fetalen Geschlechts (Hill 2011, Alfievic 2014). Es folgten Verfahren zur Diagnostik monogener Erkrankungen wie der Achondroplasie und der Thanatophoren Dysplasie (Chitty 2011, Chitty 2013). Klinisch implementiert sind bisher ausschließlich Tests für *de novo* aufgetretene oder paternal vererbte Mutationen (Everett 2015).

Die größten Veränderungen im Bereich der Pränataldiagnostik haben sich jedoch aus der Einführung der NIPT auf das Vorliegen fetaler Aneuploidien ergeben. In der Regel wird hierzu eine Sequenzierung des Gesamtgenoms per Next-Generation Sequencing eingesetzt, um den Anteil an DNA-Fragmenten z. B. des Chromosoms 21 aus der zu untersuchenden Blutprobe quantitativ mit einer euploiden Referenzprobe zu vergleichen. Es werden aber auch gezielt einzelne Regionen sequenziert (targeted sequencing) oder qualitative, SNP-basierte Untersuchungsansätze („second-generation non-invasive prenatal testing“) verfolgt (Dondorp 2015). Eine 2015 erschienene große Meta-Analyse zur Testgüte von nicht-invasiven Pränataltests als Analyseverfahren im Hinblick auf die Trisomien 21, 13 und 18 sowie auf gonosomale Aneuploidien kam zu dem Ergebnis, dass die NIPT-Verfahren allen bisher eingesetzten Methoden im Hinblick auf die Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate überlegen sind, wobei die Treffsicherheit für Trisomie 13 und 18 sowie für die gonosomalen Aneuploidien deutlich hinter derjenigen für die Trisomie 21 zurück bleibt (Gil 2015).

Bisher wurden klinische Validierungsstudien vor allem an Risikoschwangeren durchgeführt. Die Zahl der Studien in Kollektiven mit durchschnittlichem Risikoprofil nimmt jedoch kontinuierlich zu und scheint die guten Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Risikoschwangeren zu bestätigen. In einer 2015 veröffentlichten großen prospektiven Untersuchung an 35 Pränatalzentren in 6 Ländern, bei der über 15.000 Schwangere sowohl NIPT als auch die Ersttrimesteruntersuchung für Trisomie 21 erhielten, lag der positiv prädiktive Wert für die Analyse bei 80,9% (95% CI: 66,7 bis 90,9), derjenige für die Ersttrimesteruntersuchung bei 3,4% (95% CI: 2,3 bis 4,8) (Norton 2015). Da alle übrigen Aneuploidien deutlich seltener auftreten, ist hier auch von deutlich niedrigeren positiv prädiktiven Werten auszugehen (Verweij 2014). Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz dieses Testverfahrens ist ein ausreichender fetal/plazentarer Anteil an der zell-freien DNA im mütterlichen Blut, der selten vor 9 Schwangerschaftswochen erreicht wird. Faktoren, die darüber hinaus zu nicht auswertbaren Resultaten führen können, sind ein hoher mütterlicher Body-Mass-Index (BMI) oder Mehrlingsschwangerschaften. Systematische empirische Studien hierzu existieren derzeit noch nicht.

Auch mütterliche Erkrankungen, wie bestimmte Tumorerkrankungen, können aufgrund frei zirkulierender DNA im mütterlichen Blutkreislauf auffällige NIPT-Ergebnisse zur Folge haben. Diese Zell-freie Tumor-DNA (z. B. von Lymphomen, Leukämien, Ovarialkarzinomen) führt in einigen Fällen zu positiven NIPT-Befunden, die jedoch weder einer fetalen noch einer mütterlichen genetischen Auffälligkeit zugeordnet werden können, sondern auf Veränderungen im Tumor beruhen (Amant 2015, Bianchi 2015).

Aktuell kommen zunehmend erweiterte Testverfahren auf den Markt die auch auf einige Mikrodeletionssyndrome (z. B. Di George, Cri-du-chat) untersuchen. Erste Validierungsstudien dieser Verfahren zeigen ebenfalls eine hohe Testsensitivität und -spezifität bei jedoch geschätzt niedrigen positiv prädiktiven Werten um ca. 5% (Wapner 2015). 2012 konnte bereits gezeigt werden, dass auch die Darstellung des gesamten fetalen Genoms anhand zellfreier DNA im mütterlichen Blut prinzipiell möglich ist (Kitzman 2012).

3.2. Implementierung von NIPT in Deutschland und international

Seit Ende 2011 werden nicht-invasive Testverfahren in den USA und China, seit August 2012 auch in Deutschland von unterschiedlichen Anbietern auf den Markt gebracht. Seitdem hat die klinische Implementierung mit ungewöhnlicher Geschwindigkeit stattgefunden. Weltweit wurden bis September 2015 mehr als 1 Million Tests durchgeführt (Dennis Lo, CNAPS IX, 10.-12. September 2015). Die Verfahren werden mittlerweile in mehr als 60 Ländern angeboten (Allyse 2015). Im Vergleich etwa zu den USA oder China liegt die Inanspruchnahme in Europa deutlich niedriger. Der Marktführer in Europa (LifeCodexx) hat in den ersten 20 Monaten nach Markteinführung mehr als 10.000 Tests vor allem in

Deutschland, Österreich und der Schweiz verkauft (M Lutz, Prenatal Molecular Diagnostics Europe, 12.-13. Mai 2014). Eine erste retrospektive Studie zur Inanspruchnahme von NIPT in Deutschland zeigt, dass 3,7% aller Schwangeren eines großen Pränatalzentrums die NIPT genutzt haben, wobei die meisten älter als 35 Jahre alt waren (Manegold-Brauer 2015). Die Akzeptanz des Verfahrens unter Pränatalmedizinerinnen ist hoch. Bereits ein Jahr nach Markteinführung haben über 90% der Umfrageteilnehmer aus einer großen internationalen pränatalmedizinischen Fachgesellschaft den Test in ihrer Praxis angeboten (Haymon 2014). Fachgesellschaften in den meisten Ländern empfehlen aktuell, NIPT-Verfahren vornehmlich bei Risikoschwangeren einzusetzen.

Die Auswirkungen der neuen Verfahren auf die etablierten klinischen Pfade im Bereich der Pränataldiagnostik sind vielfältig und bisher noch nicht in Gänze absehbar. Mit ihrer Einführung einherzugehen scheint nicht nur ein deutlicher Abfall in der Nutzung bisheriger Screening-Verfahren für Aneuploidien (Nackenfaltentransparenz- und Serumscreening, vorgeburtliche Risikoabklärung), sondern auch eine deutliche Reduktion an invasiv-diagnostischen Verfahren (30% bis 70% in verschiedenen Studien) (Warsof 2015). Gleichzeitig scheinen mit Einführung der NIPT-Verfahren in den USA auch weniger Schwangere zu einer genetischen Beratung überwiesen zu werden (Williams 2015).

Die Kosten für den Test, der in Deutschland fast ausnahmslos von den Schwangeren selbst gezahlt werden muss (nur einzelne private Krankenversicherungen erstatten im Antragsfall die Kosten), liegen zwischen ca. 400 und 1500 €. In Deutschland berät der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) derzeit über eine Richtlinie für eine etwaige Erprobungsstudie zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik im Hinblick auf Trisomie 21.⁶³ Sollte es zu dieser Erprobungsstudie kommen, würden Teilnehmerinnen die Kosten des Verfahrens durch die gesetzlichen Krankenkassen (zunächst nur im Rahmen der Studie) erstattet werden.⁶⁴ Weltweit bisher einmalig werden in der Schweiz seit Juli 2015 die Kosten für eine NIPT bei Schwangeren mit auffälligem Ersttrimester-Screening von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. In einigen anderen Ländern (z. B. UK, NL) laufen derzeit bereits Erprobungsstudien zur Klärung dieser Frage.

3.3. Herausforderung an Aufklärung und Beratung vor und nach NIPT

Im Hinblick auf Aufklärung und Beratung vor und nach nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) konnten verschiedene Themenfelder als komplex und potenziell problematisch identifiziert werden:

⁶³ <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1975/>, zugegriffen am 18.11.2015

⁶⁴ <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/566/>, zugegriffen am 18.11.2015

a. Umfang

Wie bei etablierten vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen muss in Aufklärung und Beratung verdeutlicht werden, dass die diagnostische Treffsicherheit der deutlich präziseren NIPT-Verfahren von der Inzidenz der Erkrankung abhängt. Durch die derzeit zu beobachtende Ausweitung der Verfahren auf Mikrodeletionen und seltene Aneuploidien kommt eine zusätzliche Aufgabe auf Aufklärung und Beratung zu, die aufgrund der Seltenheit der untersuchten Auffälligkeiten und der Komplexität des Verfahrens („information overload“) eine Herausforderung darstellen wird.

Aufklärung und Beratung werden mit der Verbreitung von NIPT einen zunehmend größeren Stellenwert erhalten. Deshalb wird es notwendig sein, in diesen Bereich professionell auf wissenschaftlicher Basis zu investieren. Ein beispielhaftes Modell kann das Ottawa Decision Support Framework (ODSF)⁶⁵ darstellen.

b. Aussagekraft

Die Erfahrung der ersten Jahre nach Markteinführung der NIPT zeigt Schwierigkeiten in der Vermittlung der Limitationen nicht-invasiver pränataler Test (NIPT)-Verfahren. NIPT-Verfahren gehören nach § 3 Nr. 1a GenDG zu den vorgeburtlichen genetischen Analysen zur Feststellung genetischer Eigenschaften.⁶⁶ Sie entsprechen im Zugang im weitesten Sinn der Chorionzottenbiopsie. Das wiederholt beobachtbare nomenklatorische Missverständnis besteht darin, dass „diagnostisch“ gern mit praktisch 100%iger Sicherheit in Verbindung gebracht wird. Jeder Test – ob indirekter oder diagnostischer Test – weist ein spezifisches Profil der Präzision bezüglich des jeweiligen Zielbereichs auf, was beim Einsatz und natürlich bei Beratung und Aufklärung zu berücksichtigen ist. Je nach auszuschließendem Risiko kommt es neben der Sensitivität auf die Spezifität einer Methode an; vor allem aber auf die Prävalenz der Zielerkrankung; und je nach Inzidenz sind die für Entscheidungen relevanten prädiktiven Werte von Interesse. 100% werden von keinem Test erwartet. Einer Studie zufolge haben 6% der Schwangeren mit auffälligem NIPT-Ergebnis einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen lassen, ohne zuvor das Ergebnis durch eine invasive Diagnostik bestätigen zu lassen (Dar 2014). In der Beratung unterstützende Tools wie der kürzlich entwickelte „NIPT/Cell Free DNA Screening Performance Calculator“⁶⁷ (zur Berechnung des positiv prädiktiven Wertes) könnten sich im Umgang mit diesen Herausforderungen als hilfreich erweisen.

⁶⁵ <https://decisionaid.ohri.ca/odsf.html>, zugegriffen am 18.11.2015

⁶⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_08.html, zugegriffen am 18.11.2015

⁶⁷ <https://www.perinatalquality.org/Vendors/NSGC/NIPT/>, zugegriffen am 18.11.2015

c. Zusatzbefunde

Nachdem der Zusammenhang zwischen verschiedenen maternalen Erkrankungen (insbesondere Tumorerkrankungen) und auffälligen NIPT-Befunden mittlerweile erwiesen ist, liegt hier eine besondere Herausforderung an die Aufklärung und Beratung im Vorfeld von NIPT. Es muss nicht nur die mögliche Bedeutung der zu erwartenden Befunde für die Gesundheit des Ungeborenen erläutert werden. Zu klären ist darüber hinaus die Bedeutung möglicher Befunde für die Gesundheit der Schwangeren. Die NIPT-Verfahren können beispielsweise diagnostische Hinweise auf bisher noch unentdeckte mütterliche Tumorerkrankungen liefern, die wiederum zu schwierigen Abwägungen zwischen dem Wohl der Schwangeren und dem Wohl des Feten führen können. Dies müsste in jedem Fall in der Beratung thematisiert werden.

d. Risiken

Nicht bekannt ist, ob das geringe Eingriffsrisiko für Schwangere und Feten Auswirkungen auf die Inanspruchnahme genetischer Untersuchungen hat. Möglicherweise reduziert das Fehlen relevanter eingriffsbedingter Risiken für Schwangere und Feten die mit der Durchführung vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen verbundenen Eingriffsängste. Dies könnte sich angesichts geringen Risikobewusstseins ungünstig auf die Motivation im Hinblick auf die Qualität von Aufklärung und Beratung im Vorfeld von NIPT-Verfahren und damit auf die Qualität des erzielten „informed consent“ auswirken.

Wie oben ausgeführt, ist der Bedarf an Aufklärung und Beratung erheblich größer als bei der vorgeburtlichen Risikoabklärung durch die etablierten Ersttrimesteruntersuchungen.

3.4. Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSA) der NIPT

Zusätzlich zu den beschriebenen Herausforderungen im Bereich von Aufklärung und Beratung und den damit verbundenen Gefahren für die reproduktive Autonomie von Schwangeren bzw. Paaren wurden in der internationalen ELSA-Begleitforschung weitere Aspekte als diskussionswürdig identifiziert und bearbeitet (Übersicht bei Dondorp 2015). Hierzu zählen unter anderem die Gefahr der Diskriminierung sozial benachteiligter Schwangerer durch die derzeit noch hohen und in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenkassen getragenen Kosten der Verfahren sowie die Gefahr der ungezielten Ausdehnung pränataldiagnostischer Maßnahmen auf z. B. medizinisch nicht relevante Eigenschaften (Geschlecht) oder weniger schwer wiegende Befunde – wie man dies von der Ultraschalldiagnostik kennt. Als kritisch wird auch die mangelnde klare Trennung therapeutischer Intentionen (Rhesus-Inkompatibilität) mit den klassischen, auf die reproduktive Autonomie der Schwangeren ausgerichteten pränataldiagnostischen Intentionen in der Arzt-Schwangeren-Interaktion bei NIPT angesehen. Hieraus ergeben sich

u.U. relevante Konsequenzen nicht nur für Aufklärung und Beratung im Vorfeld einer solchen Diagnostik, sondern auch für die grundsätzliche Arzt-Patient-Beziehung im pränatalmedizinischen Setting.

4. Vorkommen und diagnostische Bedeutung von Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen im Tumorgewebe

Der vom Gesetzgeber definierte Anwendungsbereich des GenDG beim Menschen setzt die sichere Unterscheidung zwischen einer Keimbahnmutation, die eine vererbare genetische Eigenschaft ist, und einer somatischen Mutation, die nicht vererbbar ist, voraus. Probleme der Abgrenzung können bei der genetischen Tumordiagnostik auftreten, da sowohl somatische Mutationen als auch Keimbahnmutationen in einzelnen Tumoren vorkommen und nicht unterscheidbar sind. Sie können dann gleichermaßen Tumoreigenschaften – z. B. das Ansprechen auf eine Therapie – bestimmen. Mit Zunahme der genetischen Tumordiagnostik und der umfassenden genetischen Tumoranalysen durch das *Next-Generation Sequencing* (NGS) werden solche Konstellationen vermehrt zu beachten sein. Vor allem Fälle, bei denen sich hinter einer im Tumor nachgewiesenen Mutation mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Keimbahnmutation verbergen kann, sind im Hinblick auf

- den Anwendungsbereich des GenDG,
- die Erfordernis einer entsprechenden Aufklärung, Einwilligung und genetischen Beratung der Patienten nach GenDG und
- die Möglichkeiten zum sicheren Nachweis oder Ausschluss einer Keimbahnmutation zu bewerten.

Erstmals war eine solche Bewertung für die im Jahr 2015 eingeführte Diagnostik von *BRCA1/2*-Mutationen als Voraussetzung für den gezielten Einsatz einer PARP-Inhibitor-Therapie (hier: Olaparib) bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high grade* serösen Karzinoms von Ovar, Tube oder Peritoneum notwendig. Der PARP-Inhibitor ist bei diesen Patientinnen wirksam und einsetzbar, wenn eine relevante *BRCA1/2*-Mutation im Blut als Keimbahnmutation oder im Tumor als Keimbahnmutation oder somatische Mutation nachgewiesen ist. Rund 25% der Patientinnen mit *high grade* serösem Ovarialkarzinom haben im Tumor eine *BRCA1/2*-Mutation, hinter der mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Keimbahnmutation steckt. Die sichere Feststellung der Keimbahnmutation ist nach der Tumoranalyse durch eine gezielte *BRCA1/2*-Diagnostik im Blut möglich. Daher sollte der Patientin diese genetische Diagnostik im Hinblick auf eine Keimbahnmutation nach GenDG angeboten werden. Das Ergebnis der *BRCA1/2*-Testung im Tumor trennt die Patientinnen mit Ovarialkarzinom zunächst in zwei Gruppen:

- eine Minderheit der Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation im Tumor, die die Therapieoption mit dem PARP-Inhibitor erhält, aber zugleich mit dem begründeten Verdacht auf eine erbliche Krebserkrankung konfrontiert wird,
- eine Mehrheit der Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation im Tumor, die keine zusätzliche Therapieoption hat und für die sich aus dieser Analyse und aufgrund des familiären Hintergrunds auch kein Verdacht auf eine erbliche Krebserkrankung ergibt.

Unter den Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation im Tumor befindet sich jedoch ein weiterer Anteil, bei dem die Keimbahnmutation mit der gegenwärtigen Methode des *Next-Generation Sequencing* (NGS) nicht identifiziert werden kann. Hierbei handelt es sich um große genetische Rearrangements, die in der deutschen Population rund 10% der nachgewiesenen Mutationen umfassen. Da diese Mutationen in anderen Populationen noch deutlich häufiger auftreten (z. B. rund 30% aller detektierten *BRCA1/2* Mutationen in der niederländischen Population), ist bei einer alleinigen Tumorgewebeanalyse auch die Abstammung zu beachten, um eine zuverlässige Aussage über die begrenzte Sensitivität der NGS-Analyse im Tumorgewebe machen zu können.

Die Aufklärung vor der *BRCA1/2*-Analyse hat das Recht der Patientin auf informationelle Selbstbestimmung, den Schutz vor Benachteiligung sowie die Gewährleistung einer aussagekräftigen und zuverlässigen Diagnostik zu beachten.

Die GEKO wurde im Jahr 2015 vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angefragt, den Anwendungsbereich des GenDG hinsichtlich der *BRCA1/2*-Diagnostik am Tumor vor einer Therapie mit PARP-Inhibitoren zu bewerten. Sie kam zur Auffassung, dass die genetische Untersuchung am Tumormaterial nicht unter das GenDG fällt, weil

- die diagnostische genetische Untersuchung den Mutationsnachweis (*BRCA*) als Voraussetzung für den Einsatz des PARP-Inhibitors bezweckt und

nicht darauf ausgerichtet ist, eine Erblichkeit und damit eine genetische Eigenschaft nach GenDG festzustellen. Dessen ungeachtet sieht die GEKO bei einer Patientin, deren *high grade* seröses Ovarialkarzinom auf eine *BRCA1/2*-Mutation getestet werden soll, eine besondere Interessenlage, da hier der Mutationsnachweis im Karzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Keimbahnmutation hindeutet. Daraus leitet sich ein besonderes Informationsbedürfnis ab, dem im Vorfeld der diagnostischen genetischen Untersuchung am Tumormaterial durch eine umfassende Aufklärung und Beratung der Patientin zu entsprechen ist. Die hier geschilderte Situation könnte zukünftig noch größere Bedeutung erlangen, da derzeit Studien zur Effektivität einer PARP-Inhibitor-Therapie beim Mammakarzinom und weiteren Tumoren durchgeführt werden. Das Vorgehen könnte auch auf zukünftige genetische Tumoranalysen übertragen werden, bei denen eine im Tumor

nachzuweisende Mutation mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Keimbahnmutation ist, aber als solche primär nicht sicher eingeordnet werden kann.

5. Wissen und Urteilsfähigkeit im Bereich der Genetik

Die atemberaubenden Entwicklungen auf dem Gebiet der Genomforschung kontrastieren mit einer Vielzahl von Unzulänglichkeiten bzw. Erkenntnisrückständen seitens der klinischen Implementierung. Allen voran bedarf es dringlich einer Verbesserung des Wissens und der Urteilsfähigkeit (Literacy) im Bereich der Genetik sowohl in der Ärzteschaft als auch in den Gesundheitsfachberufen, um einen verantwortungsvollen und patientenorientierten Umgang mit den Möglichkeiten der diagnostischen und prädiktiven genetischen Analysen sicher zu stellen. Dies impliziert auch die Fähigkeit zur kritischen Bewertung von genetischen Untersuchungen. Ansonsten besteht die Gefahr, dass sie, ohne erkennbaren Nutzen erfolgen bzw. sogar zum Schaden der Betroffenen führen.

Die Inhalte der ärztlichen Weiterbildung betreffen fachübergreifende und fachspezifische Kenntnisse. Fachspezifische Kenntnisse umfassen Gene und Erbgänge, die für Krankheiten des Fachgebietes relevant sind. Hierbei sind insbesondere aktuelle Daten zu Erkrankungsrisiken und Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen wichtig. Fachübergreifende Kenntnisse umfassen insbesondere die Kenntnis und Berücksichtigung der Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin für die Implementierung klinischer Maßnahmen basierend auf genetischen Risikofaktoren. Ein besonderer Fokus sollte hierbei auf der Kenntnis der Konzepte der Prävention und des „nil nocere“ Prinzips liegen. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Kenntnis über adäquate Risikokommunikationsstrategien, das Konzept des „shared decision making“ und der präferenz-sensiblen Entscheidungssituation dar.

Neben spezifischen Weiterbildungsinhalten für Ärzte, ist auch für die pflegerischen Gesundheitsfachberufe eine spezifische Ausbildung nach dem angelsächsischen Vorbild des „genetic counsellors“ oder der „specialised breast nurse“ zu diskutieren, die eine Delegation ärztlicher Leistungen unter ärztlicher Aufsicht ermöglichen. Diese kann in einem weiteren Schritt als Modul in Studiengänge zur Akademisierung der Pflege ausgeweitet werden. Durch solche Maßnahmen könnte sichergestellt werden, dass die zu erwartende weitere Steigerung des Wunsches nach bzw. der Inanspruchnahme prädiktiver und diagnostischer Genuntersuchungen auf breites Wissen und Kompetenz bei den Leistungserbringern stößt und die bereits jetzt bestehende Unterversorgung an beratungskompetenten Ärzten mit Unterstützung der Gesundheitsfachberufe abgebaut wird.

APPENDIX A Glossar

| | |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amnionzellen | Aus dem Fruchtwasser gewonnene Zellen, die von der Eihaut stammen. |
| Anamnese | 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. |
| Aneuploidie | Jede Abweichung von der normalen Anzahl der → <i>Chromosomen</i> im Zellkern. |
| autosomal-rezessiv | 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. |
| Chorionzottenbiopsie | 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. |
| Chromosomen | 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. |
| DNA | 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. |
| Embryo | Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht bis zum Abschluss der Organentwicklung. |
| Exom | Die Gesamtheit der Exons (Protein-codierende → <i>DNA</i> -Sequenzen) eines Organismus. |
| Fötus | Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht nach Abschluss der Organentwicklung. |
| Gen | 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. |
| genetische Untersuchung | Sammelbezeichnung für alle Untersuchungen, die unmittelbar auf den Zweck abzielen, Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen zu erhalten. |
| Genom | Gesamtheit aller genetischen Informationen einer Zelle oder eines Organismus. |
| genomic cloud computing | Genomic cloud computing ermöglicht Anwendern z. B. in Netzwerkverbänden, ihre eigenen Daten mit Hilfe einer Software (Application Programming Interface, API) zur Annotierung genetischer Varianten in einer virtuellen Umgebung ("cloud") zu analysieren und zu interpretieren. Viele große Forschungsprojekte, in denen umfangreiche genomische und phänotypische (→ <i>Phänotyp</i>) bzw. klinische Daten gesammelt werden, bedienen sich einer cloud. Diese temporär an "Kunden" (Forscher oder Kliniker) zur Verfügung gestellte Serviceleistung mit einer nutzbaren Infrastruktur (zentraler Server mit großer Speicherkapazität, möglicherweise verbunden mit eigenen dort verfügbaren Referenzdaten und einer Analysesoftware) wird auch von kommerziellen Firmen angeboten. |

| | |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| genomweite Untersuchungsverfahren | Analysemethoden, mit denen (alle) Erbinformationen des → <i>Genoms</i> gleichzeitig auf qualitative oder quantitative Veränderungen untersucht werden können |
| Genotyp | Mit dem Begriff Genotyp wird die individuelle Kombination von Erbinformationen bezeichnet, die sich in einem Merkmal (→ <i>Phänotyp</i>) manifestieren können. Der Genotyp ergibt sich aus der Kombination der mütterlichen und väterlichen Erbinformationen. |
| gonosomal | Die Geschlechtschromosomen (Gonosomen) betreffend. |
| In-vitro-Fertilisation (IVF) | Vereinigung von Ei- und Samenzelle außerhalb des Körpers; die In-vitro-Fertilisation gehört zu den etablierten Verfahren der Reproduktionsmedizin |
| Inzidenz | Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums. |
| Kandidatengene | Krankheitsassoziierte → <i>Gene</i> ; Bezeichnung für Gene, die pathophysiologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit von zentraler Bedeutung für eine Erkrankung sind. |
| monogen | Von monogen vererbten Krankheitsursachen spricht man, wenn eine Erkrankung auf Veränderungen eines einzigen → <i>Gens</i> zurückzuführen ist. |
| Multi-Gen-Panel | Ein genetisches Untersuchungsmittel, das die gleichzeitige Analyse mehrerer für die jeweilige Erkrankung relevanter Gene ermöglicht. |
| Mutation | Spontane oder durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Veränderung der → <i>DNA</i> -Sequenz. |
| Next Generation Sequencing (NGS) | Technische Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung, die auf der massiven parallelen Sequenzierung von Millionen → <i>DNA</i> -Fragmenten in einem einzigen Ansatz beruhen. |

| | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) | Vorgeburtliche genetische Untersuchung, die anhand der Analyse freier fetaler → <i>DNA</i> aus einer mütterlichen Blutprobe vorgenommen wird und genetische Eigenschaften des Föten nachweisen kann; wird synonym auch als „Nicht-invasiver pränataler Test“ (NIPT) bezeichnet. |
| Pharmakogenetik | Die Erforschung des Einflusses der menschlichen Variabilität auf die Wirkung von Arzneimitteln und die Anwendung solcher Erkenntnisse in der personalisierten Medizin. |
| Penetranz | In der Genetik wird unter Penetranz die prozentuale Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der ein bestimmter → <i>Genotyp</i> zur Ausbildung des zugehörigen → <i>Phänotyps</i> führt. Im Zusammenhang mit der Diagnostik → <i>monogener</i> Erkrankungen entspricht der → <i>positiv prädiktive Wert</i> der klassischerweise so bezeichneten „Penetranz“. |
| Phänotyp | Ausprägung eines Merkmals, das durch die Wechselwirkung zwischen der genetischen Information (→ <i>Genotyp</i>) und Umwelteinflüssen entsteht. |
| Penetranz | In der Genetik wird unter Penetranz die prozentuale Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der ein bestimmter → <i>Genotyp</i> zur Ausbildung des zugehörigen → <i>Phänotyps</i> führt. Im Zusammenhang mit der Diagnostik → <i>monogener</i> Erkrankungen entspricht der positiv prädiktive Wert der klassischerweise so bezeichneten „Penetranz“. Unter dem positiv prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis zu verstehen. |
| Präimplantationsdiagnostik (PID) | nach einer → <i>In-vitro-Fertilisation</i> und vor einer möglichen Implantation in die Gebärmutter einer Frau erfolgende, gezielte genetische Diagnostik an einzelnen embryonalen Zellen (→ <i>Embryo</i>) |
| pränatal | Vor der Geburt. |

| | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pränataldiagnostik (PND) | Untersuchungen des ungeborenen Kindes zur Früherkennung von Krankheiten (z. B. vorgeburtliche genetische Untersuchung). |
| Prävalenz | 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 ($n_{\text{erkrankt}}/n_{\text{gesamt}}$). |
| positiv prädiktiver Wert | Unter dem positiv prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis zu verstehen. |
| rezessiv | Merkmale, die sich, im Unterschied zu dominant vererbten Merkmalen, in der Regel nur dann phänotypisch ausprägen, wenn das Merkmal von beiden Elternteilen vererbt wurde. |
| Sensitivität (analytische) | Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) aufweist. |
| Sequenzierung | Bestimmung der Abfolge der Bausteine der → <i>DNA</i> |
| SNP | (engl.: single nucleotide polymorphism, „Snip“ ausgesprochen) Varianten einzelner Basenpaare in der menschlichen → <i>DNA</i> . |
| Spezifität (analytische) | Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft) nicht aufweist. |
| Variants of uncertain significance (VUS) | genetische Varianten mit unklarer Signifikanz, für die keine aktuellen Erkenntnisse bezüglich einer medizinischen Relevanz vorliegen. |

APPENDIX B Dank

Ein besonderer Dank gilt den externen Sachverständigen, die die Arbeitsgruppen der GEKO in inhaltlichen Einzelfragen beraten haben:

- **Prof. Dr. Michael Krawczak**
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

- **PD Dr. Olaf Sommerburg**
Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Universitätsklinikum Heidelberg

- **Prof. Dr. Kurt Ulm**
Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München

- **Prof. Dr. Thomas Wienker**
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

- **Dr. Thorsten Wiethage**
Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Ruhr-Universität Bochum

Literatur

- Alfirevic Z, Callaghan T (2014) Anti-RhD prophylaxis for RhD negative pregnant women. *BMJ* 349:g5437.
- Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A et al. (2015) Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 7:113-126.
- Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N et al. (2015) Presymptomatic identification of cancers in pregnant women during noninvasive prenatal testing. *JAMA Oncol* 1 (6):814-819.
- American College of Medical Genetics (2013a) 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, zugegriffen am 18.11.2015).
- American College of Medical Genetics (2013b) Incidental findings in clinical genomics: a clarification: American College of Medical Genetics and Genomics (Hrsg.). *Genet Med* 15 (8): 664-666. (URL: https://www.acmg.net/docs/Incidental_Findings_in_Clinical_Genomics_A_Clarification_081413.pdf, zugegriffen am 18.11.2015).
- American College of Medical Genetics (2014) ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing: American College of Medical Genetics and Genomics (Hrsg.). *Genet Med* 17 (1): 68-69. (URL: <http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/full/gim2014151a.html>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Association for Clinical Genetic Science (2014) Practice Guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation. (URL: http://www.acgs.uk.com/media/774807/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_may_2014_final.pdf, zugegriffen am 18.11.2015).
- Association of Genetic Nurses and Counsellors (UK and Ireland) (2014) Position statement on opportunistic genomic screening from the Association of Genetic Nurses and Counsellors (UK and Ireland). *Eur J Hum Genet* 22 (8): 955-956. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v22/n8/pdf/ejhg2013301a.pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Berg JS (2014) Genome-scale sequencing in clinical care: Establishing molecular diagnoses and measuring value. *JAMA* 312 (18):1865-1867.
- Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL et al. (2015) Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 314 (2):162-169.
- Chitty LS, Griffin DR, Meaney C, Barrett A, Khalil A, Pajkrt E et al. (2011) New aids for the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia: dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37 (3):283-289.
- Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, Pajkrt E, Griffin DR, Cole TJ (2013) Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn* 33 (5):416-423. (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.4066/pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).

- Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z et al. (2014) Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 211 (5):527 e521-527 e517.
- Bundesministerium für Gesundheit (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). BGBl Teil I (50): 2529-2538. (URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>, zugegriffen am 10.04.2013).
- Deutscher Bundestag (2008) Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). Drucksache 16/10532 1-52. (URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Deutscher Bundestag (2009) Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung - Zukunftsreport "Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem". Drucksache 16/12000. (URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/16/120/1612000.pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P et al. (2015) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 10.1038/ejhg.2015.57.
- Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projekt-Gruppe (2013) Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. (URL: http://www.marsilius-kolleg.uni-heidelberg.de/md/einrichtungen/mk/presse/stellungnahme_heidelberger_praxis_der_ganzgenomsequenzierungl_2013-06-12.pdf, zugegriffen am 18.11.2015).
- EuroGentest, European Society of Human Genetics (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 18.11.2015).
- European Commission (2015) Recommendation on Cross Border Genetic Testing of Rare Diseases in the European Union. (URL: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/2015_recommendation_crossbordergenetic_testing_en.pdf, zugegriffen am 18.11.2015).
- European Society of Human Genetics (2013) Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. – 2013/05/17. *Eur J Hum Genet* 21 (6): 580-584. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v21/n1s/pdf/ejhg201346a.pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Everett TR, Chitty LS (2015) Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 (5):499-507. (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14746/epdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Fernandez CV, Bouffet E, Malkin D, Jabado N, O'Connell C, Avard D et al. (2014) Attitudes of parents toward the return of targeted and incidental genomic research findings in children. *Genet Med* 16 (8):633-640.
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH (2015) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 (3):249-266.
- Haymon L, Simi E, Moyer K, Aufox S, Ouyang DW (2014) Clinical implementation of noninvasive prenatal testing among maternal fetal medicine specialists. *Prenat Diagn* 34 (5):416-423.

- Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G et al. (2011) Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet* 80 (1):68-75.
- Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Ousager LB (2015) Research participants in NGS studies want to know about incidental findings. *Eur J Hum Genet* 23 (10):1423-1426.
- Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE et al. (2012) Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci. Transl. Med* 4 (137):137ra176.
- Lo D (2015). High resolution size analysis of circulating DNA in pregnancy and cancer. CNAPS IX., Berlin.
- Lutz M (2014). PraenaTest. Setting standards in the field of non-invasive prenatal testing (NIPT) for common fetal aneuploidies. Prenatal Molecular Diagnostics Europe, Lissabon/Portugal.
- Manegold-Brauer G, Berg C, Flock A, Ruland A, Gembruch U, Geipel A (2015) Uptake of non-invasive prenatal testing (NIPT) and impact on invasive procedures in a tertiary referral center. *Arch Gynecol Obstet* 292 (3):543-548.
- Middleton A, Wright CF, Morley KI, Bragin E, Firth HV, Hurles ME et al. (2015) Potential research participants support the return of raw sequence data. *J Med Genet* 52 (8):571-574. (URL: <http://img.bmj.com/content/52/8/571.full.pdf+html>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Middleton A, Morley KI, Bragin E, Firth HV, Hurles ME, Wright CF et al. (2016) Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *Eur J Hum Genet* 24 (1):21–29. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v24/n1/pdf/ejhg201558a.pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Nationale Akademie der Wissenschaften, Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2010) Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. (URL: http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/201011_natEmpf_praedikative-DE.pdf, zugegriffen am 18.11.2015).
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H et al. (2015) Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 372 (17):1589-1597. (URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1407349>, zugegriffen am 18.11.2015).
- PHG Foundation (2011) Next steps in the sequence: The implications of whole genome sequencing for health in the UK - Full Report: PHG Foundation (Hrsg.). (URL: <http://www.phgfoundation.org/file/10363/>, zugegriffen am 18.11.2015).
- PHG Foundation (2013) Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genome Project - A discussion paper from the PHG Foundation. (URL: <http://www.phgfoundation.org/file/13772/>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (2014) Bonnes pratiques: Für die klinische Anwendung der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS). (URL: <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/02875/11440/index.htm?download=NHZLpZig7t,Inp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCMdYR7gWym162dpYbUzd,Gpd6emK2Oz9aGodetmqaN19XI2ldvoaCUZ,s-&lang=de>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Shahmirzadi L, Chao EC, Palmaer E, Parra MC, Tang S, Gonzalez KDF (2014) Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genet Med* 16 (5):395-399.

- Strong KA, Zusevics KL, Bick D, Veith R (2014) Views of primary care providers regarding the return of genome sequencing incidental findings. *Clin Genet* 86 (5):461-468.
- Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D (2014) Non-invasive prenatal testing for trisomy 13: more harm than good? *Ultrasound Obstet Gynecol* 44 (1):112-114. (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.13388/pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S et al. (2015) Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 212 (3):332 e331-339. (URL: <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2814%2902374-6/pdf>, zugegriffen am 18.11.2015).
- Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ (2015) Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn* 35 (10):972-979.
- Williams J, 3rd, Rad S, Beauchamp S, Ratousi D, Subramaniam V, Farivar S et al. (2015) Utilization of noninvasive prenatal testing: impact on referrals for diagnostic testing. *Am J Obstet Gynecol* 213 (1):102 e101-106.
- Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA et al. (2013) Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 369 (16):1502-1511.
- Zawati MH, Parry D, Thorogood A, Nguyen MT, Boycott KM, Rosenblatt D et al. (2014) Reporting results from whole-genome and whole-exome sequencing in clinical practice: a proposal for Canada? *J Med Genet* 51 (1):68-70.