

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG

in der Fassung vom 17.07.2012;
veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012

I Vorwort

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

Die GEKO hat unter anderem den gesetzlichen Auftrag, in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik eine Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen

sowie die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln zu erstellen (§ 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG).

II Zweck der Richtlinie

Die Richtlinie legt die Kriterien zur Beurteilung genetischer Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG in allgemeiner Art fest. Sie basiert auf allgemeinen, international konsentierten Bewertungskriterien, die für eine solche Beurteilung hinsichtlich der klinischen Validität und des klinischen Nutzens einer genetischen Untersuchung nach dem derzeitigen und allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik notwendig sind. Diese Kriterien können bei verschiedenen Erkrankungen bzw. gesundheitlichen Störungen sowie im konkreten Einzelfall unterschiedliches Gewicht haben.

Es gibt in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur eine Reihe national und international anerkannter Leitlinien (z.B. „Clinical Utility Gene Cards“ [1] und „Gene Reviews“ [2] sowie die „Indikationskriterien“ der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik [3]), die nach

den in dieser Richtlinie festgelegten Bewertungskriterien erstellt wurden und den allgemein anerkannten Stand des Wissens zu einigen genetisch bedingten Erkrankungen und gesundheitlichen Störungen zusammenfassend darstellen. Diese aktuellen Informationen sind öffentlich verfügbar und somit flankierend zu dieser Richtlinie direkt durch die verantwortliche ärztliche Person nutzbar.

Für eine große Zahl insbesondere sehr seltener genetischer Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen existieren derartige krankheitsspezifische Leitlinien nicht. Die in dieser Richtlinie dargestellten Bewertungskriterien sollen auch in diesen Fällen der verantwortlichen ärztlichen Person dazu dienen, im Einzelfall auf Basis des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zu beurteilen, ob die geplante genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken sinnvoll ist.

Die Beurteilung des klinischen Nutzens der Untersuchung einer genetischen Eigenschaft ist zumeist vielschichtiger Natur. In erster Linie ist die Aussagekraft einer solchen Untersuchung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiven Wert abzuschät-

zen. Welches Vorgehen im Einzelfall am besten geeignet ist, ob es dabei z.B. eher auf den positiv prädiktiven Wert (beabsichtigte Diagnosesicherung) oder negativ prädiktiven Wert (beabsichtigte Ausschlussdiagnose) ankommt, hängt vom konkreten klinischen Zweck und klinischen Kontext der Untersuchung ab.

Die Eignung einer Untersuchung ist kontextabhängig und kann von unterschiedlichen Faktoren abhängen, z.B.:

- von der Verfügbarkeit¹ und Art der möglichen therapeutischen Konsequenzen,
- von der familiären Situation und Anamnese²,
- von körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen, die mit der genetischen Diagnostik / Untersuchung selbst verbunden sein können.

Die Aussagekraft der Untersuchung einer genetischen Eigenschaft bildet ein Kontinuum. Bei genetischen Untersuchungen zur Prädiktion multifaktorieller Erkrankungen ist z.B. der positiv prädiktive Wert in der Regel geringer als bei der Diagnose oder Prädiktion monogener Erkrankungen. Bei multifaktoriellen Erkrankungen kann die Aussagekraft zudem durch nicht-genetische Faktoren mehr oder weniger stark beeinflusst werden.

III Bewertungskriterien

III.1 Klinische Validität

Die klinische Validität einer genetischen Untersuchung bemisst, wie geeignet die Untersuchung ist, in einer Zielpopulation das Vorliegen einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu diagnostizieren („diagnostischer Test“) bzw. deren

¹ Eine sehr riskante oder wenig aussichtsreiche Therapie verlangt z.B. nach einem hohen positiv prädiktiven Wert, wohingegen eine nebenwirkungsarme und wirksame Intervention bzw. ein fataler Ausgang bei ausbleibender Therapie einen hohen negativ prädiktiven Wert erfordern.

² Z. B. senkt das Fehlen einer BRCA-Mutation das Risiko für das Auftreten von Brustkrebs. Dieser Effekt ist in familiär stark belasteten Brustkrebsfamilien größer als im Rahmen eines Populationscreenings.

späteres Auftreten vorherzusagen („prä-diktiver Test“). Kennzahlen klinischer Validität sind der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert, die sich durch Anwendung des Bayes'schen Theorems aus Sensitivität und Spezifität des Untersuchungsverfahrens sowie der Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation („Basisrisiko“) ergeben. Die prädiktiven Werte hängen maßgeblich von der Definition der Zielpopulation (z.B. Ethnizität, Geschlecht, Alter, Familiarität) und des gesundheitlichen Merkmals (z.B. klinische Symptomatik, Erkrankungsalter) ab.³

III.1.1 Klinische Sensitivität

Unter klinischer Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersuchung positiv ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung aufweist bzw. im Prognosezeitraum ausbildet.

III.1.2 Klinische Spezifität

Unter klinischer Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersuchung negativ ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung nicht aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet.⁴

III.1.3 Positiv prädiktiver Wert⁵

Unter dem positiv prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis an der Gesamtzahl aller

³ Unterschiede hinsichtlich der prädiktiven Werte sind insbesondere zwischen monogenen und multifaktoriellen Subtypen ein und derselben Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung wie beispielsweise dem Brust- oder Darmkrebs zu erwarten. Bei genetischen Untersuchungen vor einem familiären Krankheitshintergrund hängen die prädiktiven Werte zudem auch von den jeweiligen Gegebenheiten in der Familie ab.

⁴ Die klinische Spezifität einer genetischen Untersuchung hängt vom Anteil klinisch nicht unterscheidbarer Erkrankungen bzw. gesundheitlicher Störungen ab, die auf andere genetische Faktoren (genetische Heterogenität) oder nicht-genetisch bedingte Merkmalsausprägungen (Phänokopien) zurückgehen.

⁵ Im Zusammenhang mit der Diagnostik monogener Erkrankungen entspricht der positiv prädiktive Wert der klassischerweise so bezeichneten „Penetranz“.

Personen mit positivem Ergebnis zu verstehen. Somit hängt er wesentlich von der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ab. Maßgeblich für die Bewertung der klinischen Validität der Untersuchung ist jedoch nicht allein der Betrag des positiv prädiktiven Wertes, sondern auch dessen Verhältnis zum Erkrankungsrisiko vor Durchführung der Untersuchung.

III.1.4 Negativ prädiktiver Wert

Unter dem negativ prädiktiven Wert ist der Anteil der Personen mit richtig negativem Ergebnis an der Gesamtzahl aller Personen mit negativem Ergebnis zu verstehen.⁶ Maßgeblich für die Bewertung der klinischen Validität der Untersuchung ist jedoch nicht allein der Betrag des negativ prädiktiven Wertes, sondern auch dessen Verhältnis zur Ausschlusswahrscheinlichkeit vor Durchführung der Untersuchung.

III.1.5 Variable Expressivität

Personen, die von einer erblichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung betroffen sind, können in dem verantwortlichen Gen genetische Veränderungen (Mutationen) tragen, die sich im Einzelfall unterschiedlich auswirken können. Bei der Beurteilung der klinischen Validität einer genetischen Untersuchung im Hinblick auf eine bestimmte Ausprägung ist daher die Möglichkeit einer variablen Expressivität des Genotyps zu berücksichtigen.

III.1.6 Funktionelle Relevanz

Es ist möglich, dass die funktionelle Relevanz und somit die prognostische bzw. diagnostische Validität einer genetischen Eigenschaft zum Zeitpunkt ihrer Mitteilung an die untersuchte Person nicht beurteilt werden kann („unklassifizierte Variante“). Wenn in solchen Fällen z.B. die genomische bzw. intragenische Lokalisation, Art oder Größe der Eigenschaft

⁶ In der Regel gehen eine hohe Sensitivität mit einem hohen negativ prädiktiven Wert und eine hohe Spezifität mit einem hohen positiv prädiktiven Wert einher. Beide Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität) sind bei monogenen Erkrankungen meistens höher als bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen.

eine klinische Bedeutung vermuten lassen, sollte dies der untersuchten Person jedoch mitgeteilt werden.

III.2 Ätiologische Bedeutung

Die ätiologische Bedeutung einer genetischen Veränderung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung lässt sich bei Bedarf anhand der Bradford-Hill-Kriterien [4] beurteilen, wobei im Kontext dieser Richtlinie die folgenden beiden Kriterien besonders relevant sind: die Stärke des statistischen Zusammenhangs zwischen Erkrankung oder gesundheitlicher Störung und genetischer Veränderung (die sich wiederum in der klinischen Sensitivität und Spezifität einer Untersuchung der Veränderung niederschlägt) und die wissenschaftliche Evidenz für die funktionelle Relevanz der Veränderung (einschließlich einer familiären Ko-Segregation).

III.3 Klinischer Nutzen⁷

Der klinische Nutzen genetischer Untersuchungen hängt von der spezifischen medizinischen Fragestellung (diagnostisch oder prädiktiv) ab. Klinisch nützliche diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen setzen grundsätzlich evidenzbasierte Kenntnisse der klinischen Validität und der in den Abschnitten III.3.1 bis III.3.3 aufgeführten Aspekte der Erkrankung und ihrer Untersuchung voraus. Die Beurteilung des klinischen Nutzens einer genetischen Untersuchung kann allerdings schwierig sein, wenn die verfügbare Datenbasis unzureichend ist (z.B. im Fall sehr seltener Erkrankungen) oder keine systematischen Studien zu den Aspekten der Abschnitte III.3.1 bis III.3.3 vorliegen. In diesen Fällen sind der Mangel an wissenschaftlicher Evidenz und der möglicherweise aus der Untersuchung erwachsende Nutzen gegeneinander abzuwägen.

⁷ „Klinischer Nutzen“ wird hier in Anlehnung an den international gebräuchlichen Begriff „Clinical Utility“ verwendet, wenngleich die darunter subsumierte Nützlichkeit meist weit über den klinischen Rahmen hinausgeht.

III.3.1 Kenntnisse über die Erkrankung oder gesundheitliche Störung

Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung sind so weit erforscht, dass sich Art und Zeitpunkt der genetischen Untersuchung und ihre medizinischen Konsequenzen hinreichend begründen lassen.

III.3.2 Folgen der Diagnostik

Aus der genetischen Untersuchung ergeben sich Konsequenzen für das klinische Management der untersuchten Person oder für deren persönlichen Umgang mit ihrem genetischen Risiko. Eventuell aus der genetischen Untersuchung abzuleitende medizinische Maßnahmen müssen für die untersuchte Person verfügbar sein. Die ethischen, rechtlichen, psychischen und sozialen Implikationen der möglichen Untersuchungsergebnisse müssen bei der Bewertung des klinischen Nutzens der Untersuchung berücksichtigt werden.

III.3.3 Risikoabwägung

Gesundheitliche Auswirkungen, die sich aus der Anwendung oder aus der Nichtanwendung einer genetischen Untersuchung ergeben könnten, sind hinreichend gut bekannt, so dass die zu untersuchende Person eine informierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung der genetischen Untersuchung treffen kann.

III.4 Anlageträgerschaft

Die gezielte Untersuchung einer gesunden Person auf Anlageträgerschaft für eine rezessive oder dominante Erkrankung bzw. gesundheitliche Störung, stellt eine prädiktive genetische Untersuchung dar (vgl. § 3 Abs. 8b GenDG) und dient nach § 2 Abs. 1 GenDG medizinischen Zwecken.

IV Begründung

Die Bewertung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entstehung von Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen („klinische Validität“ der Untersuchung dieser Eigenschaften) ist Aufgabe der biomedizinischen

Wissenschaft. Hierfür sind systematische genetisch-epidemiologische Untersuchungen notwendig. Die sich daran anschließende Einschätzung der Möglichkeit, durch genetische Untersuchungen Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln („klinischer Nutzen“ der Untersuchungen), basiert auf der jeweils bestmöglichen medizinischen Evidenz.

Auf europäischer Ebene wurde, basierend auf dem US-amerikanischen ACC-Algorithmus [5], im Rahmen des EU-Network of Excellence EuroGentest⁸, eine Grundlage für die Evaluation molekular-genetischer Untersuchungsverfahren gelegt [6]. Die Grundprinzipien dieser Evaluation gelten auch für die hier vorgelegte Richtlinie. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hat die Eckpunkte der EuroGentest-Evaluation übernommen [7, 8]. Auf nationaler und europäischer Ebene entstehen fortlaufend evidenzbasierte und erkrankungsspezifische Leitlinien zur Evaluation genetischer Untersuchungen [9]. In Bezug auf die Bewertung genetischer Suszeptibilitätsfaktoren im Kontext der medizinischen Versorgung hat die Europäische Gesellschaft für Humangenetik⁹ Empfehlungen ausgesprochen [10, 11].

Es ist internationaler Konsens, dass genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken unter den folgenden vier Gesichtspunkten evaluiert werden sollten:

- a) *analytische Validität*: Eignung einer genetischen Untersuchung, den Genotyp zu bestimmen,
- b) *klinische Validität*: Eignung einer genetischen Untersuchung, ein gesundheitliches Merkmal zu diagnostizieren bzw. dessen Auftreten zu prognostizieren,
- c) *klinischer Nutzen*: Eignung einer genetischen Untersuchung, die Optionen für den Umgang mit einem Krankheitsrisiko zu verbessern z.B. durch therapeutische Interventionen oder ein geändertes Risikomanagement,

⁸ EuroGentest (<http://www.eurogentest.org/>)

⁹ European Society of Human Genetics (<https://www.eshg.org/>)

d) *ethische, rechtliche, psychische und soziale Implikationen.*

Anforderungen an die analytische Validität (a) genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sind u.a. Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG.

Die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung von Arzneimitteln („Pharmakogenetik“) ist Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 1b des GenDG.

Diese Richtlinie befasst sich daher ausschließlich mit der klinischen Validität und dem klinischen Nutzen genetischer Untersuchungen zur Beurteilung des Erkrankungsrisikos bzw. der Kausalität. Auf die Untersuchung von Genotypen, die die Gesundheit einer Person nicht beeinflussen, wird nicht eingegangen.

Während zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie bei rund 3500 [12] vorwiegend genetisch bedingten Erkrankungen genetische Untersuchungen möglich sind und medizinisch sinnvoll sein können, sind den Kriterien dieser Richtlinie entsprechende, evidenzbasierte Leitlinien für genetische Untersuchungen vorerst nur für eine relativ kleine Zahl von Erkrankungen mit hoher Penetranz des zu Grunde liegenden Genotyps verfügbar (Clinical Utility Gene Cards [1], Gene Reviews [2], Indikationskriterien [3]). Es handelt sich bei diesen Leitlinien also um ein Abbild des aktuellen Wissenstands und explizit nicht um Positivlisten von Erkrankungen, für die genetische Untersuchungen überhaupt in Frage kommen.

V Literatur und Quellen¹⁰

1. EuroGentest (letzter Update: 11.06.2012) Clinical Utility Gene Cards. <http://www.eurogentest.org/news/info/public/unit3/geneCards.xhtml> (letzter Zugriff: 25.06.2012)
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg.) (ohne Datum) GeneReviews. [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> (letzter Zugriff: 25.06.2012)
3. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (ohne Datum) Indikationskriterien für genetische Diagnostik: Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm (letzter Zugriff: 25.06.2012)
4. Hill AB (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300 (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/pdf/procrsmed00196-0010.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2012)
5. The Office of Public Health Genomics, CDC (letzter Update: 03.01.2010) ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm> (letzter Zugriff: 25.06.2012)
6. Javaher P, Kaariainen H, Kristofferson U et al. (2008) EuroGentest: DNA-based testing for heritable disorders in Europe. *Community Genet* 11(2):75-120 (URL: <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=000111984&Ausgabe=234201&ProduktNr=224224&filename=000111984.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2012)
7. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (ohne Datum) Entwicklung von Indikationskriterien zur Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens der genetischen Diagnostik. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Entwicklung_LL.pdf (letzter Zugriff: 25.06.2012)
8. Schmidtke J, Propping P, Schwinger E, Wieacker P. Ad-hoc Kommission Gendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (ohne Datum) Zur Definition des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik bei erblichen Krankheiten: Eckpunkte für eine Kriterienentwicklung. (URL: http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Kriterienentwicklung_LL.pdf, letzter Zugriff: 25.06.2012)
9. Schmidtke J, Cassiman JJ (2010) The EuroGentest Clinical Utility Gene Cards. *Eur J Hum Genet* 18(9) (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n9/pdf/ejhg201085a.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2012)
10. European Society of Human Genetics (2011) Genetic testing and common disorders in a public health framework. *Eur J Hum Genet* 19(Suppl 1):1-5 (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n1s/pdf/ejhg2010176a.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2012)
11. Becker F, van El CG, Ibarreta D et al. (2011) Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 19(Suppl 1):6-44 (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n1s/pdf/ejhg2010249a.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2012)
12. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (letzter Update: 25.06.2012) Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html> (letzter Zugriff: 25.06.2012)

VI Inkrafttreten

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

¹⁰ Die angegebene Literatur und Quellen reflektieren den Stand der Wissenschaft zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Richtlinie. Ihr Inhalt ist nicht Regulierungsbestandteil dieser Richtlinie.