

Was ist neu?

Im Entwurf der Neufassung der 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 vom 29.01.2021 wurden im Vergleich zur veröffentlichten Richtlinie vom 17.07.2012 neben redaktionellen Änderungen folgende inhaltliche Änderungen und Klarstellungen vorgenommen:

In Abschnitt II „Zweck der Richtlinie“

1. Absatz

- Ergänzung, dass es sich bei genetischen Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG um ererbte, während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen handelt.

2. Absatz

- Ergänzung, dass die RL auf allgemeinen, international konsentierten Bewertungskriterien basiert, die nicht nur für eine Beurteilung genetischer Eigenschaften, sondern auch für die daraus folgende Indikationsstellung für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sowie die Interpretation der Analyseergebnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik akzeptiert sind.
- Ergänzung im Richtlinienentwurf, dass die Evaluation genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken international den im sogenannten ACCE- (*Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, and Ethical, legal and social implications*)-Modell dargelegten Kriterien folgt.
- Klarstellung, dass die RL auf die klinische Validität und den klinischen Nutzen genetischer Untersuchungen zur Beurteilung von Erkrankungsrisiken und Erkrankungsursachen sowie die Möglichkeiten der Erkrankungsfrüherkennung, -vermeidung, -vorbeugung, und -behandlung fokussiert.

3. Absatz

- Ergänzung, dass sich weitere fachliche Konkretisierungen in den Leitlinien der AWMF finden.
- Ergänzung, dass die Indikationsstellung zur genetischen Untersuchung auf der Basis ihres klinischen Nutzens zuerst in der Hand der verantwortlichen ärztlichen Person liegt, die die Untersuchung vorschlägt, verordnet oder vornimmt.

4. Absatz

- Ergänzung, dass jede genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken i.S.d. GenDG gemäß § 3 Nr. 1¹ und § 5 Abs. 2 GenDG² zwingend auch eine kompetente pathogenetische Beurteilung des Analyseergebnisses erfordert und dies Aufgabe der die genetische Analyse durchführenden Person oder Einrichtung ist. Notwendige Voraussetzung hierfür ist die Benennung der detektierten genetischen Varianten nach standardisierter aktueller Nomenklatur (Human Genome

¹ „Im Sinne dieses Gesetzes ist genetische Untersuchung eine auf den Untersuchungszweck gerichtete ... genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften ... **einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse**“.

² „...muss die Einrichtung insbesondere ... die genetischen Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchführen...“.

Variation Society recommendations (HGVS) bzw. International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) in der jeweils aktuellen Version) sowie deren funktionelle und pathogenetische Bewertung.

- Ergänzung, dass die Auswertung einer genetischen Analyse sich auf solche genetischen Eigenschaften beschränken soll, für deren Analyse eine medizinische Indikation besteht.
- Ergänzung, dass der Umgang mit Zusatzbefunden, d.h. unerwarteten genetischen Befunden, die nicht im direkten ursächlichen Zusammenhang mit der medizinischen Fragestellung der Untersuchung stehen und im Kontext einer genetischen Untersuchung erhoben werden, in der Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß §23 Absatz 2 Nr. 3 GenDG geregelt ist.

5. Absatz

- Klarstellung, dass diese Richtlinie nicht der Nutzenbewertung im Sinne einer leistungsrechtlichen Bewertung genetischer Diagnostik im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften dient.

7. Absatz

- Ergänzung im Richtlinien text, dass die Anforderungen an die analytische Validität genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG sind.

Neuer Abschnitt III „ACCE-Evaluationsmodell“ im Richtlinien text

- Ergänzung, dass es für die abschließende Beurteilung des Analyseergebnisses internationaler Konsens ist, dass genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken unter den vier Gesichtspunkten des ACCE- und erweitertem ACCE-Modells evaluiert werden sollten.

In Abschnitt IV.1.1. „Klinische Sensitivität und klinische Spezifität“

1. Absatz

- Ergänzung, dass die analytische Sensitivität im Gegensatz zur klinischen Sensitivität Aufschluss darüber gibt, wie oft die genetische Analyse positiv ausfällt, wenn tatsächlich eine krankheitsrelevante genetische Eigenschaft vorhanden ist.
- Ergänzung, dass die klinische Sensitivität auch berücksichtigt, wie hoch der Anteil der Erkrankten ist, bei denen die zu untersuchende genetische Eigenschaft nicht ursächlich für die zu betrachtende Erkrankung ist. Dies ist besonders für multifaktorielle Erkrankungen von Bedeutung, denen sowohl verschiedene genetische als auch nicht-genetische Ursachen zugrunde liegen, wie z.B. Brustkrebs und Darmkrebs. Sofern sich erbliche Formen phänotypisch nicht eindeutig von sporadischen Formen unterscheiden lassen, beeinträchtigt dies die klinische Sensitivität.
- Ergänzung, dass die klinische Sensitivität einer genetischen Untersuchung in unselektierten Patientenkohorten (z.B. im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung) niedrig sein kann und steigt, je spezifischer die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung definiert sind.

In Abschnitt IV.1.2. „Prädiktive Werte“

1. Absatz

- Klarstellung, dass der klinisch bedeutsame positiv prädiktive Wert dem Vorliegen der genetischen Veränderung und der Erkrankung an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis entspricht, d.h. dem alleinigen Vorliegen der genetischen Veränderung.

3. Absatz

- Ergänzung, dass die Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation dem Erkrankungsrisiko vor der Untersuchung entspricht (Vortestwahrscheinlichkeit) und
- Ergänzung, dass eine genetische Untersuchung zu einem klaren Erkenntnisgewinn führen sollte, d.h. zu einem deutlich veränderten ermittelten Erkrankungsrisiko nach der genetischen Untersuchung (Nachtestwahrscheinlichkeit).

Neuer Abschnitt IV.1.3. „Penetranz“

- Ergänzenden Abschnitt mit Erläuterungen zur Penetranz einer genetischen Eigenschaft eingefügt.

In Abschnitt IV.1.4. „Variable Expressivität“

- Klarstellung, dass die Expressivität (der Ausprägungsgrad) die individuell unterschiedlich starke Ausprägung eines phänotypischen Merkmals oder die Ausprägung unterschiedlicher phänotypischer Merkmale des für die Krankheit spezifischen Symptom-Spektrums bei identischem Genotyp beschreibt.
- Klarstellung, dass hierbei der Schweregrad eines bestimmten Phänotyps variieren kann oder unterschiedliche Phänotypen auftreten können.
- Ergänzung, dass bei der Beurteilung der klinischen Validität einer genetischen Untersuchung im Hinblick auf eine bestimmte phänotypische Ausprägung daher die Möglichkeit einer variablen Expressivität des Genotyps sowie ggf. bekannte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu berücksichtigen sind.

Neuer Abschnitt IV.1.5. „Pathogenetische Beurteilung genetischer Eigenschaften“

- Ergänzenden Abschnitt mit Erläuterungen zur pathogenetischen Beurteilung genetischer Eigenschaften eingefügt.

In Abschnitt IV.2. „Klinischer Nutzen“

- Klarstellung, dass der klinische Nutzen (clinical utility) genetischer Untersuchungen auch vom Zweck der genetischen Untersuchung abhängt.
- Klarstellung, dass der klinische Nutzen kontextabhängig ist und zudem von ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen abhängen kann.

In Abschnitt IV.2.1.1. „Kenntnisse über die Erkrankung oder gesundheitliche Störung“

1. Absatz

- Klarstellung, dass klinisch nützliche diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen grundsätzlich evidenzbasierte Kenntnisse der Ätiologie, Pathogenese und phänotypischen Ausprägung der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung einerseits und der Möglichkeiten und

Konsequenzen ihrer Früherkennung, Vermeidung, Vorbeugung und Behandlung andererseits voraussetzen.

In Abschnitt IV.2.1.2. „Konsequenzen der Diagnostik“

1. Absatz

- Klarstellung, dass eine geplante genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken als nützlich beurteilt werden kann, wenn sich aus deren Ergebnis Konsequenzen für das klinische Management der untersuchten Person oder deren Angehöriger ableiten lassen, die zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. zu einer Verminderung der Mortalität führen.
- Ergänzung, dass das z.B. der Fall ist, wenn sich dadurch eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung (früher) erkennen, vermeiden, behandeln oder ihr vorbeugen lässt.

2. Absatz

- Ergänzung, dass auch eine rein ätiologische Beurteilung, aus der sich keine praktischen Konsequenzen ableiten lassen, für den persönlichen Umgang mit dem genetischen Risiko sinnvoll sein kann. Denn auch das alleinige Wissen um die Ursachen einer Erkrankung/gesundheitlichen Störung und eine Abschätzung der Erkrankungsrisiken für Angehörige können für die Betroffenen und deren Familien hilfreich sein, zum Beispiel für die weitere Lebensplanung.

In Abschnitt IV.2.2. „Besonderheiten bei genetischen Untersuchungen auf Anlageträgerschaft (Heterozygotentestung)“

- Ergänzung, dass sich der klinische Nutzen bei der Untersuchung auf eine genetische Anlageträgerschaft nicht nur an den möglichen Konsequenzen für die untersuchte Person (z.B. Familienplanung) bemisst, sondern auch am Nutzen für Nachkommen und Angehörige der untersuchten Person.

In Abschnitt V. „Begründung“

- Aktualisierung in Bezug auf vorgenommene Änderungen