

1 Richtlinie  
2 der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)  
3 für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für  
4 Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie  
5 zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln  
6 gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG  
7

8 revidierte Fassung vom 29.01.2021  
9 veröffentlicht und in Kraft getreten am [Datum]  
10 ersetzt die Fassung vom [Datum]  
11

12 **I. Vorwort**

13 Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gen-  
14 diagnostikgesetz - GenDG) in Kraft getreten. Die Aufgabe, Richtlinien im gesetzlichen Rahmen (§ 23  
15 GenDG) für verschiedene Teilbereiche des GenDG zu erarbeiten, wurde der beim Robert Koch-Institut  
16 (RKI) eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) übertragen. Die GEKO ist aus 13 Sachver-  
17 ständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen  
18 Ethik und Recht sowie 3 Vertretern der für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Pati-  
19 enten, der Verbraucherinnen und Verbraucher und der Selbsthilfe behinderter Menschen auf Bundes-  
20 ebene maßgeblichen Organisationen zusammengesetzt.

21  
22 Die GEKO hat unter anderem den gesetzlichen Auftrag, in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand  
23 der Wissenschaft und Technik eine Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich  
24 ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie die Möglichkeiten, sie zu ver-  
25 meiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln zu erstellen (§ 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG).

26  
27 **II. Zweck der Richtlinie**

28 Die Richtlinie legt Kriterien zur Beurteilung genetischer Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG, d.h.  
29 ererbter, während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbener, vom Menschen stammender Erbin-  
30 formationen, in allgemeiner Art fest.

31 Sie basiert auf allgemeinen, international konsentierten Bewertungskriterien, die für eine solche Beur-  
32 teilung und für die daraus folgende Indikationsstellung für genetische Untersuchungen zu medizinischen  
33 Zwecken sowie die Interpretation der Analyseergebnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der  
34 Wissenschaft und Technik akzeptiert sind. Die Evaluation genetischer Untersuchungen zu medizini-  
35 schen Zwecken folgt international den im sogenannten ACCE (*Analytical validity, Clinical validity,*  
36 *Clinical utility, and Ethical, legal and social implications*)-Modell dargelegten Kriterien (1, 2). Diese  
37 Richtlinie fokussiert auf die klinische Validität und den klinischen Nutzen genetischer Untersuchungen  
38 zur Beurteilung von Erkrankungsrisiken und Erkrankungsursachen sowie die Möglichkeiten der Erkran-  
39 kungsfrüherkennung, -vermeidung, -vorbeugung und -behandlung.

1 Es finden sich in der wissenschaftlichen Literatur eine Reihe von Leitlinien, z.B. „Clinical Utility Gene  
2 Cards“ (3) und „Gene Reviews“ (4) sowie die „Indikationskriterien“ der Deutschen Gesellschaft für  
3 Humangenetik, die nach den in dieser Richtlinie dargestellten Beurteilungskriterien erstellt wurden und  
4 den allgemein anerkannten Stand des Wissens zu einigen genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für  
5 Erkrankungen und gesundheitliche Störungen wiedergeben. Weitere fachliche Konkretisierungen fin-  
6 den sich in den Leitlinien der AWMF (5). Für eine große Zahl genetischer Eigenschaften mit Bedeutung  
7 für Erkrankungen und gesundheitliche Störungen existieren bisher allerdings keine spezifischen Leitli-  
8 nien. Die in dieser Richtlinie dargestellten Kriterien sollen der verantwortlichen ärztlichen Person auch  
9 in diesen Fällen dazu dienen, auf Basis des allgemein anerkannten Standes der Wissenschaft und Tech-  
10 nik die geplante genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken hinsichtlich ihrer klinischen Va-  
11 lidität und ihres klinischen Nutzens zu beurteilen (siehe dazu auch Abschnitte IV.1. und IV.2. dieser  
12 Richtlinie). Denn die Indikationsstellung zur genetischen Untersuchung auf der Basis ihres klinischen  
13 Nutzens liegt zuerst in der Hand der verantwortlichen ärztlichen Person, die die Untersuchung vor-  
14 schlägt, verordnet oder vornimmt.

15  
16 Jede genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG erfordert gemäß § 3  
17 Nr. 1<sup>1</sup> und § 5 Abs. 2 GenDG<sup>2</sup> zwingend auch eine kompetente pathogenetische Beurteilung des Ana-  
18 lyseergebnisses. Dies ist Aufgabe der die genetische Analyse durchführenden Person oder Einrichtung.  
19 Notwendige Voraussetzung hierfür ist die Benennung der detektierten genetischen Varianten nach stan-  
20 dardisierter aktueller Nomenklatur (Human Genome Variation Society recommendations (HGVS) bzw.  
21 International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) in der jeweils aktuellen Version)  
22 sowie deren funktionelle und pathogenetische Bewertung (siehe dazu auch Abschnitte IV.1. bis IV.1.5  
23 dieser Richtlinie). Die Auswertung einer genetischen Analyse soll sich auf solche genetischen Eigen-  
24 schaften beschränken, für deren Analyse eine medizinische Indikation besteht (6). Der Umgang mit  
25 Zusatzbefunden, d.h. unerwarteten genetischen Befunden, die nicht im direkten ursächlichen Zusam-  
26 menhang mit der medizinischen Fragestellung der Untersuchung stehen und im Kontext einer geneti-  
27 schen Untersuchung erhoben werden, ist geregelt in der Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an  
28 die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23  
29 Abs. 2 Nr. 3 GenDG (7).

30  
31 Diese Richtlinie dient nicht der Nutzenbewertung im Sinne einer leistungsrechtlichen Bewertung gene-  
32 tischer Diagnostik im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften.

33

---

<sup>1</sup> „Im Sinne dieses Gesetzes ist genetische Untersuchung eine auf den Untersuchungszweck gerichtete  
... genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften ... **einschließlich der Beurteilung der jewei-  
ligen Ergebnisse**“.

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

1 Die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung von Arznei-  
2 mitteln („Pharmakogenetik“) ist Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 1b des GenDG (8).

3  
4 Die Anforderungen an die analytische Validität genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken  
5 sind Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG (9).

### 6 7 **III. ACCE-Evaluationsmodell**

8 Teil der genetischen Untersuchung ist die genetische Analyse, die vorgenommen wird, um eine geni-  
9 sche Eigenschaft mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zu einem medizini-  
10 schen Zweck nachzuweisen und pathogenetisch zu bewerten. Für die abschließende Beurteilung des  
11 Analyseergebnisses ist es internationaler Konsens, dass genetische Untersuchungen zu medizinischen  
12 Zwecken unter den folgenden vier Gesichtspunkten evaluiert werden sollten (ACCE und erweitertes  
13 ACCE-Modell (1, 2)):

14 a) **analytische Validität**<sup>3</sup>: technische Eignung einer genetischen Analyse, die genetische Eigenschaft  
15 zu bestimmen,

16 b) **klinische Validität**: Eignung einer genetischen Untersuchung, ein gesundheitliches Merkmal zu di-  
17 agnostizieren bzw. dessen Auftreten zu prognostizieren,

18 c) **klinischer Nutzen**: Eignung einer genetischen Untersuchung, die Optionen für den Umgang mit  
19 einem Krankheitsrisiko oder einer Erkrankung zu verbessern, z.B. durch zielgerichtete therapeuti-  
20 sche Interventionen oder ein geändertes Risikomanagement. Der klinische Nutzen einer genetischen  
21 Untersuchung setzt klinische und analytische Validität der genetischen Analyse voraus.

22 d) **ethische, rechtliche und soziale Implikationen**<sup>4</sup>: diese sind im Kontext der Ermittlung des klini-  
23 schen Nutzens mit zu berücksichtigen<sup>5</sup>.

### 24 25 **IV. Kriterien zur Beurteilung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens**

26 Die folgenden Kriterien können bei verschiedenen Erkrankungen bzw. gesundheitlichen Störungen und  
27 in Abhängigkeit vom Untersuchungszweck (z.B. diagnostische genetische Untersuchung vs. genetische  
28 Reihenuntersuchung) unterschiedliches Gewicht haben.

#### 29 30 **IV.1. Klinische Validität**

31 Die klinische Validität einer genetischen Untersuchung bewertet, wie geeignet eine Untersuchung ist,  
32 in einer Zielpopulation das Vorliegen einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu diagnostizie-

---

<sup>3</sup> Die Anforderungen an die analytische Validität genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken sind Bestandteil der Richtlinie nach § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG (9).

<sup>4</sup> Grundsätzliche Fragen der Benachteiligung und des informationellen Selbstbestimmungsrechts sind im GenDG geregelt.

<sup>5</sup> Siehe Abschnitt IV.2 dieser Richtlinie.

1 ren („diagnostische genetische Untersuchung“) bzw. deren späteres Auftreten vorherzusagen („prädik-  
2 tive genetische Untersuchung“). Kennzahlen klinischer Validität sind der positiv prädiktive Wert und  
3 der negativ prädiktive Wert, die sich aus Sensitivität und Spezifität des Untersuchungsverfahrens sowie  
4 der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation („Basisrisiko“) er-  
5 mitteln lassen.

6 Genetische Heterogenität und nicht-genetisch bedingte Merkmalsausprägungen (sog. Phänokopien)  
7 wirken sich auf diese Kennzahlen aus.

#### 8 9 ***IV.1.1. Klinische Sensitivität und klinische Spezifität***

10 Unter klinischer Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersu-  
11 chung positiv ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung aufweist bzw. im  
12 Prognosezeitraum ausbildet. Im Gegensatz dazu gibt die analytische Sensitivität Aufschluss darüber,  
13 wie oft die genetische Analyse positiv ausfällt, wenn tatsächlich eine krankheitsrelevante genetische  
14 Eigenschaft vorhanden ist. Die klinische Sensitivität berücksichtigt auch, wie hoch der Anteil der Er-  
15 kranken ist, bei denen die zu untersuchende genetische Eigenschaft nicht ursächlich für die zu betrach-  
16 tende Erkrankung ist. Dies ist besonders für multifaktorielle Erkrankungen von Bedeutung, denen so-  
17 wohl verschiedene genetische als auch nicht-genetische Ursachen zugrunde liegen, wie z.B. Brustkrebs  
18 und Darmkrebs. Sofern sich erbliche Formen phänotypisch nicht eindeutig von sporadischen Formen  
19 unterscheiden lassen, beeinträchtigt dies die klinische Sensitivität. Die klinische Sensitivität einer gene-  
20 tischen Untersuchung kann in unselektierten Patientenkohorten (z.B. im Rahmen einer genetischen Rei-  
21 henuntersuchung) niedrig sein und steigt, je spezifischer die Einschlusskriterien für eine genetische Un-  
22 tersuchung definiert sind.

23  
24 Unter klinischer Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersuchung  
25 negativ ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung nicht aufweist bzw. im  
26 Prognosezeitraum nicht ausbildet. Die klinische Spezifität der Untersuchung einer genetischen Eigen-  
27 schaft hängt vom Vorhandensein klinisch schwer unterscheidbarer Erkrankungen bzw. gesundheitlicher  
28 Störungen ab.

#### 29 30 ***IV.1.2. Prädiktive Werte***

31 Der klinisch bedeutsame positiv prädiktive Wert entspricht dem Anteil der Personen mit richtig positi-  
32 vem Ergebnis, d.h. dem Vorliegen der genetischen Veränderung und der Erkrankung an der Gesamtzahl  
33 aller Personen mit positivem Ergebnis, d.h. dem alleinigen Vorliegen der genetischen Veränderung und  
34 ist mit der Penetranz der Erkrankung bzgl. der bestimmten genetischen Eigenschaft gleichzusetzen.

35  
36 Bei multifaktoriellen Erkrankungen kann die Aussagekraft durch weitere genetische und nicht-geneti-  
37 sche Faktoren mehr oder weniger stark beeinflusst werden. Deshalb ist der positiv prädiktive Wert bei

1 genetischen Untersuchungen zur Diagnose/Prädiktion multifaktorieller Erkrankungen in der Regel ge-  
2 ringer als bei monogenen Erkrankungen.

3  
4 Der klinisch bedeutsame, negativ prädiktive Wert bezeichnet unter den negativ für eine bestimmte ge-  
5 netische Eigenschaft Getesteten den Anteil derjenigen, die die betrachtete Zielerkrankung nicht haben  
6 und nicht entwickeln werden.

7  
8 Die prädiktiven Werte hängen außerdem von der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Stö-  
9 rung bzw. der Definition der Zielpopulation (z.B. Ethnizität, Geschlecht, Alter, familiäre Häufung der  
10 Erkrankung) und des gesundheitlichen Merkmals (z.B. klinische Symptomatik, Erkrankungsalter, Ziel-  
11 gen) ab. Die Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation entspricht  
12 dem Erkrankungsrisiko vor der Untersuchung (Vortestwahrscheinlichkeit). Eine genetische Untersu-  
13 chung sollte zu einem klaren Erkenntnisgewinn führen, d.h. zu einem deutlich veränderten ermittelten  
14 Erkrankungsrisiko nach der genetischen Untersuchung (Nachttestwahrscheinlichkeit).<sup>6</sup>

#### 16 ***IV.1.3. Penetranz***

17 Die Penetranz einer genetischen Eigenschaft gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine genetische  
18 Eigenschaft zur klinischen Ausprägung eines jeweils erwarteten Phänotyps führt. Hierbei ist zwischen  
19 einer vollständigen Penetranz, bei der sich die Ausprägung im Laufe des Lebens bei allen Mutationsträ-  
20 gern manifestiert, und einer unvollständigen Penetranz, bei der sich die Ausprägung nicht bei allen Mu-  
21 tationsträgern manifestiert, zu unterscheiden. Bei unvollständiger Penetranz einer genetischen Eigen-  
22 schaft verringern sich das Erkrankungsrisiko und somit auch der positiv prädiktive Wert einer geni-  
23 schen Untersuchung hinsichtlich der Manifestation einer Erkrankung.

24  
25 Das Auftreten einer Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung ist häufig altersabhängig. Liegt ein sub-  
26 stantieller Anteil von Ersterkrankungen in einem mittleren Alter oder höher, so ist auch die Lebenser-  
27 wartung bei der Berechnung einer adäquaten Penetranz zu berücksichtigen. Da auch die Effektivität und  
28 Akzeptanz von Interventionsmöglichkeiten altersabhängig sein können, sind für die Beurteilung des  
29 optimalen Zeitpunktes eventueller Interventionsmöglichkeiten und deren Effektivität nicht nur die le-  
30 benslange Penetranz, sondern insbesondere auch die altersabhängigen Penetranzen zu berücksichtigen.  
31 Dazu muss die Zeitspanne angegeben werden, auf die sich die prädiktiven Werte beziehen (z.B. lebens-  
32 lang, bis zu einem bestimmten Lebensalter, die nächsten 10 Jahre nach Diagnosestellung).

---

<sup>6</sup> 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 Krankheits hintergrund hängen die prädiktiven Werte zudem auch von den jeweiligen Gegebenheiten in der Familie ab.

#### 1 **IV.1.4. Variable Expressivität**

2 Die Expressivität (der Ausprägungsgrad) beschreibt die individuell unterschiedlich starke Ausprägung  
3 eines phänotypischen Merkmals oder die Ausprägung unterschiedlicher phänotypischer Merkmale des  
4 für die Krankheit spezifischen Symptom-Spektrums bei identischem Genotyp. Hierbei kann der Schwe-  
5 regrad eines bestimmten Phänotyps variieren oder es können unterschiedliche Phänotypen auftreten. So  
6 können Träger ein und derselben familiären Mutation unterschiedlich schwer betroffen sein. Bei der  
7 Beurteilung der klinischen Validität einer genetischen Untersuchung im Hinblick auf eine bestimmte  
8 phänotypische Ausprägung sind daher die Möglichkeit einer variablen Expressivität des Genotyps sowie  
9 ggf. bekannte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu berücksichtigen.

10

#### 11 **IV.1.5. Pathogenetische Beurteilung genetischer Eigenschaften**

12 Bei Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Erkrankung in der Familie wird in der Regel zuerst bei  
13 einem betroffenen Familienmitglied (Indexpatient) eine diagnostische genetische Untersuchung ange-  
14 strebt. Wird dabei eine genetische Variante festgestellt, soll deren pathogenetische Einordnung nach  
15 einer standardisierten Klassifikation (10-12), aus der die Pathogenität und damit kausale Relevanz der  
16 Variante für den Phänotyp hervorgeht, erfolgen, die der verantwortlichen ärztlichen Person transparent  
17 und nachvollziehbar dargestellt werden muss, z.B. „pathogene Variante“, „wahrscheinlich pathogene  
18 Variante“, „Variante unklarer klinischer Bedeutung“ (variant of uncertain significance, VUS), „wahr-  
19 scheinlich neutrale Variante“, „neutrale Variante“ (6, 13). Eine prädiktive genetische Untersuchung bei  
20 genetisch verwandten Angehörigen des Indexpatienten ist nur bei Vorliegen einer pathogenen oder  
21 wahrscheinlich pathogenen Variante indiziert und sollte nur dann angeboten werden.

22

23 Das methodische Vorgehen bei der Variantenbewertung im Rahmen der Befunderstellung setzt die sorg-  
24 fältige Nutzung von populations-, erkrankungs- und sequenzspezifischen Datenbanken und intensive  
25 Literaturrecherchen voraus. *In silico* Prädiktionsprogramme sind im klinischen Kontext in der Regel nur  
26 als Indiz zu werten, da ihre Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend hoch sind. Ein verbreitetes  
27 Instrumentarium zur standardisierten, evidenzbasierten Beurteilung von Keimbahn-Varianten sind die  
28 regelmäßig weiterentwickelten Kriterien des American College of Medical Genetics und der Associa-  
29 tion of Molecular Pathologists, für die auch zunehmend genspezifische Adaptationen erarbeitet werden  
30 (13).

31 Abhängig vom bestehenden Auftrag und der Einwilligung der untersuchten Person sind pathogene und  
32 wahrscheinlich pathogene Varianten zu berichten. Nach aktuell anerkanntem Stand der Wissenschaft  
33 und Technik wird empfohlen, neutrale und wahrscheinlich neutrale Varianten nicht mitzuteilen (6). Eine  
34 „Variante unklarer klinischer Bedeutung“ (VUS) liegt vor, wenn die kausale Relevanz und somit die  
35 diagnostische bzw. prädiktive Bedeutung einer genetischen Eigenschaft zum Zeitpunkt der Auswertung  
36 der genetischen Analyse nicht sicher beurteilt werden kann. In Abhängigkeit von der Erkrankung und  
37 der Fragestellung sollte geprüft und ggf. darauf hingewiesen werden, dass Zusatzuntersuchungen zur  
38 weiteren Einordnung der VUS zu veranlassen sind. Generell gilt, dass das alleinige Vorliegen einer VUS

1 **nicht** zu einer klinischen Empfehlung herangezogen werden soll. VUS können unter Berücksichtigung  
2 des klinischen und familiären Hintergrundes mit dem Hinweis mitgeteilt werden, dass eine Änderung  
3 der Bewertung eventuell zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist. Es sollte den Betroffenen ermöglicht  
4 werden, sich zu gegebener Zeit nach der aktuellen klinisch-wissenschaftlichen Neubewertung der nach-  
5 gewiesenen Variante zu erkundigen, ob sich möglicherweise aus einer Neubewertung einer VUS eine  
6 klinische Handlungsoption ergibt (14). Anlässe für eine Neubewertung können z.B. sein: Indikations-  
7 stellung für weiterführende genetische Untersuchungen, relevante Neuerkrankungen in der Familie, ge-  
8 plante relevante medizinische Maßnahmen etc.

## 10 **IV.2. Klinischer Nutzen<sup>7</sup>**

11 Der klinische Nutzen (clinical utility) genetischer Untersuchungen hängt von der spezifischen medizi-  
12 nischen Fragestellung (diagnostisch oder prädiktiv) und dem Zweck der Untersuchung ab. Er ist kon-  
13 textabhängig und kann zudem von ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen abhängen, z.B.:

- 14 - von der Verfügbarkeit und Art der möglichen medizinischen Konsequenzen,<sup>8</sup>
- 15 - von der persönlichen oder familiären Situation und Anamnese,<sup>9</sup>
- 16 - von körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen, die mit der genetischen Untersuchung selbst  
17 verbunden sein können,
- 18 - von der möglichen Entlastung durch Planbarkeit bzw. Gewissheit, selbst wenn keine medizinischen  
19 Konsequenzen gezogen werden können.

### 21 **IV.2.1. Voraussetzungen für die Beurteilung des klinischen Nutzens**

#### 22 ***IV.2.1.1. Kenntnisse über die Erkrankung oder gesundheitliche Störung***

23 Klinisch nützliche diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen setzen grundsätzlich evi-  
24 denzbasierte Kenntnisse der Ätiologie, Pathogenese und phänotypischen Ausprägung der Erkrankung  
25 oder gesundheitlichen Störung einerseits und der Möglichkeiten und Konsequenzen ihrer Früherken-  
26 nung, Vermeidung, Vorbeugung und Behandlung andererseits voraus. Die Beurteilung des klinischen  
27 Nutzens einer genetischen Untersuchung kann allerdings schwierig sein, wenn die diesbezüglich ver-  
28 fügbare Datenbasis unzureichend ist (z.B. im Fall seltener Erkrankungen) oder keine systematischen  
29 Studien vorliegen. In diesen Fällen sind der Mangel an wissenschaftlicher Evidenz und der möglicher-  
30 weise aus der Untersuchung erwachsende Nutzen gegeneinander abzuwägen. Ätiologie und Pathoge-  
31 nese der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung sollten soweit bekannt sein, dass sich Art und Zeit-  
32 punkt der genetischen Untersuchung und ihre medizinischen Konsequenzen hinreichend begründen las-  
33 sen.

---

<sup>7</sup> “Klinischer Nutzen” wird hier in Anlehnung an den international gebräuchlichen Begriff “Clinical Utility” ver-  
wendet, wenngleich die darunter subsumierte Nützlichkeit meist weit über den klinischen Rahmen hinausgeht.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

1 Gemäß ACCE-Kriterien sind auch die ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen bei der Bewer-  
2 tung des klinischen Nutzens der Untersuchung angemessen zu berücksichtigen.

#### 3 4 **IV.2.1.2. Konsequenzen der Diagnostik**

5 Eine geplante genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken kann als nützlich beurteilt werden,  
6 wenn sich aus deren Ergebnis Konsequenzen für das klinische Management der untersuchten Person  
7 oder deren Angehöriger ableiten lassen, die zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. zu  
8 einer Verminderung der Mortalität führen. Das ist z.B. der Fall, wenn sich dadurch eine Erkrankung  
9 oder gesundheitliche Störung (früher) erkennen, vermeiden, behandeln oder ihr vorbeugen lässt. Even-  
10 tuell aus dem Ergebnis der genetischen Untersuchung abzuleitende medizinische Maßnahmen müssen  
11 dazu grundsätzlich für die untersuchte Person verfügbar sein. Gesundheitliche Auswirkungen, die sich  
12 aus der Anwendung oder aus der Nichtanwendung einer genetischen Untersuchung ergeben können,  
13 müssen hinreichend bekannt sein, so dass die zu untersuchende Person eine informierte Entscheidung  
14 für oder gegen die Durchführung der genetischen Untersuchung treffen kann.

15  
16 Aber auch eine rein ätiologische Beurteilung, aus der sich keine praktischen Konsequenzen ableiten  
17 lassen, kann für den persönlichen Umgang mit dem genetischen Risiko sinnvoll sein. Denn auch das  
18 alleinige Wissen um die Ursachen einer Erkrankung/gesundheitlichen Störung und eine Abschätzung  
19 der Erkrankungsrisiken für Angehörige können für die Betroffenen und deren Familien hilfreich sein,  
20 z.B. für die weitere Lebensplanung.

#### 21 22 **IV.2.2. Besonderheiten bei genetischen Untersuchungen auf Anlageträgerschaft (Heterozygoten-** 23 **testung)**

24 Die gezielte Untersuchung einer gesunden Person auf Anlageträgerschaft für eine Erkrankung oder ge-  
25 sundheitliche Störung stellt eine prädiktive genetische Untersuchung im Sinne des GenDG dar (vgl. § 3  
26 Nr. 8b). Bei der Untersuchung auf eine genetische Anlageträgerschaft bemisst sich der klinische Nutzen  
27 nicht nur an den möglichen Konsequenzen für die untersuchte Person (z.B. Familienplanung), sondern  
28 auch am Nutzen für Nachkommen und Angehörige der untersuchten Person.

#### 29 30 **V. Begründung**

31 Seit Inkrafttreten der 1. Fassung dieser Richtlinie am 26.07.2012 hat sich die humangenetische Diag-  
32 nostik rasant weiterentwickelt. Während sich die klinisch indizierten genetischen Untersuchungen in der  
33 Vergangenheit in der Mehrzahl auf seltene Erkrankungen konzentrierten, wird zunehmend das Zusam-  
34 menspiel von Genetik, Lebensstil und Umwelt bei der Entstehung komplexer bzw. multifaktorieller Er-  
35 krankungen entschlüsselt. Hierzu zählen z.B. häufige Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, famili-  
36 äre Krebserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems. Damit hat  
37 sich das Anwendungsspektrum der genetischen Untersuchungen deutlich ausgeweitet, wodurch auch



1 die Interpretation genetischer Analyse- und Untersuchungsergebnisse nicht zuletzt auch durch Einfüh-  
2 rung der Hochdurchsatz-Sequenzieretechniken deutlich anspruchsvoller und umfangreicher geworden  
3 ist. Denn es werden eine erheblich gestiegene Anzahl von Sequenzvarianten detektiert, für die die Be-  
4 urteilung im klinischen Kontext durch eine z.T. nur spärlich vorhandene Datenlage erschwert ist. Dies  
5 liegt darin begründet, dass im Rahmen von Multigenanalysen eine Vielzahl von Sequenzvarianten mit  
6 unklarer Bedeutung nachgewiesen wird, deren pathogenetische Einordnung von großer Bedeutung ist.  
7 Obwohl diese effizienten Methoden bereits beim erstmaligen Inkrafttreten dieser Richtlinie in der For-  
8 schung angewandt wurden, hat erst deren schrittweise Aufnahme in die klinische Versorgung zu deren  
9 flächendeckender Implementierung in die humangenetische Diagnostik geführt.

10  
11 Ferner ist der alleinige Nachweis einer Assoziation zwischen einer Genvariante und einem Krankheits-  
12 bild keine ausreichende Basis zur Feststellung eines klinischen Nutzens. Vielmehr bedarf es für den  
13 Einsatz klinischer Interventionsmaßnahmen auf der Basis genetischer Ergebnisse weiterführender Be-  
14 gründungen wie z.B. des Nachweises, dass die genetische Analyse nutzenbelegte Handlungsoptionen  
15 eröffnet, die insbesondere zu einer Verbesserung harter Endpunkte, d.h. Reduktion von Krankheit oder  
16 Verbesserung des Krankheitsverlaufs führen, aber auch für die Lebensplanung von Bedeutung sein kön-  
17 nen.

18  
19 In der nun vorliegenden aktualisierten Version wird dieser Entwicklung Rechnung getragen, in dem der  
20 klinischen Beurteilung von Sequenzvarianten ein deutlich höherer Stellenwert beigemessen wird. Dabei  
21 können die Ausführungen zum Vorgehen bei der Beurteilung von Sequenzvarianten nur prinzipieller  
22 Natur sein. Für die technische Durchführung sei auf die entsprechenden nationalen und internationalen  
23 Leitlinien verwiesen. Des Weiteren wurden die Ausführungen zur klinischen Validität und zum klini-  
24 schen Nutzen an die praktischen Möglichkeiten der beteiligten Ärzte und die Bedürfnisse der Patienten  
25 angepasst und konkretisiert.

## 26 27 **VI. Inkrafttreten**

28 Diese Richtlinie wird nach Verabschiedung ihrer endgültigen Form durch die GEKO mit der Veröffent-  
29 lichung auf der Homepage des RKI wirksam.

## 1 Literatur und Quellen<sup>10</sup>

- 2 1. Public Health Genomics Foundation (2007) Moving beyond ACCE: An Expanded Framework for  
3 Genetic Test Evaluation. (URL: [http://www.phgfoundation.org/documents/369\\_1409657043.pdf](http://www.phgfoundation.org/documents/369_1409657043.pdf),  
4 zugegriffen am 29.01.2021).
- 5 2. Office of Genomics and Precision Public Health, Office of Science, CDC. ACCE Model Process for  
6 Evaluating Genetic Tests, (page last reviewed: 28.12.2010) (URL:  
7 <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm>, zugegriffen am 29.01.2021).
- 8 3. European Society of Human Genetics, EuroGentest. Clinical Utility Gene Cards: Eur J Hum Genet,  
9 <https://www.nature.com/ejhg/articles?type=clinical-utility-gene-card> and  
10 <https://www.nature.com/ejhg/articles?type=clinical-utility-gene-card-update> (zugegriffen am  
11 29.01.2021).
- 12 4. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® [Internet] Seattle (WA): University of  
13 Washington, Seattle. Available from: , <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> (zugegriffen  
14 am 29.01.2021).
- 15 5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Online Portal  
16 aktueller Leitlinien der Mitgliedsgesellschaften in der AWMF, <https://www.awmf.org/leitlinien.html>  
17 (zugegriffen am 29.01.2021).
- 18 6. European Society of Human Genetics, EuroGentest (2016) Guidelines for diagnostic next-generation  
19 sequencing. Eur J Hum Genet 24 (1): 2-5. (URL: <https://www.nature.com/articles/ejhg2015226>,  
20 zugegriffen am 29.01.2021).
- 21 7. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-  
22 Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen  
23 Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG, in der Fassung vom  
24 28.04.2017. Bundesgesundheitsbl 60 (8): 923-927. (URL:  
25 [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Aufklaerung\\_med\\_Zwecke\\_geaendert.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_geaendert.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.01.2021).
- 26 8. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-  
27 Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für  
28 die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG, in der  
29 Fassung vom 25.11.2016. Bundesgesundheitsbl 60 (4): 472-475. (URL:  
30 [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-  
31 WirkungArzneimittel.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-WirkungArzneimittel.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.01.2021).
- 32 9. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-  
33 Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu  
34 medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG, in der Fassung vom 06.07.2012.  
35 Bundesgesundheitsbl 56 (1): 163-168. (URL:  
36 [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL\\_Qualitaets  
37 sicherung\\_genet\\_Analysen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Qualitaets_sicherung_genet_Analysen.pdf?__blob=publicationFile), zugegriffen am 29.01.2021).
- 38 10. Plon SE, Eccles DM, Easton D et al. (2008) Sequence variant classification and reporting:  
39 recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum  
40 Mutat 29 (11): 1282-1291. (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20880/pdf>,  
41 zugegriffen am 29.01.2021).
- 42 11. Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (2019) Towards controlled  
43 terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. J Med Genet 56  
44 (6): 347-357. (URL: <https://jmg.bmj.com/content/jmedgenet/56/6/347.full.pdf>, zugegriffen am  
45 29.01.2021).
- 46 12. Association for Clinical Genomic Science (2020) ACGS Best Practice Guidelines for Variant  
47 Classification 2020. (URL: [https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-  
48 classification-v4-01-2020.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf), zugegriffen am 29.01.2021).
- 49 13. American College of Medical Genetics, Association of Molecular Pathologists (2015) Standards and  
50 guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the  
51 American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.  
52 Genet Med 17 (5): 405-424.  
53

---

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

- 1 14. American College of Medical Genetics (2019) Points to consider in the reevaluation and reanalysis of  
2 genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics  
3 (ACMG). Genet Med 21 (6): 1267-1270.  
4

ENTWURF