

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

Revidierte Fassung vom 26.06.2020, veröffentlicht und in Kraft getreten am 16.07.2020, ersetzt die Fassung vom 16.11.2012

I. Vorwort

Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) in Kraft getreten. Die Aufgabe, Richtlinien im gesetzlichen Rahmen (§ 23 GenDG) für verschiedene Teilbereiche des GenDG zu erarbeiten, wurde der beim Robert-Koch-Institut eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) übertragen. Die GEKO ist aus 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 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, nach § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen festzulegen.

Daneben prüft und bewertet die GEKO genetische Reihenuntersuchungen nach § 16 Abs. 2 GenDG und basierend auf dieser Richtlinie. Das Votum der

GEKO im Rahmen einer Stellungnahme ist rechtlich nicht bindend und hat empfehlenden Charakter.¹

Diese Richtlinie betrifft genetische Reihenuntersuchungen, die dem GenDG (§ 3 Nr. 9) und damit einer Stellungnahmepflicht nach § 16 Abs. 2 GenDG unterliegen. Zur Zeit des Inkrafttretens des Gesetzes bereits durchgeführte genetische Reihenuntersuchungen bleiben davon unberührt. Werden bzw. wurden eingeführte genetische Reihenuntersuchungen, wie z. B. das Erweiterte Neugeborenen-Screening, um neue Zielkrankheiten ergänzt, findet diese Richtlinie für die neuen Zielkrankheiten ebenfalls Anwendung.

II. Einleitung

1. Definition genetische Reihenuntersuchung

Bei einer genetischen Reihenuntersuchung handelt es sich um eine Maßnahme, bei der die gesamte Bevölkerung oder bestimmte Personengruppen (Zielpopulation) mit einer definierten genetischen Untersuchung im Sinne des § 3 Nr. 1 GenDG systematisch auf das Vorliegen einer genetischen Eigenschaft mit

Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung untersucht werden. Die Zielpopulation kann nach bestimmten Eigenschaften z. B. Alter und Geschlecht definiert werden, wenn diese Gruppe ein medizinisch relevantes Risiko für das Vorliegen dieser Erkrankung oder gesundheitlichen Störung aufweist.

Reihenuntersuchungen setzen ein proaktives Herantreten an eine bestimmte Personengruppe oder die gesamte Bevölkerung voraus, ohne dass die Auswahl der Personengruppe aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt. So ist etwa das Angebot einer nicht-invasiven pränatalen Untersuchung auf Chromosomenzahlabweichungen (Trisomien 13, 18 und 21) beim Feten mit einer individuellen vorherigen Feststellung der vorliegenden medizinischen oder psychologischen Indikation bei der Schwangeren verbunden und stellt daher keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne dieser Richtlinie dar.

Kennzeichnend für genetische Reihenuntersuchungen ist ein systematisches Vorgehen (Programmcharakter), bei dem es darum geht, nach eindeutig festgelegten und verbindlichen Abläufen alle Personen der Zielpopulation zu adressieren und nach erfolgter individueller Einwilligung zu untersuchen. Werden die untersuchten Personen nicht systematisch durch

¹ BT-Drucks. 16/10532, S. 33.

die Zugehörigkeit zu einer definierten Zielpopulation, sondern zufällig im Rahmen einer anderen Behandlung oder einer Routineuntersuchung, bei der sich die Gelegenheit dazu ergibt, ausgewählt, so handelt es sich nicht um eine Reihenuntersuchung, sondern um ein opportunistisches Screening [1]. Dieses kann durch einen Arzt oder die untersuchte Person selbst veranlasst werden.

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

Aus ethischer Perspektive besteht ein erheblicher Unterschied zwischen einer genetischen Untersuchung, die aus konkretem und auf die individuelle Person bezogenem Anlass erfolgt, und einer genetischen Untersuchung, die im Rahmen einer Reihenuntersuchung an in der Mehrzahl nicht betroffenen Personen durchgeführt wird. Die ethischen Wertimplikationen bei individuell veranlassenen Untersuchungen stellen die Abwägung des individuellen Verhältnisses von Risiko (mögliche Schäden) und Nutzen unter Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes und des Wohls des Einzelnen dar. Das Wohl bezieht sich auch auf die Option des Nichtwissens. Über diese rein individuelle Betrachtung hinaus findet bei einer genetischen Reihenuntersuchung das öffentliche Interesse Berücksichtigung. Dies ist als Vor- und Fürsorge für die betroffenen Personen zu verstehen. Bei einer ge-

netischen Reihenuntersuchung ist es das Ziel, dass möglichst viele Individuen aus der Zielpopulation auf der Grundlage einer informierten Entscheidung teilnehmen oder dazu die Möglichkeit erhalten. Dieses Interesse kann neben das Selbstbestimmungsrecht und das Wohl des Einzelnen treten. Es besteht daher ein höheres Risiko, die Selbstbestimmung des Einzelnen sowie sein Recht auf Nichtwissen einzuschränken. Daraus ergibt sich, dass ethisch nur solche Untersuchungen im Rahmen von genetischen Reihenuntersuchungen zu rechtfertigen sind, die einen Nutzen für die betroffenen Personen enthalten, der über das reine Wissen um eine Erkrankungswahrscheinlichkeit hinausgeht. Diese ethisch begründete Vorbedingung für genetische Reihenuntersuchungen wird im oben erwähnten § 16 Abs. 1 GenDG rechtlich umgesetzt.

Nach § 2 Nr. 1 GenDG fallen genetische Untersuchungen zu Forschungszwecken, wie z. B. genetische Grundlagenforschung, aber auch Modellprojekte und Machbarkeitsstudien, nicht unter das GenDG und somit auch nicht unter § 16 GenDG, selbst wenn die o. g. Voraussetzungen einer Reihenuntersuchung vorliegen. Machbarkeitsstudien im Sinne dieser Richtlinie sind solche Studien, die im Kontext des jeweiligen Gesundheitssystems insbesondere die Umsetzbarkeit, die Teilnahmereitschaft in der Zielpopulation und die weitere medizinische Evidenz untersuchen, um genetische Reihenuntersuchungen vorzubereiten. In diesem Sinne dienen sie Forschungszwecken.

2. Anwendungskonzept

Das Anwendungskonzept einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 2 Satz 2 GenDG umfasst nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik folgende Komponenten mit klar definierten Verantwortlichkeiten:

- Proaktives Herantreten durch systematische Kontaktaufnahme zur gesamten Zielpopulation,
- Konzept zur Aufklärung und Einwilligung nach GenDG,
- Bereitstellung von Informationsmaterial,

- standardisiertes und validiertes Analyseverfahren,
- Konzept zur Ergebnismitteilung,
- Sicherstellung der Abklärung der auffälligen Ergebnisse (Tracking),
- Sicherstellung/Verfügbarkeit der Konfirmationsdiagnostik,
- Angebot einer genetischen Beratung nach GenDG,
- Sicherstellung der Behandlung.

Dieses Anwendungskonzept für neue genetische Reihenuntersuchungen sowie dessen Umsetzung bedarf der Evaluation sowie kontinuierlicher Qualitätsüberprüfung und Anpassung der Prozessqualität (siehe Abschnitt III.6. und III.7.).

In dieser Richtlinie werden sowohl Anforderungskriterien an neue Zielkrankheiten beschrieben als auch Anforderungen an die Organisation und Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen definiert. Diese orientieren sich an den weiterentwickelten Screeningkriterien der WHO [2] und den spezifischen Kriterien für genetische Reihenuntersuchungen nach Andermann et al. [3] und Dobrow et al. [4]. Darüber hinaus gelten die Anforderungen in den Richtlinien der GEKO insbesondere zur Aufklärung [5] und zu genetischen Untersuchungen von nicht-einwilligungsfähigen Personen [6] in ihrer jeweils aktuellen Fassung. Im Zusammenhang mit der Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen sowie der Konfirmationsdiagnostik sind weitere Richtlinien der GEKO [7] zu beachten.

III. Voraussetzungen für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung

1. Allgemeine Voraussetzungen

- a) Voraussetzung für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung sind die präzise Definition der Zielkrankheit und der Zielpopulation, die Festlegung des vorgesehenen Untersuchungszeitpunktes oder Untersuchungszeitraumes, die Kenntnis des Nutzens und der unmittelbaren Untersuchungsrisiken sowie der Risiken einer ggf. folgenden klinischen Intervention.

- b) Voraussetzung für die Einführung einer genetischen Reihenuntersuchung ist eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für deren Effektivität. D. h., es muss belegt sein, dass im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung durch eine frühzeitige Diagnosestellung und entsprechend frühzeitige Maßnahmen eine Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion im Hinblick auf die Zielkrankheit erreicht werden kann. Wissenschaftliche Arbeiten (Studien, Modellprojekte) sollen zuvor in der vorgesehenen Zielpopulation – soweit dies möglich ist – gezeigt haben, dass die geplante genetische Reihenuntersuchung die oben genannten Kriterien erfüllt. Insbesondere bei Studien/Modellprojekten, die in anderen Ländern mit anderen Gesundheitssystemen oder Bevölkerungszusammensetzungen durchgeführt wurden, muss die Übertragbarkeit geprüft werden.
- c) Voraussetzung für die genetische Reihenuntersuchung ist das Vorhandensein wirksamer und akzeptierter Interventionen (Prävention, Therapie). Daneben muss eine kohärente Management-Strategie für die Zielkrankheit vorliegen, d. h. für den Fall eines positiven Untersuchungsergebnisses muss die konkrete, flächendeckende und zeitnahe Umsetzung der Konfirmationsdiagnostik sowie der Betreuung und Intervention plausibel dargelegt werden.
- d) Der Nutzen einer genetischen Reihenuntersuchung muss die Risiken, einschließlich physischer, psychischer und sozialer Risiken, im Vergleich zur Nichtdurchführung der genetischen Reihenuntersuchung eindeutig überwiegen. Risiken können insbesondere unnötige Beunruhigung und Belastungen durch die Konfirmationsdiagnostik bei falsch positiven Ergebnissen der genetischen Reihenuntersuchung sein. Daher ist die Rate an Personen mit falsch positivem Untersuchungsergebnis ein entscheidendes Maß für die Bewertung einer möglichen genetischen Reihenuntersuchung. Im Einzelfall können sich versicherungs- oder arbeitsrechtliche

Konsequenzen nach positiver Konfirmationsdiagnostik ergeben.

2. Zielkrankheit

- a) Die Grundlagen der genetischen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung, deren genetische und phänotypische Variabilität einschließlich des natürlichen Erkrankungsverlaufs (ohne Intervention) sollen hinlänglich bekannt sein. Ebenso müssen nachvollziehbare Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung sowie der für sie bekannten ursächlichen genetischen Eigenschaft(en) in der Zielpopulation vorgelegt werden.
- b) Die zu untersuchende genetische Eigenschaft muss Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann. Eine genetische Reihenuntersuchung ist nur dann gerechtfertigt, wenn gegenüber der Diagnose und Behandlung bei natürlichem Erkrankungsverlauf ein Vorteil für die betroffenen Personen zu erwarten ist. Es ist insbesondere der Nutzen für Erkrankte mit ausgeprägtem und mit mildem Phänotyp darzulegen und gegen die jeweils möglichen Belastungen oder Schäden, auch der Nicht-Erkrankten aus der Zielpopulation, abzuwägen.
- c) Sofern der Zweck der genetischen Reihenuntersuchung die Identifikation von rezessiv vererbten Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen ist, steht der Nachweis einer heterozygoten Anlageträgerschaft für solche Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen einer genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegen. Eine genetische Reihenuntersuchung mit dem Zweck, Anlageträgerschaften bei Nichterkrankten gezielt zu identifizieren, die sich bei den Untersuchten selbst gesundheitlich nicht auswirken (Heterozygotenscreening, z. B. β -Thalassämie-Screening bei Erwachsenen), ist hingegen nach GenDG nicht zulässig.

3. Aufklärung und Einwilligung

- a) Dem Prinzip der Selbstbestimmung muss durch eine umfassende Aufklärung und die anschließende informierte Einwilligung (informed consent) Rechnung getragen werden. Genetische Reihenuntersuchungen erfordern eine vorherige mündliche ärztliche Aufklärung. Soweit es sich um eine diagnostische genetische Reihenuntersuchung handelt, darf diese durch alle Ärztinnen und Ärzte vorgenommen werden (§7 Abs. 1, 1. Alternative GenDG). Die ärztliche Aufklärung kann durch standardisierte Aufklärungsmaterialien unterstützt werden. Diese sollen gut verständlich und barrierefrei gestaltet sein. In mit besonderer zeitlicher Dringlichkeit begründeten Ausnahmefällen (s. Beschluss des G-BA vom 16.12.2010 zur Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das GenDG [8]) kann die Aufklärung für das erweiterte Neugeborenen-Screening nach § 16 der Kinder-Richtlinie [9] auch durch Hebammen und Entbindungspfleger unter Verwendung standardisierter Aufklärungsmaterialien erfolgen, wenn ergänzend Rückfragemöglichkeiten an eine ärztliche Person angeboten und gewährleistet werden.
- b) Die umfassende Aufklärung nach § 9 GenDG schließt eine Erläuterung des Zieles der genetischen Reihenuntersuchung, der Untersuchungsmethode (z. B. Analyse von Genprodukten, molekulargenetische Analysen), des Untersuchungsablaufs, des voraussichtlichen Nutzens, der Freiwilligkeit, der möglichen Konsequenzen der Teilnahme wie der Nichtteilnahme sowie der Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses inklusive möglicher Auswirkungen auf die Familie der betroffenen Person ein. Diese können auch psychische Belastungen auf Grund auffälliger Ergebnisse und die Kenntnis der Anlageträgerschaft umfassen. Dabei sollte auf die möglichen Ergebnisse der genetischen Reihenuntersuchung, deren Häufigkeiten (angegeben in natürlichen Häufigkeiten, z. B.: von 100 untersuchten Personen mit positivem Ergebnis sind 5 tatsächlich

betroffen) und deren mögliche Folgen sowie mögliche Nebenbefunde vorbereitet werden. Die Aufklärung umfasst auch das Recht der betroffenen Person, die Einwilligung jederzeit zu widerrufen (siehe Nr. 3 e).

- c) Es ist darüber aufzuklären, dass bei auffälligen Ergebnissen der genetischen Reihenuntersuchung auf rezessiv vererbte Erkrankungen trotz unauffälliger Konfirmationsdiagnostik bei der untersuchten Person eine heterozygote Anlageträgerschaft bestehen kann. Diese kann Rückschlüsse auf die genetischen Eigenschaften z. B. der Eltern und Geschwister erlauben.
- d) Die betroffene Person muss im Rahmen der Aufklärung auch über das Ergebnis der Bewertung der genetischen Reihenuntersuchung durch die GEKO unterrichtet werden (§ 9 Abs. 2 Nr. 6 GenDG).
- e) Die Einwilligung kann auf einem standardisierten Formular erteilt und jederzeit – auch mündlich – nach den Regeln des § 8 Abs. 2 GenDG widerrufen werden.

4. Analyseverfahren

- a) Es muss ein geeignetes, standardisiertes und validiertes Analyseverfahren für die genetische Reihenuntersuchung einschließlich der Konfirmationsdiagnostik vorhanden sein. Bei einer genetischen Reihenuntersuchung ist darauf zu achten, dass die Sensitivität, insbesondere jedoch die Spezifität des eingesetzten Analyseverfahrens hoch ist, um einerseits möglichst alle Betroffenen zu finden, andererseits jedoch möglichst wenige Personen durch falsch positive Untersuchungsergebnisse unnötig zu beunruhigen und geringen Schaden zu verursachen.
- b) Es soll ein geeignetes Analyseverfahren gewählt werden, welches möglichst keine Nebenbefunde erzeugt. Sind diese unvermeidbar, ist dieser Umstand in die Abwägung einzubeziehen, ob die genetische Reihenuntersuchung medizinisch und ethisch vertretbar ist.
- c) Es ist eine eindeutige Festlegung darüber zu treffen, wann ein Untersu-

chungsergebnis als „positiv“, „negativ“ oder „unklar“ eingestuft wird. Für jede der drei Konstellationen muss vorab festgelegt sein, was genau zu dieser eindeutigen Festlegung führt, wie das Untersuchungsergebnis mitgeteilt und im Anschluss an die Mitteilung verfahren werden soll. Dies schließt auch den Umgang mit dem Ergebnis einer heterozygoten Anlageträgerschaft für rezessiv vererbte Erkrankungen ein, sofern ein solches Untersuchungsergebnis ebenfalls mit der genetischen Reihenuntersuchung erzielt wird.

5. Strukturelle Voraussetzungen

- a) Für eine genetische Reihenuntersuchung ist ein Anwendungskonzept zu entwickeln, das alle unter Abschnitt II.2. genannten Komponenten einbindet. Dabei müssen für jede dieser Komponenten klare Verantwortlichkeiten definiert sein.
- b) Um das Prinzip der Gleichheit zu gewährleisten, muss sichergestellt sein, dass allen Angehörigen der Zielpopulation unabhängig vom Versichertenstatus die genetische Untersuchung angeboten wird und auffällige Ergebnisse im Rahmen einer Konfirmationsdiagnostik abgeklärt werden können.
- c) Für nicht-einwilligungsfähige Personen gelten § 14 GenDG und die Regeln der entsprechenden Richtlinie der GEKO [6]. Unter anderem soll eine klinisch nicht-relevante heterozygote Anlageträgerschaft für eine rezessive Erkrankung, die im Rahmen einer zulässigen genetischen Reihenuntersuchung festgestellt und ausschließlich für die Familienplanung der untersuchten Person relevant wird, vor deren Einwilligungsfähigkeit nicht mitgeteilt werden.
- d) Bei der genetischen Reihenuntersuchung ist während des gesamten Ablaufs eine angemessene Informations- und Rückfragemöglichkeit bei einer dafür qualifizierten ärztlichen Person zu gewährleisten.
- e) Ebenso müssen organisatorische Rahmenbedingungen inklusive personeller und sachlicher Ressourcen be-

reitetgehalten werden, die die weitere Abklärung sicherstellen (Tracking), um das Ziel einer rechtzeitigen Behandlung, Vermeidung oder Vorbeugung der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu erreichen.

- f) Die notwendige Infrastruktur für eine genetische Reihenuntersuchung mit Informations- und Beratungsangebot, Screening-Laboratorien, medizinischer Betreuung/Intervention und Festlegung der Verantwortung für jede Komponente inklusive eines Trackingsystems (siehe Nr. 5 e) muss im Antrag im Sinne des § 16 Abs. 2 GenDG nachvollziehbar dargelegt werden.

6. Qualitätssicherung

- a) Eine genetische Reihenuntersuchung muss einer kontinuierlichen Überprüfung der Struktur- und Prozessqualität unterliegen. Soweit dies möglich ist, sollte dabei auch die Ergebnisqualität berücksichtigt werden.
 - aa) Strukturqualität meint die Voraussetzungen zur Sicherstellung, dass der gesamten Zielpopulation die Untersuchung inklusive einer dem GenDG (bzw. der GEKO-Richtlinie) entsprechenden Aufklärung angeboten sowie eine hohe Qualität der (genetischen) Analytik und der flächendeckenden Konfirmationsdiagnostik bereitgestellt wird. Es sollte unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Anforderungen eine Möglichkeit vorgesehen sein, auch erkrankte Personen zu erfassen, die im Rahmen der genetischen Reihenuntersuchung nicht identifiziert wurden (Schätzung der Häufigkeit falsch-negativer Befunde).
 - bb) Prozessqualität beschreibt die Prozessabläufe an Hand von vorgegebenen Indikatoren wie Teilnehmerate der Zielpopulation, Spezifität und Sensitivität der Analyseverfahren, positiv und negativ prädiktive Werte (PPV, NPV), Vollständigkeit der Kontroll- und Folgeuntersuchungen, Prozesszeiten und Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik.

- cc) Eine hohe Ergebnisqualität ist abhängig von einer hohen Sensitivität des Analyseverfahrens und einer guten Teilnehmerate der gesamten Zielpopulation. Sie beschreibt zugleich den Nutzen hinsichtlich der Senkung der Mortalität und Morbidität.
- b) Alle für die Überprüfung und Sicherstellung hoher Qualität relevanten Maßnahmen (z. B. Qualitätsziele, detaillierte Dokumentation) sollen vor Beginn der genetischen Reihenuntersuchung beschrieben werden.
- c) Qualitätsberichte sind regelmäßig zu erstellen und öffentlich zugänglich zu machen. Sie dienen als Grundlage für eine Optimierung der Abläufe.

7. Evaluation

- a) Nach Einführung oder erheblicher Änderung einer genetischen Reihenuntersuchung ist eine Evaluation der Wirksamkeit hinsichtlich der Morbidität und Mortalität auf Grund der betreffenden Zielkrankheit und genetischen Eigenschaft nach einem angemessenen Zeitraum vorzusehen.
- b) Weisen die Ergebnisse der Qualitätsberichte daraufhin, dass bei der Umsetzung der genetischen Reihenuntersuchung Probleme auftreten (z. B. in Subgruppen der Zielpopulation), sollte insoweit eine Evaluation erfolgen.
- c) Im Rahmen der Evaluation soll geprüft werden, ob typische Krankheitsfolgen (z. B. Todesfälle, Stoffwechselkrisen, körperliche Einschränkungen oder Behinderungen) zu einem Zeitpunkt, an dem sie ohne entsprechende Maßnahmen (Prävention oder Behandlung) oder bei späterem Behandlungsbeginn in der Regel auftreten bzw. aufgetreten wären, deutlich seltener oder in milderer Form zu beobachten sind.
- d) Die Evaluation soll die genetische Reihenuntersuchung und deren Auswirkungen auf die medizinische Versorgung und die gesundheitlichen (und gegebenenfalls sozialen und weiteren) Folgen für die Zielpopulation bewerten und beschreiben. Hierzu kann auch eine Evaluation des Untersuchungsalgorithmus notwendig sein;

denn auch mögliche negative Folgen (z. B. durch eine hohe Zahl an falsch positiven Befunden) sollten Teil des Evaluationskonzeptes sein.

- e) Für eine spätere Evaluation wichtig ist das Vorliegen eines Evaluationskonzeptes bereits vor Einführung oder erheblicher Änderung einer Reihenuntersuchung. Darin sollten die Zielkriterien für die Evaluation sowie die notwendigen Datengrundlagen und Dokumentationspflichten beschrieben werden.
- f) Die Ergebnisse dieser Evaluation sind die Grundlage, um die genetische Reihenuntersuchung ggf. zu optimieren und dabei ethische Implikationen erneut zu berücksichtigen. Unter Umständen kann es auf Grund der Ergebnisse der Evaluation aber auch angeraten sein, die genetische Reihenuntersuchung zu beenden.
- g) Die Ergebnisse dieser Evaluation sind öffentlich zugänglich zu machen.

IV. Begründung

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

Zu II. Einleitung:

- Die staatliche Fürsorgepflicht für die von einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung betroffenen Personen begründet die Empfehlung für eine genetische Reihenuntersuchung. Dies ist mit dem Begriff des öffentlichen Interesses gemeint, mit dem der Gesetzgeber die Zulässigkeit genetischer Reihenuntersuchungen begründet: *„Da bei genetischen Reihenuntersuchungen das öffentliche Interesse an der Untersuchung über das individuelle Interesse der untersuchten Personen gestellt wird und damit besondere Risiken wie die Gefahr einer Druckausübung auf Teilnahme oder einer Stigmatisierung von Personen, die die Teilnahme verweigert haben, verbunden sind, ist es geboten, eine solche Untersuchung einer vorherigen Prüfung und Bewertung zu unterwerfen.“*² Unter Umstän-

den kann also durch die Teilnahme an einer genetischen Reihenuntersuchung die Autonomie des Einzelnen tangiert werden. Deshalb ist dafür Sorge zu tragen, dass die Aufklärung sorgfältig erfolgt und die Freiwilligkeit der Teilnahme gewährleistet wird.

- Das als Tracking bezeichnete Nachverfolgen auffälliger Ergebnisse ist für das Ziel (Senkung der Mortalität und Morbidität der betroffenen Personen) und die Sicherstellung des Nutzens einer genetischen Reihenuntersuchung unerlässlich. Insbesondere auf Grund der Seltenheit einiger Zielkrankheiten und gesundheitlichen Störungen wird der Erfolg genetischer Reihenuntersuchungen in der Bevölkerung im besonderen Maße durch ein fehlendes Tracking beeinträchtigt mit der Konsequenz, dass dadurch auffällige Ergebnisse nicht rechtzeitig verifiziert werden und mitunter vermeidbare, schwere gesundheitliche Schäden für die betroffenen Personen resultieren. Besonders in Hinblick auf den sich kontinuierlich erweiternden Untersuchungsumfang der genetischen Reihenuntersuchungen bei Neugeborenen muss eine lückenlose Konfirmationsdiagnostik bei auffälligen Screeningergebnissen mit geeigneten Maßnahmen sichergestellt werden.

Zu III.3. Aufklärung:

- Bei den zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie bestehenden genetischen Reihenuntersuchungen (Erweitertes Neugeborenen-Screening und Screening auf Mukoviszidose) handelt es sich um diagnostische genetische Reihenuntersuchungen im Sinne des GenDG. Daher gelten für die Aufklärung die Qualifikationsanforderungen für diagnostische genetische Untersuchungen nach GenDG.
- Bei der Erstellung standardisierter, verständlicher und barrierefreier Aufklärungsmaterialien sollten Interessenvertreter der von der Zielkrankheit Betroffenen einbezogen werden.
- Auffällige Ergebnisse genetischer Reihenuntersuchungen auf rezessiv vererbte Erkrankungen lassen bei negativer Konfirmationsdiagnostik unter Umständen, d. h. wenn es sich um ein

² BT-Drucks. 16/10532, S. 33.

molekulargenetisches Analyseverfahren oder um einen ausgeprägten Heterozygoteneffekt bei einem biochemischen Analyseverfahren handelt, ungewollt Rückschlüsse auf eine heterozygote Anlageträgerschaft und damit auf die genetischen Eigenschaften verwandter Personen z. B. der Eltern oder Geschwister der untersuchten Person zu. Wenn Eltern die berechtigte Sorge über ihr Risiko äußern, die Erkrankung an zukünftige Kinder weiter zu vererben, kann dieser Sorge dadurch begegnet werden, dass sie auf die Möglichkeit der genetischen Untersuchung auf Anlageträgerschaft als genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken hingewiesen werden.

- Ein Hinweis darauf, dass die Kenntnis genetischer Untersuchungsergebnisse z. B. Nachteile bei Abschlüssen von Versicherungsverträgen haben kann, ist unter dem Aspekt des Verbraucherschutzes anzuraten, jedoch nicht Teil der ärztlichen Aufklärung vor genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken [5].

Zu III.4. Analyseverfahren:

- Bei der Darlegung, dass ein standardisiertes validiertes Analyseverfahren zur Verfügung steht, muss das Verfahren selbst nicht festgelegt werden. So soll eine Anpassung an neue wissenschaftliche Erkenntnisse möglich sein. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass entsprechende Analyseverfahren zur Verfügung stehen.
- Bei der Auswahl geeigneter Analyseverfahren ist darauf zu achten, dass die beiden Parameter Sensitivität und Spezifität in einem angemessenen Verhältnis stehen. Sensitivität meint den Anteil der Kranken³, die mit einer Untersuchung entdeckt werden. Sie sollte hoch sein, um möglichst wenige Kranke mit dieser Untersuchung zu übersehen. Zu vermeiden ist jedoch eine einseitige Betonung der Sensitivität zulasten der Spezifität (Anteil Gesunder unter den Testpositiven); denn

³ Träger der genetischen Eigenschaft mit Bedeutung für die (Ziel-)Erkrankung oder gesundheitliche Störung.

dies erhöht das Risiko viele falsch positive (auffällige) Testergebnisse zu generieren und damit vielen Personen in der Zielpopulation und ihren Familien Schaden zuzufügen. Dieser Schaden kann in unnötigen und belastenden Folgeuntersuchungen und mitunter hoher psychischer Belastung durch den (falsch) positiven Befund liegen.

- Eine psychologische Betreuung kann bei positiver Konfirmationsdiagnostik notwendig sein. Sie kann derzeit in den meisten Behandlungszentren, in denen die Abklärung der positiven Befunde des Neugeborenen-Screenings erfolgt, angeboten werden.

Zu III.5. Strukturelle Voraussetzungen:

- Vor der Einführung einer genetischen Reihenuntersuchung muss ein Anwendungskonzept vorgelegt werden, in dem alle genannten Komponenten darzulegen sind. Für jede dieser Komponenten soll die Verantwortlichkeit für die Durchführung (ggf. inkl. angestrebter Qualitätskriterien wie z. B. Teilnehmerate, analytische Qualitätskriterien) festgelegt werden. Liegen einzelne Komponenten außerhalb des Regelungsrahmens der die Stellungnahme der GEKO anfordern Stelle, so muss dennoch dargelegt werden, dass diese Komponenten erfüllt werden können. Dazu gehört beispielsweise, dass flächendeckend ausreichende Ressourcen zur Konfirmationsdiagnostik, Behandlung und soweit nötig psychologischen Betreuung oder genetischen Beratung zur Verfügung stehen.

Zu III.7. Evaluation:

- Im Rahmen der Evaluation sollte geklärt werden, ob das Ziel der genetischen Reihenuntersuchung, nämlich die Reduktion oder Vermeidung von krankheitsbedingter Mortalität und Morbidität, erreicht wird. Das Ziel ist erreicht, wenn möglichst alle betroffenen Personen untersucht worden sind und innerhalb eines bestimmten Zeitfensters eine adäquate präventive oder therapeutische Maßnahme erhalten haben. Gründe für die Nichterreicherung des Ziels können z. B. sein:

geringere Teilnehmerate als geplant, zu niedrige Sensitivität, fehlende Konfirmationsdiagnostik bei positivem Befund oder nicht ausreichende Kompetenz bei der Durchführung der Konfirmationsdiagnostik. Eine fehlende Zielerreichung kann auch nur bestimmte Subgruppen betreffen (z. B. Frühgeborene beim Neugeborenen-Screening).

- Im Rahmen der Evaluation sollte überprüft werden, ob in der Regel nicht mehrheitlich Personen mit milden Krankheitsverläufen ohne Behandlungsbedarf diagnostiziert werden.
- Die Evaluation kann auch regional begrenzt oder an Hand einer Stichprobe erfolgen, wenn auf Grund der Qualitätsberichte davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse auf die anderen Regionen übertragbar sind. Eine *breite* Evaluation auf Populationsbasis wird empfohlen. Eine Erfassung von falsch negativen Befunden sollte vorgesehen werden (z. B. über ein Krankheitsregister oder eine Rückmeldung von den behandelnden ärztlichen Personen). Die Verallgemeinerung allein auf Basis der Ergebnisse aus *einer* Universitätsklinik kann zu Fehleinschätzungen führen.
- Qualitätsberichte sollen kontinuierlich erstellt werden. Ihre Publikation dient auch dazu, der GEKO zu ermöglichen, ihre Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG zu überprüfen.

Inkrafttreten

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

Literatur

1. WHO Regional Office for Europe (2019) Medical screening: key concepts for policy-makers. Division of Noncommunicable Diseases and Promoting Health through the Life-course (copy is available by request from WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, E-Mail: negrul@who.int)
2. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria

-
- over the past 40 years. Bull World Health Organ 86(4):317–319
3. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I (2011) Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. Public Health Genomics 14(1):9–16
 4. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L (2018) Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ (Ottawa) 190(14):E422–E429
 5. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) 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. – in der Fassung vom 28.04.2017. Bundesgesundheitsbl 60(8):923–927
 6. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. – in der Fassung vom 26.07.2011. Bundesgesundheitsbl 54(11):1257–1261
 7. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut. Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO). http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html. Zugegriffen: 19. Juni 2020
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG). BAnz 2011(40):1013–1012
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahr („Kinder-Richtlinien“). – zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (in Kraft getreten am 25. März 2020). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL_2020-05-14_ik-2020-03-25.pdf. Zugegriffen: 19. Juni 2020