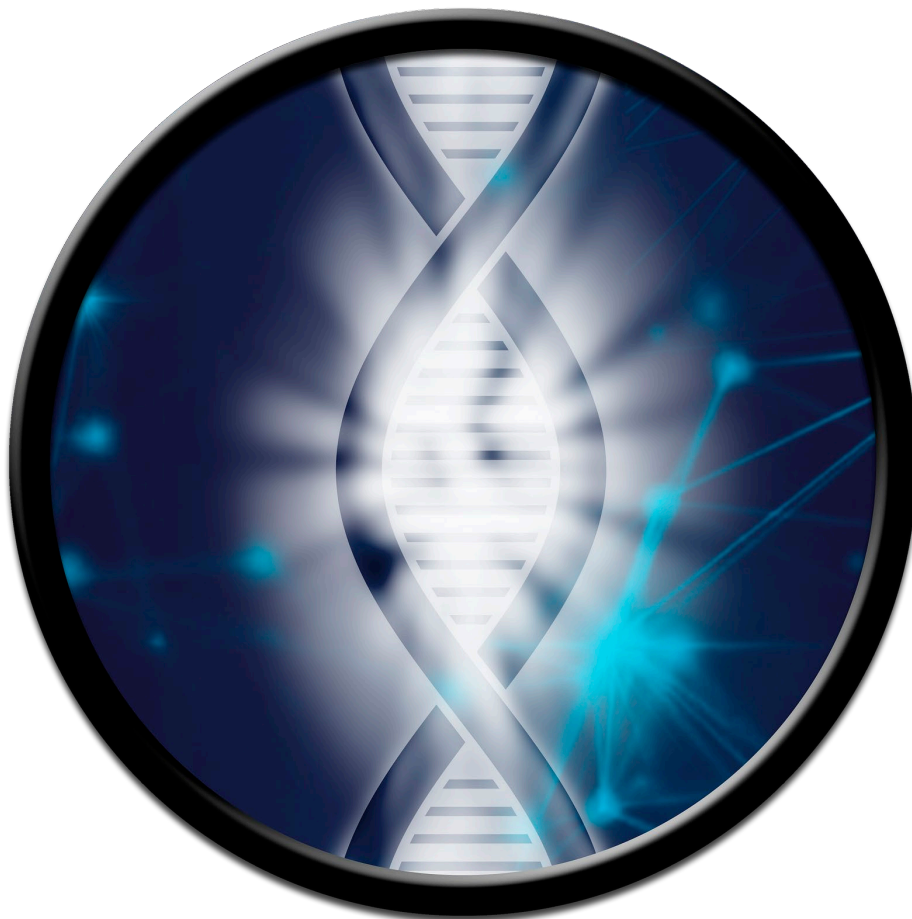




Vierter Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission





Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

**Vierter Bericht gemäß § 23 Abs. 4
Gendiagnostikgesetz (GenDG)
für den Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2021**

Dieser Tätigkeitsbericht wurde auf der 56. ordentlichen Sitzung der GEKO am 24. Juni 2022 abgestimmt.

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

Vorsitzender der GEKO im Berichtszeitraum:

Prof. Dr. Henning Rosenau

Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Universitätsplatz 6, 06108 Halle an der Saale

Telefon: +49/345/55-23110 Telefax: +49/345/55-27129

E-Mail: henning.rosenau@jura.uni-halle.de

Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Leitung: PD Dr. Holger Tönnies

Robert Koch-Institut

Nordufer 20, 13353 Berlin

Telefon: +49/30/18754-2828 Telefax: +49/30/1810754-2829

E-Mail: gendiagnostik@rki.de

Internet: www.rki.de/geko

Titelbild: TheDigitalArtist / pixabay.com

August 2022

INHALT

I. TÄTIGKEITSBERICHT	3
1. EINLEITUNG.....	3
2. MITGLIEDER UND STELLVERTRETENDE MITGLIEDER.....	4
3. PLENARSITZUNGEN UND STÄNDIGE GÄSTE	6
4. GESCHÄFTSORDNUNG	6
5. ARBEITSGRUPPEN	6
6. RICHTLINIEN.....	9
7. MITTEILUNGEN	11
8. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 16 ABS. 2 GENDG.....	11
9. STELLUNGNAHMEN GEMÄß § 23 ABS. 5 GENDG.....	12
10. BETEILIGUNG AN ANDEREN VERFAHREN	12
10.1. <i>Stellungnahme der GEKO zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“</i>	12
10.2. <i>Stellungnahme der GEKO zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Aufnahme einer Versicherteninformation zur Durchführung der Nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT-Trisomie 13,18,21) für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken“</i>	13
10.3. <i>Auffassung der GEKO in Bezug auf § 16 Abs. 2 GenDG: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)</i>	14
II. UMSETZUNG DES GESETZLICHEN AUFTRAGES UND VORFRAGEN IM RAHMEN DER RICHTLINIENERSTELLUNG ODER -REVISION	15
1. REVISION DER RICHTLINIE DER GENDIAGNOSTIK-KOMMISSION (GEKO) FÜR DIE ANFORDERUNGEN AN DIE DURCHFÜHRUNG GENETISCHER REIHENUNTERSUCHUNGEN.....	15
2. REVISION 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.....	20
3. AKTUALISIERUNG DER MITTEILUNG ZU DIAGNOSTISCHEN GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN ARBEITSMEDIZINISCHER VORSORGEUNTERSUCHUNGEN GEMÄß § 20 ABS. 3 GENDG	26
4. MITTEILUNG ZUR VERWENDUNG DER BEGRIFFE RISIKO UND WAHRSCHEINLICHKEIT IM KONTEXT GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN.....	27
5. STELLUNGNAHMEN ZUM SCREENING AUF SICHELZELLKRANKHEIT (SCD) UND AUF 5Q-ASSOZIIERTE SPINALE MUSKELATROPHIE (SMA) BEI NEUGEBORENEN.....	27
5.1. <i>Stellungnahme zum Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen</i>	28
5.2. <i>Stellungnahme zum Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Neugeborenen</i>	29
6. UMSETZUNG GELTENDER GEKO-RICHTLINIEN.....	30
6.1. <i>Herausforderungen bei der Umsetzung des GenDG im Hinblick auf das Neugeborenen-Screening als genetische Reihenuntersuchung</i>	30
6.1.1. Individuell indizierte genetische Untersuchung	30
6.1.2. Genetische Reihenuntersuchung.....	31
6.1.3. Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine, metabolische, immunologische, neuromuskuläre und hämatologische Erkrankungen (ENS) sowie Mukoviszidose.....	31
6.2. <i>Aspekte der Aufklärung und genetischen Beratung beim nicht-invasiven Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (NIPT-RhD)</i>	34

7. ANWENDUNG UND UMSETZUNG DES GENDG	37
7.1. <i>Anwendung des GenDG auf Forschungsvorhaben (§ 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG)</i>	37
7.1.1. <i>Geltung des GenDG im Rahmen der Krankenversorgung</i>	37
7.1.2. <i>Problemlage</i>	37
7.1.3. <i>Maßgeblichkeit des verfolgten Zwecks</i>	38
7.1.4. <i>Umgang mit Zweckänderungen</i>	40
7.1.4.1. <i>Von der Forschung zur Krankenversorgung</i>	40
7.1.4.2. <i>Versicherungs- und Arbeitsrecht</i>	41
7.2. <i>Anwendungsbereich des GenDG: Ultraschalldiagnostik nach den Mutterschafts-Richtlinien (§ 3 Nr. 1 und Nr. 2 GenDG)</i>	42
7.3. <i>Problemstellung genetische Untersuchung bei demenzerkrankten nicht-einwilligungsfähigen Personen (§14 GenDG).....</i>	43
7.3.1. <i>Beurteilung der Nicht-Einwilligungsfähigkeit der Indexperson</i>	44
7.3.2. <i>Prüfung des Eigennutzens der Indexperson</i>	45
III. BEWERTUNG DER ENTWICKLUNGEN IN DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK	
 (§ 23 ABS. 4 GENDG)	47
1. NEXT-GENERATION SEQUENZIERUNG	47
1.1. <i>Herausforderung der Befundung von Gen-Varianten unklarer klinischer Bedeutung (VUS) in der humangenetischen genetischen Diagnostik</i>	47
1.2. <i>Umgang mit klinisch relevanten Zufallsbefunden</i>	50
1.3. <i>Mitteilung von Ergebnissen genetischer Analysen außerhalb des Untersuchungszwecks (sog. Zufallsbefunde)</i>	52
1.4. <i>Klinische Relevanz polygener Risikoscores (PRS)</i>	53
1.5. <i>Genomsequenzierung für das Screening erblicher Erkrankungen bei Neugeborenen</i>	55
1.5.1. <i>Kann die Genomsequenzierung das „Standard“-Neugeborenen-Screening ersetzen?</i>	57
1.5.2. <i>Kann die Genomsequenzierung das „Standard“-Neugeborenen-Screening ergänzen?.....</i>	58
1.5.3. <i>Welche Akzeptanz ist seitens der Eltern zu erwarten?</i>	59
2. ANWENDUNG DER ZELLFREIEN DNA-ANALYSE FÜR WEITERE GENETISCHE UND NICHT-GENETISCHE AUFFÄLLIGKEITEN IM RAHMEN VORGEBURTLICHER GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN	61
2.1. <i>Blutgruppenmerkmale, insbesondere der fetale Rhesus-D-Status</i>	62
2.2. <i>Präeklampsie</i>	63
2.3. <i>Wachstumsretardierung und Frühgeburt</i>	63
2.4. <i>Maternale Malignome</i>	63
3. ÜBERLEGUNGEN ZUM KONZEPT EINER GRUPPENAUFKLÄRUNG UND GRUPPENBERATUNG VOR GENETISCHER DIAGNOSTIK BEI NIEDRIGRISIKOKONSTELLATIONEN.....	64
3.1. <i>Welche Konzepte einer ärztlichen Gruppenaufklärung und Gruppenberatung wären denkbar?</i>	65
3.2. <i>Vorteile der Gruppenaufklärung und Gruppenberatung</i>	65
4. IVDR – UMSETZUNGSMÖGLICHKEITEN UND BEDEUTUNG FÜR SELTENE UND ONKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN	66
5. NEUE REGELUNGEN IM BUNDESGESETZ ZU GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN BEIM MENSCHEN (GUMG) IN DER SCHWEIZ.....	69
5.1. <i>Erweiterung des Geltungsbereiches</i>	70
5.2. <i>Öffnung des Arztvorbehaltes in bestimmten Bereichen.....</i>	71
5.3. <i>Akkreditierungspflicht.....</i>	72
5.4. <i>Genetische Analysen im Ausland</i>	73
5.5. <i>Mitteilungspflicht von Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen an Versicherungen</i>	73
5.6. <i>Umgang mit Überschussinformationen.....</i>	73
5.7. <i>Vernichtungspflicht.....</i>	74
APPENDIX A DANK	75
APPENDIX B GLOSSAR.....	76
LITERATUR.....	80

I. Tätigkeitsbericht

1. Einleitung

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) wurde vom Bundesministerium für Gesundheit erstmals im November 2009 auf Basis des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) vom 31. Juli 2009 (Bundesministerium für Gesundheit 2009) berufen. Die Berufung der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der GEKO erfolgt jeweils für die Dauer von drei Jahren.

Die GEKO ist ein interdisziplinär zusammengesetztes, unabhängiges Gremium von 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht und 3 Vertreterinnen oder Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Sie erstellt unter anderem in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik Richtlinien zu bestimmten Gesetzesnormen. Der gesetzliche Richtlinienauftrag, der in § 23 Abs. 2 GenDG im Einzelnen dargelegt ist, betrifft insbesondere die Beurteilung genetischer Eigenschaften in verschiedenen medizinischen Zusammenhängen, die Anforderungen an die Qualifikation für bestimmte nach dem Gesetz erforderliche Tätigkeiten von ärztlichen und sachverständigen Personen, die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung und genetischen Beratung sowie an die Durchführung genetischer Analysen genetischer Proben, der vorgeburtlichen Risikoabklärung und genetischer Reihenuntersuchungen.

Die GEKO hat ihren Sitz beim Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin und wird durch ihre Geschäftsstelle sowie juristische Vertretung des RKI unterstützt. Die Kommission hat im Rahmen der Webpräsenz des RKI einen eigenen Internetauftritt (www.rki.de/geko). Über die Homepage sind die Geschäftsordnung, alle gültigen Richtlinien, Stellungnahmen und Mitteilungen der GEKO abrufbar.

Ihrem gesetzlichen Auftrag gemäß § 23 Abs. 4 GenDG¹ folgend bewertet die GEKO im Abstand von 3 Jahren seit 2012 regelmäßig die Entwicklung in der genetischen Diagnostik. Alle Berichte werden auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

¹ „Die Gendiagnostik-Kommission bewertet in einem Tätigkeitsbericht die Entwicklung in der genetischen Diagnostik. Der Bericht ist im Abstand von drei Jahren, erstmals zum Ablauf des Jahres 2012 zu erstellen und durch das Robert Koch-Institut zu veröffentlichen“ (§ 23 Abs. 4 GenDG).

2. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder

Die Zusammensetzung der GEKO folgt dem Leitbild eines pluralistisch besetzten Expertengremiums. Nachfolgend sind alle im Berichtszeitraum berufenen Mitglieder (linke Spalte) und stellvertretenden Mitglieder (rechte Spalte) der GEKO gelistet.

MEDIZIN UND BIOLOGIE

Humangenetik

Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach²
Prof. Dr. Ute Felbor
Prof. Dr. Thomas Eggermann
Prof. Dr. Konstantin Miller

Prof. Dr. Stefan Aretz
Prof. Dr. Christian Netzer
Dr. Simone Heidemann
Prof. Dr. Eva Klopocki

Biostatistik

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Prof. Dr. Konstantin Strauch

Labormedizin

Prof. Dr. Astrid Petersmann
Prof. Dr. Mariam Klouche

Prof. Dr. Karl Lackner
Prof. Dr. Parviz Ahmad-Nejad

Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. Karl Oliver Kagan
Prof. Dr. Rita Schmutzler

Prof. Dr. Kurt Hecher
Prof. Dr. Kerstin E. M. Rhiem

Pädiatrie

Prof. Dr. Heymut Omran

Dr. Uta Nennstiel MPH

Pharmakologie und Innere Medizin

Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi (bis 27.11.2019)
Prof. Dr. Julia Stingl (ab 28.11.2019)

Prof. Dr. Julia Mayerle (bis 27.11.2019)
Prof. Dr. Jonas Rosendahl (ab 28.11.2019)

Pathologie

Prof. Dr. Irene Esposito

Prof. Dr. Claudia Wickenhauser

Rechtsmedizin

Prof. Dr. Rüdiger Lessig

Prof. Dr. Peter Bugert

RECHT UND ETHIK

Prof. Dr. Henning Rosenau³
PD Dr. Dagmar Schmitz

Prof. Dr. Regine Cramer
PD Dr. Andreas Vieth

PATIENTEN- UND VERBRAUCHERORGANISATIONEN SOWIE SELBSTHILFEORGANISATIONEN BEHINDERTER MENSCHEN

Dr. Katrin Grüber
Christian Judith
Prof. Dr. Raimund Geene

Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust
Prof. Dr. Regine Kollek
Dr. Wolfgang Wodarg

² Stellvertretende Vorsitzende

³ Vorsitzender

Weitere Informationen zu den Mitgliedern sind auf der Homepage der GEKO zu finden.



1. Sitzungstag im Januar 2019 mit neuen und wieder berufenen Mitgliedern

Von links nach rechts: Andreas Vieth, Kerstin E. M. Rhiem, Ingolf Cascorbi, Irene Esposito, Parviz Ahmad-Nejad, Mariam Klouche, Henning Rosenau, Claudia Wickenhauser, Dagmar Schmitz, Simone Heidemann, Matthias Nauck (ständiger Gast), Konstantin Strauch, Karl Oliver Kagan, Konstantin Miller, Christian Netzer, Uta Nennstiel, Raimund Geene, Stefan Aretz, Katrin Grüber, Markus Nöthen (ständiger Gast), Astrid Petersmann, Regine Cramer, Eva Klopocki, Rüdiger Lessig, Thomas Eggermann, Peter Bugert

3. Plenarsitzungen und ständige Gäste

Zur Wahrung ihrer Aufgaben tritt die Kommission in der Regel viermal im Jahr zusammen. Die Sitzungen sind nicht öffentlich, um die offene Diskussion und Vertraulichkeit zu gewährleisten und die Unabhängigkeit der GEKO zu stärken. Über jede Sitzung wird ein Protokoll erstellt. Dieses wird in der folgenden Sitzung von den Kommissionsmitgliedern abgestimmt. Im Berichtszeitraum von Januar 2019 bis Dezember 2021 hielt die Kommission 13 Plenarsitzungen ab. Im Rahmen ihrer konstituierenden Sitzung im Januar 2019 wurde Prof. Dr. Henning Rosenau zum Vorsitzenden und Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach zu seiner Stellvertreterin gewählt.

An den Sitzungen der GEKO nehmen regelmäßig auch Vertreterinnen oder Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit sowie weitere Vertreter von Bundes- und Landesbehörden mit beratender Stimme teil. Die Länderministerien, in deren Aufgabenbereich die Umsetzung bzw. der Vollzug des GenDG fällt, haben als ihre Vertreterinnen Eva-Maria Weppler-Rommelfanger aus Thüringen und Antonia Brüning aus Brandenburg (von Juni 2020 bis Juli 2021 vertreten durch Ralf Misera aus Brandenburg) entsandt.

Als ständige Gäste nehmen auch Vertreterinnen oder Vertreter der Bundesärztekammer und des Gemeinsamen Bundesausschusses an den Sitzungen der GEKO teil. Die Bundesärztekammer hat Prof. Dr. Markus Nöthen und Prof. Dr. Matthias Nauck delegiert.

4. Geschäftsordnung

Die Kommission hat sich zu Beginn ihrer Tätigkeit eine Geschäftsordnung gegeben. In der Geschäftsordnung sind Regeln zum Schutz vor Interessenkonflikten und zur Vermeidung des Anscheins von Befangenheit enthalten. Diese enthalten auch eine Pflicht zur Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten im Vorfeld der Beratungen (§ 7 Geschäftsordnung der GEKO). Die Geschäftsordnung ist in ihrer jeweils aktuellen, gültigen Form auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

Alle Mitglieder müssen in einem Selbsterklärungsbogen über ihre möglichen Interessenkonflikte bei der Ausübung ihrer Tätigkeit als Mitglied der GEKO Auskunft geben und gegebenenfalls aus der aktiven Mitarbeit und Abstimmung zurücktreten bzw. sich vertreten lassen.

5. Arbeitsgruppen

Die Arbeitsgruppen der GEKO sind den Vorgaben des § 23 Abs. 2 GenDG folgend den einzelnen Richtlinienaufträgen zugeordnet. Aufgabe der Arbeitsgruppen ist es, Richtlinien- bzw. Stellungnahmen-Entwürfe für die Beratung im Plenum vorzubereiten, die Aktualität bestehender Richtlinien und Stellungnahmen zu prüfen und gegebenenfalls Neufassungen

vorzuschlagen. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 GenDG zu genetischen Reihenuntersuchungen werden in der Arbeitsgruppe, die für die Richtlinie zu genetischen Reihenuntersuchungen nach § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG zuständig ist, vorbereitet. Im Berichtszeitraum haben mehrere Arbeitsgruppen der GEKO insgesamt 25-mal getagt. Aus ihrer Tätigkeit sind zwei überarbeitete Richtlinien, eine Mitteilung, zwei Stellungnahmen nach § 16 Abs. 2 GenDG und zwei Stellungnahmen zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien mit Bezug nur Nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung der Trisomien 13, 18, 21 hervorgegangen (siehe auch Kap. I.6, I.7, I.8, I.10.1 und I.10.2). Mit der Revision weiterer Richtlinien wurde im Berichtszeitraum begonnen.

Arbeitsgruppen der GEKO und deren Tätigkeit im Berichtszeitraum

Thema AG-Sprecherin / AG-Sprecher	Auftrag der AG gemäß GenDG	Tätigkeit im Berichtszeitraum
Genetische Beratung <i>Prof. Dr. Gabriele Gillesen-Kaesbach</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 2a und 3	Revision der Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung begonnen
Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken <i>Prof. Dr. Mariam Klouche</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 4	Revision der Richtlinie für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken begonnen
Aufklärung medizinische Zwecke <i>Prof. Dr. Regine Cramer</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 3	Revision der Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken begonnen
Vorgeburtliche genetische Untersuchung <i>Prof. Dr. Karl Oliver Kagan</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 5 und § 23 Abs. 2 Nr. 1d, § 15 Abs. 1 Satz 1	Stellungnahmen zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methodenbewertung zum NIPT auf Trisomie 13, 18, 21 ▪ Aufnahme einer Versicherteninformation zum NIPT auf Trisomie 13, 18, 21 Formale Prüfung des Antrags des G-BA in Bezug auf § 16 Abs. 2 GenDG: NIPT zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors

Thema AG-Sprecherin / AG- Sprecher	Auftrag der AG gemäß GenDG	Tätigkeit im Berichtszeitraum
Medizinische Bedeutung genetischer Eigenschaften <i>Prof. Dr. Rita Schmutzler</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1a	Revision der Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln, veröffentlicht und in Kraft getreten am 25.05.2021, ersetzt die Fassung vom 17.07.2012 11. Mitteilung zur Verwendung der Begriffe Risiko und Wahrscheinlichkeit im Kontext genetischer Untersuchungen, veröffentlicht am 22.07.2021
Bedeutung pharmakogenetischer Eigenschaften <i>Prof. Dr. Julia Stingl</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1b	Revision der Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung begonnen
Genetische Untersuchungen bei nicht- einwilligungsfähigen Personen <i>Prof. Dr. Henning Rosenau</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 1c, § 14	Prüfung des Revisionsbedarfs der Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nicht- einwilligungsfähigen Personen und Beratung von Querschnittsthemen zur AG Genetische Reihenuntersuchungen
Genetische Reihenuntersuchungen <i>Dr. Uta Nennstiel</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 6	Revision der Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen, veröffentlicht und in Kraft getreten am 16.07.2020, ersetzt die Fassung vom 16.11.2012 Zwei Stellungnahmen zu den neuen Zielerkrankungen Sichelzellerkrankheit (SCD) und 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) des Erweiterten Neugeborenen- Screenings, veröffentlicht am 29.01.2021

Weitere ständige Arbeitsgruppe mit Richtlinienbezug

Thema AG-Sprecherin / AG-Sprecher	Auftrag der AG gemäß GenDG	Titel der Richtlinie
Abstammungsbegutachtung <i>Prof. Dr. Rüdiger Lessig</i>	§ 23 Abs. 2 Nr. 3 und	Richtlinie zu den Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zur Klärung der Abstammung, in Kraft getreten am 11.07.2011
	§ 23 Abs. 2 Nr. 2b und Nr. 4	Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Analysen zur Klärung der Abstammung und an die Qualifikation von ärztlichen und nichtärztlichen Sachverständigen, in Kraft getreten am 26.07.2012

6. Richtlinien

Die Richtlinien der GEKO beruhen auf dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik. Sie verfolgen insbesondere das Ziel, die Anforderungen und Implikationen, die sich aus den bereits recht konkreten und ihrerseits ethisch basierten gesetzlichen Vorgaben ergeben, in einer für die medizinische Praxis nützlichen Weise zu erklären, gegebenenfalls zu konkretisieren und, wo möglich, an Fallbeispielen anschaulich zu erläutern.

Die Richtlinien-Entwürfe sind das Ergebnis eines ausgiebigen interdisziplinären, auf möglichst breiten Konsens zielenden internen Dialogs, der die Kenntnisse und Erfahrungen von wissenschaftlich-akademisch Tätigen, ärztlichen Personen und Vertretern der in der Kommission vertretenen Interessengruppen einbezieht. Sie integrieren Erfahrungswissen, das auf dem aktuellen und anerkannten Stand des Wissens zu genetischen Untersuchungen fußt und zielen gleichermaßen auf qualitativ gute und angemessene Lösungen für die medizinischen Fragestellungen wie auf eine gelingende Kommunikation und sensiblen Umgang mit Patientinnen und Patienten⁴.

⁴ Im Interesse einer besseren Lesbarkeit steht in diesem Tätigkeitsbericht – ebenso wie in den Mitteilungen und Richtlinien der GEKO – der Begriff „Patient“ oder „Patientin“ oft synonym für die tatsächlichen oder potentiellen Inanspruchnehmerinnen und Inanspruchnehmer einer genetischen Untersuchung im Sinne des GenDG.

Es ist der Gendiagnostik-Kommission daran gelegen, die allgemeine Einschätzung wie auch spezifische Aspekte oder Verbesserungsvorschläge einzelner betroffener Fachkreise, Verbände und Organisationen zur Interessenvertretung von Patientinnen und Patienten, Menschen mit Behinderungen, Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie öffentlicher Institutionen zu erfahren, um diese bei der weiteren Beratung vor Beschlussfassung über die Endfassung einer Richtlinie berücksichtigen zu können. Ergänzend zu den in die mindestens vierwöchige öffentliche Anhörung einbezogenen wissenschaftlichen Institutionen und Fachkreise haben regelmäßig auch Bundesministerien und Landesbehörden vor endgültiger Beschlussfassung Gelegenheit zu Stellungnahmen.

Alle eingehenden Stellungnahmen werden umfassend gewürdigt. Hinweise, Fragen und konkrete Änderungsvorschläge werden gesichtet, in den Arbeitsgruppen diskutiert und geprüft. Sie werden in die weitere Diskussion von der GEKO einbezogen und bei der Erstellung der endgültigen Richtlinien berücksichtigt, soweit dies möglich, sinnvoll und mehrheitsfähig ist. Dabei ist zu bedenken, dass – ungeachtet der Legitimität auch weitergehender Wünsche – grundsätzlich nur solche Erwartungen berücksichtigungsfähig sind, die ihrem Charakter nach durch Richtlinien umsetzbar und mit dem gesetzlichen Auftrag vereinbar sind, den das GenDG für die GEKO und ihre Richtlinien vorsieht.

Richtlinien geben den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik wieder und konkretisieren die Regelungen des GenDG, sollen aber aus Sicht der GEKO zugleich vorhandene gesetzliche Beurteilungsräume erhalten, soweit dies für angemessene Lösungen unterschiedlicher Konstellationen nötig ist. Richtlinien können deshalb in der Regel keine abschließende Aufzählung von Einzelfällen im Sinne von detaillierten "Ausführungsbestimmungen" darstellen. Sie sollen eine Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben bahnen und erleichtern, den Anliegen des GenDG angemessen Rechnung zu tragen, können aber letztlich eine Entscheidung entsprechend den Umständen des jeweiligen Einzelfalles in ärztlicher Verantwortung nicht ersetzen.

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

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

- 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, veröffentlicht und in Kraft getreten am 25.05.2021, ersetzt die Fassung vom 17.07.2012,

- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG, veröffentlicht und in Kraft getreten am 16.07.2020, ersetzt die Fassung vom 16.11.2012.

7. Mitteilungen

Die GEKO veröffentlicht Mitteilungen zu spezifischen Themen, die von zentraler Bedeutung für die Richtlinien oder von besonderem Interesse für die Fachöffentlichkeit sind. Da die vorbereitenden Beratungen zur Erstellung der Richtlinien grundsätzlich vertraulich sind, dienen die Mitteilungen zum einen dazu, Einschätzungen der GEKO vorab an die Öffentlichkeit zu bringen. Zum anderen nutzt die GEKO die Form der Mitteilung, um Hinweise zur Auslegung oder Umsetzung ihrer Richtlinien zu geben. Alle Mitteilungen sind auf der Homepage der GEKO veröffentlicht.

Die GEKO hat im Berichtszeitraum folgende Mitteilungen auf der Homepage des RKI aktualisiert bzw. erstmals veröffentlicht:

- 7. Mitteilung zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG, aktualisiert am 16.04.2021,
- 11. Mitteilung zur Verwendung der Begriffe Risiko und Wahrscheinlichkeit im Kontext genetischer Untersuchungen, veröffentlicht am 22.07.2021.

8. Stellungnahmen gemäß § 16 Abs. 2 GenDG

Die GEKO hat den gesetzlichen Auftrag, zu jeder genetischen Reihenuntersuchung, die in Deutschland begonnen wird, im Vorfeld eine Stellungnahme abzugeben, in der sie anhand der ihr vorgelegten Unterlagen prüft und bewertet, *„ob die Voraussetzungen nach § 16 Abs. 1 GenDG vorliegen, das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“* (§ 16 Abs. 2 GenDG).

Dieser Auftrag gilt ausschließlich für genetische Reihenuntersuchungen, die nach Inkrafttreten des GenDG am 01.02.2010 eingeführt, d. h. die erst danach begonnen wurden (Deutscher Bundestag 2008).

Personen, die an einer genetischen Reihenuntersuchung teilnehmen wollen, müssen im Rahmen der Aufklärung über das Ergebnis der Bewertung der GEKO unterrichtet werden (§ 9 Abs. 2 Nr. 6 GenDG).

Im Berichtszeitraum hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Stellungnahme zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Sichelzellerkrankheit (SCD) und eine

weitere Stellungnahme zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) beantragt (siehe Kap. II.5).

Da erst nach Berücksichtigung der vom G-BA einzuholenden Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a SGB V und § 92 Abs. 7d S. 1 SGB V und Beschlussfassung des G-BA das endgültige Anwendungskonzept vorliegt, kann die GEKO auch erst danach ihren Prüf- und Bewertungsauftrag abschließend erfüllen.

9. Stellungnahmen gemäß § 23 Abs. 5 GenDG

Es wurden im Berichtszeitraum keine gutachtlichen Stellungnahmen der GEKO gemäß § 23 Abs. 5 GenDG zu Einzelfragen der Auslegung und Anwendung ihrer Richtlinien angefordert.

10. Beteiligung an anderen Verfahren

10.1. Stellungnahme der GEKO zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mu-RL“

Die GEKO erhielt im Rahmen des vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 22.03.2019 eingeleiteten Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) in Bezug auf die Inanspruchnahme der nicht-invasiven vorgeburtlichen Untersuchung auf die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 13, 18 oder 21 des Kindes zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gemäß 1. Kapitel § 8 Abs. 2 Satz 1 lit. a) VerfO des G-BA. In dieser Stellungnahme brachte sie zum Ausdruck, dass es sich bei dem nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 nicht um eine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt, sondern vielmehr um eine individuell indizierte vorgeburtliche diagnostische genetische Untersuchung im Sinne des § 3 Nr. 1a i.V.m. § 3 Nr. 7a GenDG, auf die die Regelungen des GenDG sowie die Richtlinien der GEKO vollumfänglich anzuwenden sind. Die GEKO regte mit Verweis auf die besondere Bedeutung der Aufklärung und genetischen Beratung bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen an, den Sachbezug zum GenDG in den vorgesehenen Änderungen der Mu-RL klar darzustellen. Auch ein Angebot, im Rahmen der genetischen Beratung im Einvernehmen mit der Schwangeren den Kontakt zu Eltern von Menschen mit Trisomien und anderen Selbsthilfeorganisationen herzustellen, wurde von der GEKO unterstützt. Darüber hinaus sprach sie sich dafür aus, Festlegungen für eine kontinuierliche Qualitätssicherung des NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 in den Mu-RL zu treffen.

Insbesondere dem Wunsch der GEKO nach dem klaren Sachbezug zum GenDG und den Richtlinien der GEKO wurde dahingehend entsprochen, dass die genetische Beratung und die zugehörige Qualifikationsanforderung an die ärztliche Person mit Verweis auf das GenDG und die Richtlinie der GEKO in die Beschlussfassung des G-BA aufgenommen wurden. Auch wurden, wie vorgeschlagen, Eckpunkte zu den Qualitätsanforderungen an NIPT-Verfahren festgelegt. Andere Hinweise der GEKO wurden in den Änderungen der Mu-RL nur zum Teil oder nicht berücksichtigt. Die Stellungnahme der GEKO sowie deren Würdigung wurden vom G-BA veröffentlicht.⁵

Der Beschluss des G-BA, den NIPT auf Trisomien 13, 18 und 21 in begründeten Einzelfällen als Kassenleistung einzuführen, wurde im September 2019 gefasst.

10.2. Stellungnahme der GEKO zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Aufnahme einer Versicherteninformation zur Durchführung der Nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT-Trisomie 13,18,21) für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken“

Die GEKO erhielt im Rahmen des am 22.04.2021 eingeleiteten Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) die Gelegenheit, gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 lit. a) VerFO des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Entwurf einer, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellten Informationsbroschüre für Schwangere Stellung zu nehmen. Grund für die Änderung der Mu-RL war der allgemeine Konsens, eine Versicherteninformation über den nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) auf Trisomien 13, 18 und 21 als verpflichtenden Bestandteil der ärztlichen Aufklärung und genetischen Beratung aufzunehmen.

Die GEKO hat sich zu allen Einzelfragen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens geäußert und vertreten durch ihr Mitglied, Prof. Dr. Oliver Kagan am 24.06.2021 an der mündlichen Anhörung teilgenommen. Der G-BA würdigte die Hinweise der GEKO als wesentlich, insbesondere wurde die genetische Beratung in der Versicherteninformation auch so benannt und nicht nur als „ärztliche“ Beratung verkürzt dargestellt. Auf das, über die Bestimmung der drei Trisomien hinausgehende, zusätzliche Angebot der Geschlechtsbestimmung beim Fetus wurde in der Versicherteninformation verzichtet; denn die vorgeburtliche genetische Untersuchung der Geschlechtschromosomen des Kindes darf nur dann vorgenommen werden, wenn sie medizinisch indiziert ist oder im Rahmen einer medizinisch indizierten

⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation, S. 420-423, S. 521 ff: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6009/2019-09-19_Mu-RL_NIPT_Anlage-ZD.pdf, zugegriffen am 17.06.2022

Untersuchung unvermeidbar ist (§ 15 Abs. 1 GenDG). Einen Nachteil des vom G-BA durchgeführten Stellungnahmeverfahrens sah die GEKO darin, dass die Stellungnahmen zum Entwurf erst nach abgeschlossener Nutzerinnentestung durch das IQWiG vom G-BA eingeholt wurden und daher begründete Änderungsvorschläge mit dem Verweis auf die bereits stattgefundenene qualitative Evaluation abgelehnt wurden. Die schriftliche Stellungnahme der GEKO, ihre Würdigung sowie der Inhalt der mündlichen Anhörung wurden vom G-BA veröffentlicht.⁶

10.3. Auffassung der GEKO in Bezug auf § 16 Abs. 2 GenDG: Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)

Die GEKO wurde am 28.04.2020 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gebeten, eine Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL abzugeben. Nach Auffassung der GEKO handelt es sich bei dieser Untersuchung um keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des § 16 GenDG.

Die nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors ist eine diagnostische genetische Untersuchung nach dem GenDG. Da die Auswahl der zu Untersuchenden aber aufgrund medizinischer Vorbefunde, hier der vorherigen Rhesusfaktor-Bestimmung bei der Schwangeren erfolgt, fehlt es am Merkmal der Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG. Gemäß der Richtlinie der GEKO setzen Reihenuntersuchungen „*ein proaktives Herantreten an eine bestimmte Personengruppe oder die gesamte Bevölkerung voraus, ohne dass die Auswahl der Personengruppe aufgrund medizinischer Vorbefunde erfolgt*“ (Gendiagnostik-Kommission 2020).

Eine weitere, inhaltliche Bewertung nach § 16 Abs. 2 GenDG ist der GEKO somit verschlossen. Sie hat ausschließlich eine formale Prüfung des Antrags des G-BA vorgenommen.

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage zum Abschlussbericht, S. 313-318, S. 402 ff., S. 391-399: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7787/2021-08-19_Mu-RL_NIPT_Versicherteninformation_ZD-Anlage.pdf, zugegriffen am 17.06.2022

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

1. Revision der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen

In der Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG werden die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen formuliert. Die GEKO aktualisierte diese Richtlinie dahingehend, dass sie die Definition einer genetischen Reihenuntersuchung präziserte, die Anforderungen an das Anwendungskonzept einer genetischen Reihenuntersuchung konkretisierte und die Voraussetzungen für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung an den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik anpasste. Die in der neugefassten Richtlinie definierten Anforderungskriterien an neue Zielkrankheiten sowie die Anforderungen an die Organisation und Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen orientieren sich an den weiterentwickelten Screeningkriterien der WHO (Andermann et al. 2008) und den spezifischen Kriterien für genetische Reihenuntersuchungen nach Andermann et al. (Andermann et al. 2011) und Dobrow et al. (Dobrow et al. 2018).

Im Einzelnen wurden in der Neufassung der Richtlinie neben redaktionellen Änderungen folgende inhaltliche Änderungen und Klarstellungen vorgenommen:

In der Einleitung präziserte die GEKO die Definition genetischer Reihenuntersuchungen dahingehend, dass diese ein proaktives Herantreten an eine bestimmte Personengruppe oder die gesamte Bevölkerung voraussetzen, 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 Fetus mit einer individuellen vorherigen Feststellung der vorliegenden medizinischen oder psychologischen Indikation bei der Schwangeren verbunden und stellt daher keine genetische Reihenuntersuchung im Sinne der GEKO-Richtlinie dar.

Des Weiteren ergänzte die GEKO, dass ein systematisches Vorgehen (Programmcharakter) kennzeichnend für genetische Reihenuntersuchungen ist. Bei dem systematischen Vorgehen geht es darum, 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 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 (WHO

Regional Office for Europe 2019). Dieses kann durch eine ärztliche Person oder die untersuchte Person selbst veranlasst werden.

In Bezug auf genetische Untersuchungen zu Forschungszwecken, wie z. B. genetische Grundlagenforschung, aber auch Modellprojekte und Machbarkeitsstudien, stellte die Kommission klar, dass diese nicht unter das GenDG und somit auch nicht unter § 16 GenDG fallen, selbst wenn die oben genannten Voraussetzungen einer Reihenuntersuchung vorlägen. Machbarkeitsstudien im Sinne der Richtlinie sind solche Studien, die im Kontext des jeweiligen Gesundheitssystems insbesondere die Umsetzbarkeit, die Teilnahmebereitschaft in der Zielpopulation und die weitere medizinische Evidenz untersuchen, um genetische Reihenuntersuchungen vorzubereiten. In diesem Sinne dienen sie Forschungszwecken (siehe Kap. II.7.1.).

Zum Anwendungskonzept einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 2 Satz 2 GenDG ergänzte die GEKO eine Übersicht der Komponenten, die das Konzept nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik mit klar definierten Verantwortlichkeiten umfasst:

- 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.

Das Anwendungskonzept für neue genetische Reihenuntersuchungen sowie dessen Umsetzung bedarf der Evaluation sowie kontinuierlicher Qualitätsüberprüfung und Anpassung der Prozessqualität.

Zu den Voraussetzungen für die Einführung einer genetischen Reihenuntersuchung stellte die GEKO klar, dass belegt sein muss, dass im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung eine Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion im Hinblick auf die Zielkrankheit nicht nur durch eine frühzeitige Diagnosestellung, sondern auch durch entsprechend frühzeitige Maßnahmen erreicht werden kann.

Des Weiteren ergänzte die Kommission, dass für den Fall eines positiven Untersuchungsergebnisses neben der konkreten und zeitnahen Umsetzung auch die flächendeckende Umsetzung der Konfirmationsdiagnostik sowie der Betreuung und

Intervention plausibel dargelegt werden muss. Daneben stellte die GEKO klar, dass sich nach positiver Konfirmationsdiagnostik im Einzelfall versicherungs- oder arbeitsrechtliche Konsequenzen ergeben können.

In Bezug auf die Zielkrankheit verdeutlichte die GEKO, dass neben den Grundlagen der genetischen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung auch deren genetische und phänotypische Variabilität einschließlich des natürlichen Erkrankungsverlaufs (ohne Intervention) hinlänglich bekannt sein sollen.

Ferner muss die zu untersuchende genetische Eigenschaft 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.

Die Kommission ergänzte, dass, sofern der Zweck der genetischen Reihenuntersuchung die Identifikation von rezessiv vererbten Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen ist, der Nachweis einer heterozygoten Anlageträgerschaft für solche Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen einer genetischen Reihenuntersuchung nicht entgegen steht. Andererseits ist 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), nach GenDG nicht zulässig.

In Bezug auf die umfassende Aufklärung nach § 9 GenDG ergänzte die GEKO, dass diese durch alle Ärztinnen und Ärzte vorgenommen werden darf (§ 7 Abs. 1, 1. Alt. GenDG), soweit es sich um eine diagnostische genetische Reihenuntersuchung handelt. Die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Richtlinie bestehenden genetischen Reihenuntersuchungen (Erweitertes Neugeborenen-Screening und Screening auf Mukoviszidose) sind im Sinne des GenDG diagnostische genetische Reihenuntersuchungen.

Die Aufklärung schließt unter anderem eine Erläuterung der Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses inklusive möglicher Auswirkungen auf die Familie der betroffenen Person ein. Die GEKO stellte klar, dass diese auch psychische Belastungen auf Grund auffälliger Ergebnisse und die Kenntnis der Anlageträgerschaft umfassen können.

Die Kommission ergänzte weiterhin, dass im Rahmen der Aufklärung sowohl 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 als auch auf mögliche Nebenbefunde vorbereitet werden sollte.

Auch 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.

Unterstützend verwendete standardisierte Aufklärungsmaterialien sollen gut verständlich und barrierefrei gestaltet sein.

Hinsichtlich eines geeigneten, standardisierten und validierten Analyseverfahrens stellte die GEKO klar, dass dieses für die genetische Reihenuntersuchung einschließlich der Konfirmationsdiagnostik vorhanden sein muss.

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.

In Bezug auf die Einstufung des Untersuchungsergebnisses als „positiv“, „negativ“ oder „unklar“ ergänzte die GEKO, dass vorab für jede der drei Konstellationen festgelegt sein muss, was genau zu einer eindeutigen Festlegung führt.

Zu den strukturellen Voraussetzungen für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung stellte die Kommission klar, dass sichergestellt sein muss, dass auffällige Ergebnisse im Rahmen einer Konfirmationsdiagnostik abgeklärt werden können.

Hinsichtlich nicht-einwilligungsfähiger Personen ergänzte die GEKO, dass 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 soll.

Ebenso stellte sie klar, dass organisatorische Rahmenbedingungen inklusive personeller und sachlicher Ressourcen bereitgehalten werden, die die weitere Abklärung sicherstellen (Tracking), um das Ziel einer rechtzeitigen Behandlung, Vermeidung oder Vorbeugung der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu erreichen.

In der Richtlinienbegründung erläuterte die Kommission diesbezüglich, dass das als Tracking bezeichnete Nachverfolgen auffälliger Ergebnisse für das Ziel (Senkung der Mortalität und Morbidität der betroffenen Personen) und die Sicherstellung des Nutzens einer genetischen Reihenuntersuchung unerlässlich ist. 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 etwa im Fall des Erweiterten Neugeborenen-

Screenings auffällige Ergebnisse nicht rechtzeitig verifiziert werden und mitunter vermeidbare, schwere gesundheitliche Schäden für die betroffenen Kinder 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.

Somit muss im Antrag im Sinne des § 16 Abs. 2 GenDG neben der notwendigen Infrastruktur für eine genetische Reihenuntersuchung mit Informations- und Beratungsangebot, Screening-Laboratorien, medizinischer Betreuung/Intervention auch die Festlegung der Verantwortung für jede Komponente inklusive eines Trackingsystems nachvollziehbar dargelegt werden.

Des Weiteren ergänzte die GEKO, was unter Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zu verstehen ist und stellte klar, dass die qualitätssichernden Maßnahmen vor Beginn der genetischen Reihenuntersuchung beschrieben werden sollen. Qualitätsberichte sind regelmäßig zu erstellen und öffentlich zugänglich zu machen. Sie dienen als Grundlage für eine Optimierung der Abläufe.

Schließlich führte die Kommission in Bezug auf die Evaluation aus, dass nach Einführung oder erheblicher Änderung einer genetischen Reihenuntersuchung eine Evaluation der Wirksamkeit hinsichtlich der Morbidität und Mortalität auf Grund der betreffenden Zielkrankheit und genetischen Eigenschaft nach einem angemessenen Zeitraum vorzusehen ist. Hierzu erläuterte die GEKO in der Richtlinienbegründung, dass das Ziel einer genetischen Reihenuntersuchung erreicht ist, wenn möglichst alle betroffenen Personen untersucht worden sind und innerhalb eines bestimmten Zeitfensters eine adäquate präventive oder therapeutische Maßnahme erhalten haben. Gründe für die Nichterreichung des Ziels können z. B. sein: geringere Teilnahmerate 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).

Des Weiteren stellte die GEKO klar, dass eine Evaluation auch erfolgen sollte, wenn die Ergebnisse der Qualitätsberichte darauf hinweisen, dass bei der Umsetzung der genetischen Reihenuntersuchung Probleme auftreten (z. B. in Subgruppen der Zielpopulation).

Die GEKO ergänzte, dass im Rahmen der Evaluation geprüft werden soll, 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. Auch soll die Evaluation 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.

Zudem stellte die Kommission klar, dass für eine spätere Evaluation das Vorliegen eines Evaluationskonzeptes bereits vor Einführung oder erheblicher Änderung einer Reihenuntersuchung wichtig ist. Darin sollten die Zielkriterien für die Evaluation sowie die notwendigen Datengrundlagen und Dokumentationspflichten beschrieben werden.

Die GEKO führte aus, dass die Ergebnisse der Evaluation die Grundlage sind, um die genetische Reihenuntersuchung gegebenenfalls 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.

Resümee

Die Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen wurde dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik hinsichtlich der Definition einer genetischen Reihenuntersuchung, des Anwendungskonzepts und der Voraussetzungen für die Durchführung einer genetischen Reihenuntersuchung angepasst (Gendiagnostik-Kommission 2020).

2. Revision 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

Die Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG legt Kriterien zur Beurteilung genetischer Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG, d. h. ererbter, während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbener, vom Menschen stammender Erbinformationen, in allgemeiner Art fest. Die GEKO aktualisierte ihre Richtlinie, weil sich die humangenetische Diagnostik rasant weiterentwickelt hat. Während sich die klinisch indizierten genetischen Untersuchungen in der Vergangenheit in der Mehrzahl auf seltene Erkrankungen konzentrierten, wird zunehmend das Zusammenspiel von Genetik, Lebensstil und Umwelt bei der Entstehung komplexer bzw. multifaktorieller Erkrankungen entschlüsselt. Hierzu zählen z. B. häufige Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, familiäre Krebserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems. Damit hat sich das Anwendungsspektrum der genetischen Untersuchungen deutlich ausgeweitet, wodurch auch die Interpretation genetischer Analyse- und Untersuchungsergebnisse nicht zuletzt durch Einführung der Hochdurchsatz-Sequenzieretechniken deutlich anspruchsvoller und umfangreicher geworden ist. Denn es

werden eine erheblich gestiegene Anzahl von Varianten genetischer Eigenschaften detektiert, für die die Beurteilung im klinischen Kontext durch eine z.T. nur spärlich vorhandene Datenlage erschwert ist. Dies liegt darin begründet, dass im Rahmen von Multigenanalysen eine Vielzahl von Varianten mit unklarer Bedeutung nachgewiesen wird, deren pathogenetische Einordnung von großer Bedeutung ist. Ferner ist der alleinige Nachweis einer Assoziation zwischen einer Variante einer genetischen Eigenschaft und einem Krankheitsbild keine ausreichende Basis zur Feststellung eines klinischen Nutzens. Vielmehr bedarf es für den Einsatz klinischer Interventionsmaßnahmen auf der Basis genetischer Ergebnisse weiterführender Begründungen wie z. B. des Nachweises, dass die genetische Analyse nutzenbelegte Handlungsoptionen eröffnet, die insbesondere zu einer Verbesserung harter Endpunkte, d. h. Reduktion von Krankheit oder Verbesserung des Krankheitsverlaufs führen, aber auch für die Lebensplanung von Bedeutung sein können.

Im Einzelnen wurden in der Neufassung der Richtlinie neben redaktionellen Änderungen folgende inhaltliche Änderungen und Klarstellungen vorgenommen:

Die Kommission ergänzte in Bezug auf den Zweck der Richtlinie, dass es sich bei den genetischen Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG, für die die Richtlinie Beurteilungskriterien in allgemeiner Art festlegt, um ererbte, während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen handelt.

In diesem Zusammenhang verdeutlichte die GEKO, dass die Richtlinie 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. Die Evaluation genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken folgt international den im sogenannten ACCE (*Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, and Ethical, legal and social implications*)-Modell dargelegten Kriterien (Office of Genomics and Precision Public Health et al. 2010).

Anschließend stellte die GEKO klar, dass die Richtlinie 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.

Die Kommission ergänzte, 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.

Des Weiteren stellte die GEKO klar, dass jede genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG gemäß § 3 Nr. 1 und § 5 Abs. 2 GenDG 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 (Empfehlungen der Human Genome Variation Society (HGVS Sequence Variant Nomenclature) bzw. International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) in der jeweils aktuellen Version) sowie deren funktionelle und pathogenetische Bewertung. Die Auswertung einer genetischen Analyse soll sich auf solche genetischen Eigenschaften beschränken, für deren Analyse eine medizinische Indikation besteht (Matthijs et al. 2016). Die GEKO stellte ebenfalls klar, dass die Richtlinie nicht der Nutzenbewertung im Sinne einer leistungsrechtlichen Bewertung genetischer Diagnostik im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften dient.

Im Kapitel „Kriterien zur Beurteilung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens“ ergänzte die Kommission, dass diese Kriterien bei verschiedenen Erkrankungen bzw. gesundheitlichen Störungen und in Abhängigkeit vom Untersuchungszweck (z. B. diagnostische genetische Untersuchung versus genetische Reihenuntersuchung) unterschiedliches Gewicht haben können.

In Bezug auf die klinische Sensitivität stellte sie klar, 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. Die klinische Sensitivität berücksichtigt auch, 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. Die klinische Sensitivität einer genetischen Untersuchung kann in unselektierten Patientenkohorten (z. B. im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung) niedrig sein und steigt, je spezifischer die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung definiert sind.

Des Weiteren stellte die GEKO klar, dass der klinisch bedeutsame positiv prädiktive Wert dem Anteil der Personen mit richtig positivem Ergebnis, d. h. dem Vorliegen der genetischen Veränderung und der Erkrankung an der Gesamtzahl aller Personen mit positivem Ergebnis, entspricht. In Bezug auf die Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation ergänzte die Kommission, dass diese dem Erkrankungsrisiko vor der Untersuchung entspricht (Vortestwahrscheinlichkeit). Der klinisch bedeutsame, negativ prädiktive Wert bezeichnet hingegen unter den negativ für eine bestimmte genetische Eigenschaft Getesteten den Anteil derjenigen, die die betrachtete Zielerkrankung nicht haben und nicht entwickeln werden. In diesem Zusammenhang führte sie aus, dass eine genetische

Untersuchung zu einem klaren Erkenntnisgewinn führen soll, d. h. zu einer deutlich veränderten ermittelten Erkrankungswahrscheinlichkeit nach der genetischen Untersuchung (Nachtestwahrscheinlichkeit).

In Bezug auf die Penetranz einer genetischen Eigenschaft ergänzte die GEKO einen neuen Abschnitt und stellte zunächst dar, dass die Penetranz angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine genetische Eigenschaft zur klinischen Ausprägung eines jeweils erwarteten Phänotyps führt. Hierbei ist zwischen einer vollständigen Penetranz, bei der sich die Ausprägung im Laufe des Lebens bei allen Mutationsträgern manifestiert, und einer unvollständigen Penetranz, bei der sich die Ausprägung nicht bei allen Mutationsträgern manifestiert, zu unterscheiden. Bei unvollständiger Penetranz einer genetischen Eigenschaft verringern sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit und somit auch der positiv prädiktive Wert einer genetischen Untersuchung hinsichtlich der Manifestation einer Erkrankung. Das Auftreten einer Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung ist häufig altersabhängig. Liegt ein substantieller Anteil von Ersterkrankungen in einem mittleren Alter oder höher, so ist auch die Lebenserwartung bei der Berechnung einer adäquaten Penetranz zu berücksichtigen. Da auch die Effektivität und Akzeptanz von Interventionsmöglichkeiten altersabhängig sein können, sind für die Beurteilung des optimalen Zeitpunktes eventueller Interventionsmöglichkeiten und deren Effektivität nicht nur die lebenslange Penetranz, sondern insbesondere auch die altersabhängigen Penetranzen zu berücksichtigen. Dazu muss die Zeitspanne angegeben werden, auf die sich die prädiktiven Werte beziehen (z. B. lebenslang, bis zu einem bestimmten Lebensalter, die nächsten 10 Jahre nach Diagnosestellung).

Hinsichtlich der Expressivität (Ausprägungsgrad) ergänzte die GEKO, dass diese 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. Hierbei kann der Schweregrad eines bestimmten Phänotyps variieren oder es können unterschiedliche Phänotypen auftreten. So können Träger ein und derselben familiären Mutation unterschiedlich schwer betroffen sein.

Des Weiteren ergänzte die Kommission einen neuen Abschnitt zur pathogenetischen Beurteilung genetischer Eigenschaften. Sie führte aus, dass bei Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Erkrankung in der Familie in der Regel zuerst bei einem betroffenen Familienmitglied (Indexpatient) eine diagnostische genetische Untersuchung angestrebt wird. Wird dabei eine genetische Variante festgestellt, soll deren pathogenetische Einordnung nach einer standardisierten Klassifikation (Plon et al. 2008, Spurdle et al. 2019, Association for Clinical Genomic Science 2020), aus der die Pathogenität und damit kausale Relevanz der Variante für den Phänotyp hervorgeht, erfolgen, die der verantwortlichen ärztlichen Person transparent und nachvollziehbar dargestellt werden muss, z. B. „pathogene Variante“ (pathogenic), „wahrscheinlich pathogene Variante“ (likely pathogenic), „Variante unklarer

klinischer Bedeutung“ (variant of uncertain significance, VUS), „wahrscheinlich neutrale Variante“ (likely benign), „neutrale Variante“ (benign) (Richards et al. 2015, Matthijs et al. 2016). Eine prädiktive genetische Untersuchung bei genetisch verwandten Angehörigen des Indexpatienten ist nur bei Vorliegen einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Variante indiziert und soll nur dann angeboten werden.

Ferner ergänzte die GEKO, dass das methodische Vorgehen bei der Variantenbewertung im Rahmen der Befunderstellung die sorgfältige Nutzung von populations-, erkrankungs- und sequenzspezifischen Datenbanken und intensive Literaturrecherchen voraussetzt. In-silico-Prädiktionsprogramme sind im klinischen Kontext in der Regel nur als Indiz zu werten, da ihre Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend hoch sind. Ein verbreitetes Instrumentarium zur standardisierten, evidenzbasierten Beurteilung von Keimbahn-Varianten sind die regelmäßig weiterentwickelten Kriterien des American College of Medical Genetics und der Association of Molecular Pathologists, für die auch zunehmend genspezifische Adaptationen erarbeitet werden.

Die Kommission führte aus, dass abhängig vom bestehenden Auftrag und der Einwilligung der untersuchten Person pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten zu berichten sind. Nach aktuell anerkanntem Stand der Wissenschaft und Technik wird empfohlen, neutrale und wahrscheinlich neutrale Varianten nicht mitzuteilen (Matthijs et al. 2016). Eine „Variante unklarer klinischer Bedeutung“ (VUS) liegt vor, wenn die kausale Relevanz und somit die diagnostische bzw. prädiktive Bedeutung einer genetischen Eigenschaft zum Zeitpunkt der Auswertung der genetischen Analyse nicht sicher beurteilt werden kann. In Abhängigkeit von der Erkrankung und der Fragestellung soll geprüft und gegebenenfalls darauf hingewiesen werden, dass Zusatzuntersuchungen zur weiteren Einordnung der VUS zu veranlassen sind. Generell gilt, dass das alleinige Vorliegen einer VUS nicht zu einer klinischen Empfehlung herangezogen werden soll. VUS können unter Berücksichtigung des klinischen und familiären Hintergrundes mit dem Hinweis mitgeteilt werden, dass eine Änderung der Bewertung eventuell zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist. Es soll den Betroffenen ermöglicht werden, sich zu gegebener Zeit nach der aktuellen klinisch-wissenschaftlichen Neubewertung der nachgewiesenen Variante zu erkundigen, ob sich möglicherweise aus einer Neubewertung einer VUS eine klinische Handlungsoption ergibt (Deignan et al. 2019). Anlässe für eine Neubewertung können z. B. sein: Indikationsstellung für weiterführende genetische Untersuchungen, relevante Neuerkrankungen in der Familie, geplante relevante medizinische Maßnahmen etc.

In Bezug auf den klinischen Nutzen (clinical utility) genetischer Untersuchungen stellte die GEKO klar, dass dieser auch vom Zweck der genetischen Untersuchung abhängt. Er ist kontextabhängig und kann zudem von ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen abhängen, z. B.:

- von der Verfügbarkeit und Art der möglichen medizinischen Konsequenzen,
- von der persönlichen oder familiären Situation und Anamnese,
- von körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen, die mit der genetischen Untersuchung selbst verbunden sein können,
- von der möglichen Entlastung durch Planbarkeit bzw. Gewissheit, selbst wenn keine medizinischen Konsequenzen gezogen werden können.

Hinsichtlich der Kenntnisse über die Erkrankung oder gesundheitliche Störung für die Beurteilung des klinischen Nutzens stellte die Kommission klar, 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.

Im Abschnitt „Konsequenzen der Diagnostik“ stellte die GEKO klar, 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. Darüber hinaus ergänzte sie, dass das z. B. der Fall ist, wenn sich dadurch eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung (früher) erkennen, vermeiden, behandeln oder ihr vorbeugen lässt.

Aber auch wenn sich keine praktischen Konsequenzen ableiten lassen, kann das alleinige Wissen um die Ursachen und die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung von Bedeutung für die Lebensqualität und Lebensplanung der untersuchten Person oder deren Angehörigen sein.

Hinsichtlich der gezielten Untersuchung einer gesunden Person auf Anlageträgerschaft ergänzte die Kommission schließlich, 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.

Resümee

Die Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln, wurde dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik angepasst, in dem in der neuen Fassung der klinischen Beurteilung von genetischen Eigenschaften ein deutlich höherer Stellenwert beigemessen wird. Dabei können die Ausführungen zum Vorgehen bei der Beurteilung von Varianten genetischer Eigenschaften nur prinzipieller Natur sein. Für die technische Durchführung sei auf die entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien verwiesen. Des Weiteren wurden die Ausführungen zur klinischen Validität und zum klinischen Nutzen an die praktischen Möglichkeiten der beteiligten Ärztinnen und Ärzte und die Bedürfnisse der betroffenen Personen angepasst und konkretisiert (Gendiagnostik-Kommission 2021).

3. Aktualisierung der Mitteilung zu diagnostischen genetischen Untersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG

Mit Stand vom 16.04.2021 teilte die GEKO durch Aktualisierung ihrer 7. Mitteilung mit, dass sie aktuell keinen konkreten Anlass für die Erstellung einer entsprechenden Richtlinie sehe. Die GEKO wird den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik auf diesem Gebiet kritisch verfolgen und bei Bekanntwerden genetischer Eigenschaften, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie hinsichtlich ihrer Bedeutung für schwerwiegende Erkrankungen oder schwerwiegende gesundheitliche Störungen die in § 20 Abs. 3 GenDG genannten Voraussetzungen erfüllen könnten, die Erstellung einer Richtlinie gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG erneut prüfen.

Resümee

In Bezug auf eine nach § 23 Abs. 2 Nr. 1e GenDG zu erstellende Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nach § 20 Abs. 3 GenDG maßgeblichen Voraussetzungen für den Erlass einer Rechtsverordnung hat die GEKO den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik geprüft und sieht nach wie vor keinen konkreten Anlass für die Erstellung dieser Richtlinie.⁷

⁷ 7. Mitteilung der GEKO zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG, aktualisiert am 16.04.2021: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_07.html, zugegriffen am 17.06.2022

4. Mitteilung zur Verwendung der Begriffe Risiko und Wahrscheinlichkeit im Kontext genetischer Untersuchungen

Anlass der 11. Mitteilung der GEKO war die erste Revision der Richtlinie für die „Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln“ am 16.04.2021. Im Rahmen des Beschlusses zu dieser Richtlinienrevision entschied die GEKO, den Begriff der „Wahrscheinlichkeit“ anstelle von „Risiko“ zu verwenden und den Sprachgebrauch im Rahmen weiterer Revisionen nach und nach in allen ihren Richtlinien entsprechend anzupassen. Diese Entscheidung folgt dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik, dass es im Rahmen der Aufklärung und genetischen Beratung vor genetischen Untersuchungen unterstützend wirken kann, der ratsuchenden Person gegenüber wertneutrale Formulierungen zu verwenden, um beim Empfänger negative Assoziationen und Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Resümee

Die GEKO hat entschieden, zukünftig im Kontext der Aufklärung und genetischen Beratung den Begriff „Wahrscheinlichkeit“ anstelle des häufig negativ konnotierten Begriffs „Risiko“ in ihren Dokumenten zu verwenden, also z. B. von Erkrankungswahrscheinlichkeit anstelle von Erkrankungsrisiko zu sprechen. Die GEKO sieht in diesen Fällen keinen Konflikt mit dem Gesetzestext des GenDG.⁸

5. Stellungnahmen zum Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) und auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Neugeborenen

Mit einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 1 GenDG darf nur begonnen werden, wenn die GEKO die Untersuchung gemäß § 16 Abs. 2 GenDG schriftlich bewertet hat.

Die GEKO prüft anhand der ihr vorgelegten Unterlagen zunächst, ob die Voraussetzungen nach § 16 Abs. 1 GenDG vorliegen. Demnach darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, *„die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“*.

⁸ 11. Mitteilung der GEKO zur Verwendung der Begriffe Risiko und Wahrscheinlichkeit im Kontext genetischer Untersuchungen, veröffentlicht am 22.07.2021: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilungen_11.html, zugegriffen am 17.06.2022

Nach § 16 Abs. 2 GenDG prüft und bewertet die GEKO, ob „*das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist*“.

Auf Antrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat die GEKO 2021 zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf Sichelzellkrankheit und zur genetischen Reihenuntersuchung bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Bewertungen vorgenommen.

5.1. Stellungnahme zum Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

Die GEKO hat die genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit, welche in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden sollte, anhand der vom G-BA am 20.11.2020 beschlossenen und vorgelegten Unterlagen⁹ in einer Stellungnahme¹⁰ bewertet.

Die durch Sichelzellkrankheit drohende gesundheitliche Gefahr für Neugeborene geht von Infektionen mit bekapselten Bakterien aus. Zum anderen führt die Zerstörung roter Blutkörperchen zu einer chronischen hämolytischen Anämie und kann in der Folge zur Milzsequestration führen. Um dies zu verhindern, ist es wichtig, dass die Eltern frühzeitig geschult werden, um durch regelmäßiges Tasten der Milz einer zu spät erkannten Milzsequestration vorzubeugen und rechtzeitig medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Zudem erhalten die Kinder eine frühzeitige Penicillin-Prophylaxe. Die SCD lässt sich medikamentös behandeln, und in einigen Fällen kommt auch eine Stammzelltransplantation als kurative Therapie in Frage. Alle vorgesehenen Screeningmethoden erreichten eine Spezifität von nahezu 100 %.

Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden, damit die weiteren Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen schnellstmöglich eingeleitet werden. Internationale Screening-Programme zeigen, dass durch frühe Interventionen die Anzahl der Todesfälle mit SCD deutlich gesenkt werden kann.

Daher hat die GEKO den ihr vorgelegten Beschluss über die genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit befürwortet. Die Frage gemäß § 16 Abs. 2 GenDG, ob „*das*

⁹ Beschluss des G-BA vom 20.11.2020 zur Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4560/>, zugegriffen am 17.06.2022

¹⁰ Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung zur Früherkennung der Sichelzellkrankheit im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 29.01.2021: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_SCD.html, zugegriffen am 17.06.2022

Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, bejahte die GEKO. Der Nutzen des Screenings überwiegt eindeutig den potentiellen Schäden.

Resümee

Im Ergebnis hat die GEKO die genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellerkrankung im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings auf Basis der Unterlagen des G-BA vom 20.11.2020 befürwortet, ihre Stellungnahme in der Plenumsitzung am 29.01.2021 beschlossen und diese am 02.02.2021 auf der Homepage des RKI veröffentlicht.

5.2. Stellungnahme zum Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Neugeborenen

Die GEKO hat die genetische Reihenuntersuchung auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, welche in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden sollte, anhand der vom G-BA am 17.12.2020 beschlossenen und vorgelegten Unterlagen¹¹ in einer Stellungnahme¹² bewertet.

Bei der spinalen Muskelatrophie kommt es durch das Fehlen von SMN1-Proteinen zum Untergang von Motoneuronen und daraus resultierend zu einer schweren neurogenen Atrophie der Skelettmuskulatur. Bei der schwersten Ausprägungsform der SMA (je nach Schweregrad werden diese unter anderem in Typ I-IV unterteilt) überleben die wenigsten betroffenen Kinder ihr zweites Lebensjahr. Auch SMA Typ II und III stellen schwere Erkrankungen mit Bewegungsstörungen und Atmungseinschränkungen dar. Bei der eher seltenen SMA Typ IV zeigen sich meist erst im Erwachsenenalter erste Symptome.

Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf SMA bei Neugeborenen soll erreicht werden, dass die Behandlung präsymptomatisch begonnen werden kann, möglichst bevor eine relevante Anzahl an Motoneuronen degeneriert ist. Die derzeit vorliegenden Studien zeigen einen deutlichen Vorteil für präsymptomatisch behandelte Kinder mit SMA Typ I-III.

Daher hat die GEKO den ihr vorgelegten Beschluss über die genetische Reihenuntersuchung auf SMA befürwortet. Die Frage gemäß § 16 Abs. 2 GenDG, ob „*das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und*

¹¹ Beschluss des G-BA vom 17.12.2020 zur Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4617/>, zugegriffen am 17.06.2022

¹² Stellungnahme der GEKO zur genetischen Reihenuntersuchung zur Früherkennung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, veröffentlicht am 29.01.2021: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_SMA.html, zugegriffen am 17.06.2022

Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, bejahte die GEKO. Der Nutzen des Screenings überwiegt eindeutig den potentiellen Schäden.

Das molekulargenetische Screeningverfahren, das ausschließlich die in der überwiegenden Zahl der Fälle vorhandene homozygote Deletion im *SMN1* Gen nachweist, hat den Nachteil, dass eine kleine Gruppe von betroffenen Kindern, die auf einem *SMN1*-Allel eine Punktmutation aufweisen, d. h. compound (kombiniert) heterozygot für SMA sind, nicht erkannt werden. Aktuell gebe es leider noch keine geeignete Methode, um diese Kinder auch im Rahmen des Screenings zu identifizieren. Aufgrund dieser Tatsache wies die GEKO in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass mit dem gewählten Analyseverfahren ca. 4 % der Kinder mit SMA, jene mit heterozygoter Deletion und Punktmutationen, nicht entdeckt werden. Sobald ein Hochdurchsatzlaborverfahren unter Berücksichtigung der Qualitätsvorgaben der Kinder-Richtlinie zum gleichzeitigen Nachweis von heterozygoten Deletionen und Punktmutationen im *SMN1*-Gen für den Einsatz im Rahmen einer genetischen Reihenuntersuchung verfügbar ist, sollte dieses aus Sicht der GEKO in das Neugeborenen-Screening aufgenommen werden.

Resümee

Im Ergebnis hat die GEKO die genetische Reihenuntersuchung auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings auf Basis der Unterlagen des G-BA vom 17.12.2020 befürwortet, ihre Stellungnahme in der Plenumsitzung am 29.01.2021 beschlossen und am 02.02.2021 auf der Homepage des RKI veröffentlicht.

6. Umsetzung geltender GEKO-Richtlinien

6.1. Herausforderungen bei der Umsetzung des GenDG im Hinblick auf das Neugeborenen-Screening als genetische Reihenuntersuchung

Zwischen einer individuell indizierten genetischen Untersuchung und einer genetischen Reihenuntersuchung muss hinsichtlich der Rolle der verantwortlichen ärztlichen Person, sowohl was die Aufklärung als auch was die Mitteilung der Befunde betrifft, unterschieden werden. Dies und die sich daraus ergebenden Umsetzungsprobleme werden im Folgenden beschrieben.

6.1.1. Individuell indizierte genetische Untersuchung

Eine diagnostische genetische Untersuchung ist in der Regel auf Grund von Symptomen indiziert, wegen derer die Ratsuchenden eine Ärztin oder einen Arzt ihres Vertrauens mit Fachkenntnis für diesen Symptombereich (Fachärztin oder Facharzt) aufsuchen. Diese verantwortliche ärztliche Person klärt die ratsuchende Person über die genetische Untersuchung im Kontext der vorliegenden Symptomatik auf. Entsprechend der Regelungen des § 11 GenDG erhält die verantwortliche ärztliche Person das Ergebnis der genetischen Analyse von der beauftragten Person oder Einrichtung, ordnet dieses in eine Gesamtschau

aus Anamnese, klinischer Symptomatik und weiteren Untersuchungsbefunden (Labor, Bildgebung etc.) ein und bespricht mit der ratsuchenden Person den sich daraus ergebenden Befund der genetischen Untersuchung.

6.1.2. Genetische Reihenuntersuchung

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 genetisch zu untersuchen (Gendiagnostik-Kommission 2020). Diese systematische Erfassung der Zielpopulation ist die Grundbedingung für eine hohe Effektivität jeder populationsbasierten Reihenuntersuchung und bestimmt das optimale Setting. Dies hat zur Folge, dass die jeweils verantwortliche ärztliche Person nicht primär eine (selbst ausgewählte) Vertrauensperson der untersuchten Person (bzw. ihrer Vertreterin oder ihres Vertreters) sein wird. Am Beispiel des Erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS) wird im Vergleich zur individuell gewählten fachärztlichen Kompetenz der verantwortlichen ärztlichen Person deutlich, dass eine breite fachliche Kompetenz in Bezug auf die große Zahl an Zielkrankheiten aufgrund des erforderlichen optimalen Settings nach heutigen Maßstäben nicht erfüllt werden kann (siehe Kap. II.6.1.3). Dies wirkt sich auf die geforderte Aufklärung gemäß § 9 GenDG und Ergebnismitteilung gemäß § 11 GenDG aus und kann zu einem Nachteil anstelle des mit dem GenDG intendierten Schutzes der untersuchten Person, also des Kindeswohls, führen.

In Deutschland ist derzeit einzig das Neugeborenen-Screening¹³ als genetische Reihenuntersuchung etabliert. Mit diesem hat sich die GEKO in den letzten Jahren kontinuierlich befasst. Daher wird im Folgenden direkt auf das Neugeborenen-Screening im Kontext der Regelungen des GenDG eingegangen.

6.1.3. Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine, metabolische, immunologische, neuromuskuläre und hämatologische Erkrankungen (ENS) sowie Mukoviszidose

Das Neugeborenen-Screening auf angeborene endokrine, metabolische, immunologische, neuromuskuläre und hämatologische Erkrankungen (ENS) sowie Mukoviszidose umfasst 17 sehr seltene Zielkrankheiten aus sechs verschiedenen pädiatrischen Subspezialitäten. Mit dem ENS sollen möglichst alle Neugeborenen innerhalb der ersten drei Lebenstage erreicht werden (optimal zwischen 36 und 48 Lebensstunden). Der frühe Zeitpunkt ist wesentlich, weil einige der Zielkrankheiten bereits in den ersten Lebenstagen zu lebensbedrohlichen Krisen führen können und auch bei anderen der Erfolg der Behandlung von deren frühzeitigem

¹³ Der Begriff „Neugeborenen-Screening“ umfasst hier das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) und das Screening auf Mukoviszidose.

Beginn abhängt. Vor diesem Hintergrund ist das optimale Setting für das Screening die Geburtsklinik bzw. bei Frühgeborenen und kranken Neugeborenen die Kinderklinik (ca. 11 % der Neugeborenen).

In der Geburtsklinik muss die Aufklärung und Ergebnismitteilung im Rahmen des ENS jedoch von Gynäkologinnen und Gynäkologen umgesetzt werden, die sich mit den sehr seltenen endokrinen, metabolischen, immunologischen, neuromuskulären und hämatologischen Zielkrankheiten des ENS in der Regel nicht auskennen (können) und nur vereinzelt mit ihnen konfrontiert werden. Hinzu kommt die Tatsache, dass die meisten Schwangeren zur Entbindung nur für kurze Zeit stationär aufgenommen werden, von einer ihnen bis dahin nicht vertrauten ärztlichen Person betreut werden und bei Eingang des Screeningbefundes schon entlassen sind. Zu diesem Zeitpunkt ist in der Regel die Gynäkologin oder der Gynäkologe, die oder der die Geburt geleitet hat, nicht im Dienst. Daher muss eine weitere ärztliche Person den Eltern den pathologischen Screeningbefund telefonisch mitteilen und ihnen erklären, welche weiteren Schritte der Abklärung zeitnah erfolgen müssen.

Diese Bedingungen führen dazu, dass die Intention des GenDG, der zu untersuchenden Person oder ihrer Vertretung eine kompetente Aufklärung und Befundmitteilung zukommen zu lassen (s. Begründung zu § 11 Abs. 1 GenDG (Deutscher Bundestag 2008)), mit dem in §§ 9 und 11 i.V.m. § 3 Nr. 5 GenDG beschriebenen Modell der verantwortlichen ärztlichen Person nicht erreicht werden kann.

In der aktuellen Literatur wird empfohlen, dass eine pränatale Aufklärung der Eltern, optimal im letzten Trimenon der Schwangerschaft, anzustreben ist (Loeber et al. 2012, Clinical and Laboratory Standards Institute 2013, Cornel et al. 2014, Ulph et al. 2017, Vass et al. 2019). Die in Deutschland vorgesehene postnatale Aufklärung wird als ineffektiv und ungünstig dargestellt, weil viele Eltern in dieser Phase nur wenig aufnahmefähig sind (Loeber et al. 2012, Franková et al. 2021). Ein persönliches Gespräch mit der Hebamme (mehrfach als am besten geeignete Person genannt) (Ulph et al. 2017, Franková et al. 2021), einem Arzt oder einer Ärztin oder anderem geschultem Fachpersonal, unterstützt durch geeignete Materialien wird befürwortet. Optimal wäre eine differenzierte Aufklärung (Basisinformationen) im ersten Gespräch unter Zuhilfenahme von übersichtlichen Materialien (Broschüre, Video), dann je nach Interesse der Eltern zusätzlich vertiefende Informationen z. B. in einem weiterem Aufklärungsgespräch unter Verwendung vertiefender Aufklärungsmaterialien vor der Blutabnahme (Cornel et al. 2014, Potter et al. 2015, Ulph et al. 2017, White et al. 2021). Es sollte Richtlinien zur Eltern-Aufklärung geben, die auf einer evidenzbasierten Best Practice beruhen (Franková et al. 2021).

Ein pathologischer (auffälliger) Screeningbefund bedeutet noch keine Diagnose, sondern zunächst nur einen Krankheitsverdacht, der durch geeignete Methoden zeitnah bestätigt oder

ausgeschlossen werden muss. Auffällige Screeningbefunde sind deutlich häufiger als in der Folge tatsächlich bestätigte Diagnosen (Gramer et al. 2015). Die Mitteilung des auffälligen Befundes an die Eltern stellt insofern eine Herausforderung dar, als einerseits die Dringlichkeit der weiteren Untersuchungen vermittelt und andererseits dabei unnötige Verunsicherung möglichst vermieden werden soll (Cornel et al. 2014, Gramer et al. 2015, Moody et al. 2017). Dabei spielen sowohl die Inhalte als auch die Art der Kommunikation und die emotionale Unterstützung der Eltern eine wichtige Rolle (Schmidt et al. 2012, Finan et al. 2015). Um die belastende Phase der Ungewissheit für die Eltern möglichst kurz zu halten, sollte die Zeitspanne zwischen Befundmitteilung und Termin zur Abklärung möglichst kurz sein (Cornel et al. 2014, Brockow&Nennstiel 2019, Barben&Chudleigh 2020). Die Bedeutung der kompetenten Mitteilung eines auffälligen Befundes für ein scheinbar gesundes Neugeborenes durch eine sowohl über die Prozesse als auch über die Krankheit gut informierte Person ist entscheidend für die Compliance der Eltern und in der Literatur anerkannt (Salm et al. 2012, Cornel et al. 2014, Moody et al. 2017). Als optimal gilt die Befundmitteilung an die Eltern durch Experten der jeweiligen Fachrichtung, die dann auch die Abklärung durchführen (Tangerasas 2021). Studien ergaben, dass Eltern die Mitteilung durch eine bekannte Person (z. B. Kinder- oder Familienarzt/ärztin) bevorzugen. Dies ist jedoch mit dem Risiko zeitlicher Verzögerungen verbunden (Viall et al. 2015) und gilt nur dann als sinnvoll, wenn die informierenden Personen entsprechend instruiert und geschult sind (Cornel et al. 2014, Finan et al. 2015, Moody et al. 2017, Chudleigh et al. 2020, Chudleigh et al. 2021).

Denkbar wären die im Folgenden dargestellten alternativen Abläufe zur qualitativen Verbesserung des Neugeborenen-Screenings:

a. Konzept zu Aufklärung und Einwilligung

Die Aufklärung erfolgt entweder bereits in der Schwangerschaft oder in der Geburtsklinik (denkbar auch als Gruppenaufklärung (siehe Kap. III.3.), gegebenenfalls auch in einem Videogespräch) unter Zuhilfenahme von kurzen und gut verständlichen Informationsmaterialien (Printmaterialien und Video) mit Rückfragemöglichkeit an eine verantwortliche ärztliche Person. Die Schwerpunkte der Aufklärung sind in der GEKO-Richtlinie für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen (Gendiagnostik-Kommission 2020) beschrieben. Die Zielkrankheiten könnten aufgeführt werden. Vertiefende Informationen dazu müssen leicht zugänglich vorgehalten werden, z. B. auch anhand kuratierter Onlineinhalte, die zu einer Beschreibung der jeweiligen Zielkrankheit auf der Seite der zuständigen pädiatrischen Fachgesellschaft führen. Dort sollten die Krankheiten und Therapieoptionen regelmäßig aktualisiert und verständlich dargestellt sein (eine Printversion sollte bei Bedarf verfügbar sein). Die Einwilligung in das ENS erfolgt wie

bisher schriftlich. Es sollte geprüft werden, ob die Aufklärung und Einwilligung für das Mukoviszidose-Screening in das ENS integriert werden kann.

b. Konzept für die Befundmitteilung

Die Eltern werden im Rahmen der Aufklärung über die Möglichkeit informiert, dass sie bei entsprechender Einwilligung im Falle eines Krankheitsverdachts (pathologischer Screeningbefund) von einem Experten oder einer Expertin für diese Krankheit über den Screeningbefund informiert werden. Dies wäre somit nicht die verantwortliche ärztliche Person im Sinne des § 3 Nr. 5 GenDG.

Das Labor würde demnach in einem Verdachtsfall den Experten oder die Expertin direkt kontaktieren und diese rufen ohne weitere Umwege die Eltern (Sorgeberechtigte) an. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die Eltern kompetent über die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung und die Erkrankung selbst informiert werden und direkt Fragen dazu stellen können. Ein Termin kann kurzfristig vereinbart, das Zeitfenster bis zum Behandlungsbeginn und die Beunruhigung der Familien deutlich reduziert werden (Salm et al. 2012, Brockow&Nennstiel 2019, Chudleigh et al. 2020, Seddon et al. 2021). Letzteres trifft auch für Familien von Neugeborenen mit falsch-positivem Screeningbefund zu (Schmidt et al. 2012).

Resümee

Das dargestellte Konzept der Aufklärung und Einwilligung ist ohne weiteres umsetzbar und würde den Vorstellungen des GenDG eines umfassenden Arztvorbehalts besser entsprechen als das heute praktizierte Verfahren (Rosenau 2011). Die rechtliche Möglichkeit für das oben beschriebene Vorgehen der Befundmitteilung sollte im Rahmen der aktuellen gesetzlichen Vorschriften geprüft werden. Gegebenenfalls sollten Anpassungen des GenDG für genetische Reihenuntersuchungen vorgenommen werden, weil ein solches Konzept medizinische Nachteile für die Kinder vermeiden kann und das Kindeswohl besser schützt als ein Gesetzesverständnis, welches sich streng am Wortlaut des § 11 Abs. 1 GenDG orientiert.

6.2. Aspekte der Aufklärung und genetischen Beratung beim nicht-invasiven Pränataltest zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors (NIPT-RhD)

Die zellfreie DNA-Analyse aus dem mütterlichen Blut kann zur Bestimmung des fetalen Rhesus-D-Faktors bei Rhesus-D-negativen Schwangeren eingesetzt werden. Jeder Rhesus-D-negativen Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft wird die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors an fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPT-RhD) seit dem 01.07.2021 nach Mutterschafts-Richtlinien angeboten.

Nach dem GenDG gehört diese Untersuchung zu den vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen. Demzufolge muss die Schwangere zunächst aufgeklärt werden. Gegenstand der Aufklärung ist im Wesentlichen eine Information über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung, ferner der Hinweis auf gesundheitliche Risiken. Daneben ist die Schwangere vor der NIPT-RhD und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses genetisch zu beraten, es sei denn, sie verzichtet nach Aushändigung schriftlicher Informationen über die Beratungsinhalte schriftlich auf die angebotene genetische Beratung. Die genetische Beratung soll helfen, medizinisch-genetische Sachverhalte zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken, individuell angemessene Verhaltensweisen zu wählen und selbständige Entscheidungen zu treffen. Sie geht über die für die Aufklärung notwendige Vermittlung von Informationen über die Eigenschaften der angewandten Methoden der Untersuchung, deren Ergebnisse und deren medizinische und psychische Bedeutung hinaus. Sie soll die Schwangere in die Lage versetzen, eine informierte Entscheidung zu treffen und insbesondere ihr Recht auf Nichtwissen zu wahren (Deutscher Bundestag 2008). Die Inhalte von Aufklärung und genetischer Beratung überschneiden sich in Teilen und lassen sich daher nicht immer klar trennen.

Bereits vor Implementierung der NIPT-RhD in die Mutterschafts-Richtlinien hat die GEKO sich in ihrer „AG Genetische Beratung“ mit der Frage auseinandergesetzt, welchen Inhalt eine genetische Beratung vor dieser genetischen Untersuchung haben könnte. Da es nicht Aufgabe der Richtlinien der GEKO ist, sich mit Einzelfragen spezifischer genetischer Untersuchungen und Beratungen auseinanderzusetzen, andererseits jedoch zu erwarten ist, dass Fragen zu den Beratungsinhalten aufkommen werden, hat die GEKO sich entschlossen, hier exemplarisch ihre erste Einschätzung zu möglichen Beratungsinhalten im Kontext der Rhesus-NIPT darzustellen.

Inhalte einer genetischen Beratung vor einer NIPT-RhD können sein:

1. Zum fetalen Rhesus-D-Faktor

- Einigen Menschen fehlt der Rhesus-D-Faktor (RhD-Faktor); sie sind RhD-neaktiv. In Europa betrifft dies etwa 15 % der Bevölkerung.
- Erwartet eine RhD-negative Schwangere ein RhD-positives Kind, kann das mütterliche Blut Abwehrstoffe (Anti-D-Antikörper) gegen den Rhesusfaktor des Kindes bilden.
- Erläuterung der medizinischen Notwendigkeit einer Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren mit RhD-positivem Fetus auch im Zusammenhang mit weiteren Schwangerschaften.

- Das Ergebnis des Tests kann RhD-negativen Schwangeren, die ein RhD-negatives Kind erwarten, eine Anti-D-Prophylaxe ersparen.
- Liegt bis 29+6 SSW kein Ergebnis des NIPT-RhD vor, soll eine ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.
- Bedeutung des RhD-Faktors für genetisch Verwandte.

2. Zur genetischen Untersuchung

- Der ermittelte RhD-Faktor des untersuchten Fetus ändert sich während des gesamten Lebens nicht mehr.
- Unter der Voraussetzung, dass die Untersuchung fehlerfrei erfolgte, ist eine wiederholte Bestimmung des fetalen RhD-Faktors im Sinne einer Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsdiagnostik) während der Schwangerschaft daher nicht notwendig.

Die nachfolgenden Gesichtspunkte betreffen die Aussagekraft der genetischen Untersuchung und deren gesundheitliche Risiken einschließlich psychischer Risiken und sind daher Teil der Aufklärung.

- Der fetale RhD-Faktor hängt sowohl vom mütterlichen als auch vom väterlichen RhD-Faktor ab. Insofern kann durch die Bestimmung des fetalen RhD-Faktors unter Umständen ein Rückschluss auf die Vaterschaft gezogen werden. Dieser Aspekt soll auch im Rahmen der genetischen Beratung aufgegriffen und vertieft werden.
- Bisherige (alternative) Vorgehensweise zur RhD-Faktor-Bestimmung (nach der Geburt) und Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren.
- Risiken der NIPT-RhD
- Besonderheiten und Vorgehensweisen bei Mehrlingsschwangerschaften.
- Sollte die zellfreie DNA-Analyse einen RhD-positiven Status des Fetus ergeben, ist in Risikosituationen, die mit einer feto-maternalen Blutung einhergehen können, (z. B. vaginale Blutung, Geburt) eine zeitnahe Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren erforderlich.
- Sollte die zellfreie DNA-Analyse einen RhD-negativen Status des Fetus ergeben, ist in Risikosituationen, die mit einer feto-maternalen Blutung einhergehen können, (z. B. vaginale Blutung, Geburt), keine Anti-D-Prophylaxe notwendig.

Resümee

Nach Auffassung der GEKO kann die NIPT-RhD einen wichtigen Beitrag für die Schwangerschaftsbetreuung leisten, um Schäden von Mutter und Ungeborenem einerseits abzuwenden und andererseits Übertherapien zu vermeiden.

7. Anwendung und Umsetzung des GenDG

7.1. Anwendung des GenDG auf Forschungsvorhaben (§ 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG)

Ausdrücklich vom Anwendungsbereich des GenDG ausgenommen sind nach § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG genetische Untersuchungen und Analysen zu Forschungszwecken. Dies bedeutet eine wesentliche Privilegierung der wissenschaftlichen Forschung, weil sie von der Einhaltung der hohen Anforderungen des GenDG – wie beispielsweise des Arztvorbehalts oder der genetischen Beratungspflicht – ausgenommen wird.

7.1.1. Geltung des GenDG im Rahmen der Krankenversorgung

Das GenDG gilt auf der anderen Seite, sobald den Probanden wissenschaftlicher Studien Forschungsergebnisse mitgeteilt und diese zu medizinischen Zwecken verwendet werden, also in die Krankenversorgung eingetreten wird. Aus Probanden werden dann Patienten. Das kann insbesondere bei auffälligen Ergebnissen der Fall sein, die sich bei einzelnen Probanden im Verlauf der Studie ergeben haben. Nicht selten wird in wissenschaftlichen Studien ausdrücklich angeboten, bei auffälligen Ergebnissen die Probanden zu kontaktieren, um diese Ergebnisse weiter abzuklären und gegebenenfalls therapeutisch oder prophylaktisch zu nutzen (siehe z. B. Informationen der Medizininformatik-Initiative zum Umgang mit genetischen Daten - Stand: Juni 2022 und Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projekt-Gruppe 2015). Es ist unstrittig, dass mit diesem Zeitpunkt alle diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen nicht mehr als Forschung, sondern als Krankenversorgung zu qualifizieren sind. Damit gelten ab diesem Zeitpunkt die strengeren Regeln zum Arztvorbehalt, zur Aufklärung und gegebenenfalls genetischen Beratung, wie sie das GenDG vorsieht, abhängig davon, ob es sich dabei um diagnostische oder prädiktive genetische Untersuchungen im Sinne des GenDG handelt.

7.1.2. Problemlage

Allerdings sind die auffälligen genetischen Ergebnisse, die eine diagnostische oder prädiktive Bedeutung für den einzelnen Probanden haben, zunächst im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie erhoben worden. Die Privilegierung der Forschung des GenDG führt dazu, dass in diesem Rahmen und zu diesem Zeitpunkt das GenDG nicht gilt. Folglich ist das Schutzniveau für die Probanden niedriger als später, wenn diese Ergebnisse den Probanden mitgeteilt würden und für medizinische Zwecke genutzt werden können, wodurch diese nicht mehr Probanden, sondern Patienten wären. Die Privilegierung kann aufgrund der sehr weiten

Formulierung des Gesetzes zu Abgrenzungsschwierigkeiten und Unsicherheiten führen: Ist die Rückmeldung von auffälligen Ergebnissen aus forschungsbedingt durchgeführten genetischen Untersuchungen und Analysen an Probanden noch privilegiert oder gehört dies nicht mehr zur Forschung im engeren Sinne? Wird nicht bereits durch die bloße Mitteilung, dass es auffällige Ergebnisse gebe, die abgeklärt werden könnten oder sollten, das Recht auf Nichtwissen verletzt? Hätte dann nicht schon im Rahmen der wissenschaftlichen Studie nach den Vorgaben des GenDG eine Aufklärung und gegebenenfalls eine genetische Beratung durch nach GenDG qualifizierte Ärztinnen oder Ärzte erfolgen müssen?

7.1.3. Maßgeblichkeit des verfolgten Zwecks

Diese Fragen können mit Blick auf den Forschungsbegriff einerseits und den Forschungszweck andererseits beantwortet werden. Der Begriff der Forschung ist im Sinne des Grundgesetzes (Art. 5 Abs. 3 GG) zu verstehen und umfasst jede Art der wissenschaftlichen Forschung, also jede Art der ernsthaften, methodisch geordneten Suche nach der Wahrheit.¹⁴ Eine Einengung des Forschungsbegriffs des GenDG dahin, dass nur solche Vorhaben erfasst sein sollen, die keine *"konkrete[n] Maßnahmen gegenüber einzelnen Personen"* zum Gegenstand haben, wie die Gesetzesbegründung auch gedeutet werden könnte (Deutscher Bundestag 2008), wird dem Sinn und Zweck der Regelung nicht gerecht, findet keine Stütze im Gesetz und ist auch mit dem teilweise strafrechtlichen Charakter des GenDG aufgrund des Bestimmtheitsgebots des Art. 103 Abs. 2 GG nicht vereinbar. Gleiches gilt für eine Einschränkung auf bestimmte Personenkreise oder Institutionen. Ein weit verstandener Forschungsbegriff ist daher am ehesten mit der gesetzgeberischen Intention vereinbar, die Forschung im GenDG ungeregelt zu lassen.

§ 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG nimmt allerdings nur diejenigen Maßnahmen aus, die *"zu Forschungszwecken"* durchgeführt werden; maßgeblich ist also der verfolgte Zweck. Das wirft die Frage auf, welchen Anteil die Forschung im gesamten Kontext der genetischen Untersuchung haben muss, konkreter: Muss die Forschung der einzige Zweck der Untersuchung sein oder darf auch ein Nebenzweck, beispielsweise die individuelle Anpassung der Therapie auf Basis der Forschungsergebnisse oder die über klinische Therapiestudien hinausgehende Mitteilung auffälliger Forschungsergebnisse zum Zwecke der individuellen Gesundheitsvorsorge, verfolgt werden? Zu dieser Frage verhält sich das Gesetz selbst nicht: Weder Wortlaut noch Systematik des § 2 Abs. 2 GenDG lassen aussagekräftige Rückschlüsse darauf zu, wie die Forschungszwecke zu verstehen sind. Den Gesetzesmaterialien lässt sich an einer Stelle die Tendenz entnehmen, das GenDG dort anzuwenden, wo *„konkrete Maßnahmen gegenüber einzelnen Personen“* vorliegen (Deutscher Bundestag 2008). Das

¹⁴ Vgl. Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 29.5.1973 – 1 BvR 424/71, BVerfGE 35, 79, 113.

würde für einen engen Zweckbegriff sprechen, der die Bereichsausnahme des § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG nur dann für anwendbar hält, wenn die Forschung der alleinige Zweck der Maßnahme ist. Dies entspricht auch der Position des Deutschen Ethikrates, der davon ausgeht, dass jeder Nebenzweck zur vollen Anwendbarkeit des GenDG führt (Deutscher Ethikrat 2013). Indes sprechen gewichtige und überzeugende Gründe gegen diese Position. Denn die Konsequenzen eines engen Zweckbegriffs würden die in der Norm niedergelegte und den Materialien zu entnehmende gesetzgeberische Intention konterkarieren. Der Ausschluss der Forschung aus dem Anwendungsbereich des GenDG ist deshalb gerechtfertigt, weil eine Restriktion der Wissenschaftsfreiheit entsprechend abgewogene Vorschriften erfordert, die im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens zum GenDG nicht realisiert werden konnten. Die gesetzgeberische Intention geht deshalb dahin, die Forschung möglichst „unbehelligt“ vom GenDG zu lassen (Linoh&Rosenau 2020). Berücksichtigt man nun die Forschungspraxis, ist anzuerkennen, dass eine klare Grenzziehung der verfolgten Zwecke oft nicht möglich ist. Denn Ärztinnen und Ärzte verfolgen selten einen reinen Forschungszweck, sondern sind immer auch auf die Verbesserung der Behandlung der Patienten und die individuelle Gesundheitsfür- und vorsorge bedacht – und müssen es auch sein. Medizinethische Grundsätze und berufsrechtliche Regelungen sorgen dafür, dass es jedenfalls zweifelhaft wäre, Patientinnen und Patienten bei Vorliegen entsprechender genetischer Daten oder Ergebnisse eine Anpassung der Therapie oder wirksame Vorsorge zu verweigern. Konkret gesprochen: Werden im Rahmen einer Studie durch eine genetische Untersuchung oder Analyse bestimmte genetische Eigenschaften nachgewiesen, die beispielsweise zur Verbesserung einer Behandlung oder Vermeidung einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung eingesetzt werden können, wäre es ärztlich, ethisch und rechtlich schwer vertretbar, diese Daten nicht für die Behandlung zu nutzen. Oft wird aber gerade die Nutzung solcher genetischen Daten für die individuelle Gesundheitsvorsorge oder Therapieoptimierung auch als möglicher Nutzen für die Probanden gesehen oder sogar vom Studiendesign gefordert. Zusätzlich besteht – je nach Art der Untersuchung – auch die Möglichkeit von Zufallsbefunden, über die Rückmeldungen gegeben werden könnten oder sollten. Wenngleich die Frage der Rückmeldepflichten aus medizinethischer bzw. ärztlicher Sicht noch umstritten ist (siehe Kap. III.1.1.), so wird in der Praxis vielen Patientinnen und Patienten die Möglichkeit gegeben, selbst zu wählen, ob Rückmeldungen erfolgen sollen oder nicht. Nimmt man einen engen Forschungszweck ernst, würde ein Großteil der Studien unter das Regime des GenDG fallen, obwohl das Gegenteil vom Gesetzgeber beabsichtigt ist, weil es kaum genetische Studien geben dürfte, die einzig und allein dem wissenschaftlichen Erkenntnisinteresse dienen und aus denen kein individueller Nutzen für die Gesundheitsvorsorge oder Therapie abgeleitet werden kann. Dies wird auch durch Sinn und Zweck der Ausnahme gestützt; denn deren

Anwendungsbereich würde weitgehend leerlaufen, würde man alle Forschungsprojekte, die auch nur einen kleinen Nebenzweck verfolgen, exkludieren.

Eine Abgrenzung, die den gesetzgeberischen Willen weitgehend achtet und dem Sinn und Zweck des § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG gerecht wird, kann daher nur über eine wertende Betrachtung gefunden werden. Maßgeblich für die (Nicht-)Anwendbarkeit der Forschungsbereichsausnahme ist die Frage, was der Hauptzweck der in Rede stehenden Maßnahme ist: Ist dies bei wertender Betrachtung die Forschung, greift § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG und die Maßnahme fällt damit nicht unter das GenDG, anderenfalls bleibt das GenDG anwendbar (Schillhorn&Heidemann 2017, Lino&Rosenau 2020). Damit kann auch praktischen Erfordernissen entsprochen werden, weil – wie dargestellt – oftmals Nebenzwecke verfolgt werden, aber in Relation zum Hauptzweck der Forschung zurücktreten. Die Relation der Zwecke zu bestimmen, dürfte deutlich einfacher fallen, als die Zwecke absolut einzuordnen. So kann die Mitteilung von Forschungsergebnissen mit diagnostischer Bedeutung für den Probanden, der dann auch Patient ist, als Nebenzweck qualifiziert werden, während die Mitteilung von Forschungsergebnissen mit prädiktiver Bedeutung für den Probanden einen eigenständigen und damit keinen Nebenzweck mehr darstellt. Auch für den Fall der Gleichwertigkeit der Zwecke gibt es eine Lösung. Im Zweifelsfall ist der Forschungsfreiheit der Vorzug zu geben. Probanden werden dadurch nicht schutzlos gestellt, sie müssen gleichwohl – mit etwas niedrigeren Anforderungen – umfassend aufgeklärt werden und in die Teilnahme einwilligen. Überdies werden die Dokumente zur Information und Einwilligung – im Rahmen einer berufsrechtlichen Beratung nach der entsprechenden Berufsordnung oder einem formalen Genehmigungsverfahren bei Arzneimitteln oder Medizinprodukten – von einer Ethik-Kommission begutachtet.

7.1.4. Umgang mit Zweckänderungen

Ändern sich die Zwecke im Laufe der Zeit, so stellt sich die Frage nach der Anwendung des GenDG.

7.1.4.1. Von der Forschung zur Krankenversorgung

Die bis zur Änderung der Zwecke vorgenommenen Untersuchungen und Analysen bleiben rechtmäßig, weil sie unter die Bereichsausnahme des § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG fallen. Werden Untersuchungsergebnisse zu medizinischen Zwecken genutzt, gilt das GenDG, weil nun die Forschungsausnahme nicht mehr greift. Deshalb sind neben der allgemeinen Aufklärung im Rahmen des Behandlungsvertrages (§§ 631a ff. BGB) auch die spezielle Aufklärung und gegebenenfalls genetische Beratung nach dem GenDG erforderlich. Ist die Mitteilung von Forschungsergebnissen diagnostischer Untersuchungen an die Patienten Bestandteil des Forschungskonzeptes, kann die nach GenDG erforderliche ärztliche Aufklärung im Rahmen der Einwilligung zur Teilnahme am Forschungsvorhaben ohne großen zusätzlichen Aufwand von jeder approbierten Ärztin und jedem approbierten Arzt durchgeführt werden. Sollen

dagegen Forschungsergebnisse an die Probanden mitgeteilt werden, die eine prädiktive Bedeutung haben, wäre es sinnvoll, dass bereits im Rahmen der Einwilligung zur Teilnahme am Forschungsvorhaben zusätzlich der genetischen Beratungspflicht nach § 10 Abs. 2 bis 4 GenDG entsprochen werden würde. Derzeit ist das gesetzlich nicht vorgesehen.

7.1.4.2. Versicherungs- und Arbeitsrecht

Eine besondere Schutzbedürftigkeit genetischer Daten und Ergebnisse besteht im Versicherungs- und Arbeitsrecht, die der Gesetzgeber durch die §§ 18 ff. GenDG erfasst hat. Es ist offen, welchen Zugriff Versicherungen und Arbeitgeber auf Ergebnisse und Daten genetischer Untersuchungen haben, die im Rahmen von Forschungsvorhaben erhoben wurden.

§ 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG spricht davon, dass das GenDG nur dann nicht anwendbar ist, wenn der Umgang mit genetischen Daten „zu Forschungszwecken“ erfolgt. Es ließe sich argumentieren, dass Versicherungsunternehmen und Arbeitgeber die Mitteilung genetischer Daten oder Ergebnisse gerade nicht zu Forschungszwecken fordern, sondern zur Prognose des mathematischen Versicherungsrisikos oder im Interesse des Arbeitsschutzes. Dann würde § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG nicht greifen, die Ausnahme vom GenDG würde also nicht gelten und die §§ 18 ff. GenDG wären anwendbar. Mit dieser eng am Wortlaut orientierten Auslegung wären somit auch Forschungsdaten von §§ 18 ff. GenDG erfasst.

Mit dem oben ausgeführten gesetzgeberischen Willen, die Forschung umfangreich zu privilegieren, ließe sich aber dagegen vertreten, dass Forschung von vornherein nach § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG nicht dem GenDG unterfällt. Damit scheidet auch eine direkte Anwendung der §§ 18 ff. GenDG aus.

Lässt sich über diese beiden Auslegungsmöglichkeiten streiten, ist allerdings der Regelungszweck der §§ 18 ff. GenDG unbestritten. Er ist darin zu sehen, die Gefahr genetischer Diskriminierungen zu unterbinden und das Recht auf informationelle Selbstbestimmung zu schützen. Die Interessenlage ist unabhängig davon, ob die genetischen Ergebnisse oder Daten im Rahmen genetischer Untersuchungen oder im Rahmen von Forschungsvorhaben erhoben worden sind. Beide Bereiche sind in der Wertung in gleicher Weise schutzwürdig. Jedenfalls erscheint eine analoge Anwendung der §§ 18 ff. GenDG daher sachgerecht. Der Gesetzgeber ist davon ausgegangen, dass die genetische Forschung nicht in konkreten Maßnahmen gegenüber einzelnen Personen mündet und dass die allgemeinen gesetzlichen Bestimmungen zum Schutz solcher Daten oder Ergebnisse ausreichen (Stockter 2022). Demnach läge eine planwidrige Regelungslücke, die eine Analogie ermöglicht, vor. Angesichts der nicht so deutlichen Rechtslage erscheint eine Klarstellung durch den Gesetzgeber sinnvoll und wünschenswert.

Resümee

Diese Erörterungen zeigen einen gesetzgeberischen Handlungsbedarf: Genetische Daten und Ergebnisse werden im Bereich der Forschung nur durch allgemeine Regelungen wie das Datenschutzrecht oder das Recht des Behandlungsvertrages geschützt. Diese Regelungen werden dem Charakter dieser Daten und Ergebnisse nicht in vollem Umfang gerecht. Deshalb bleibt der Gesetzgeber gefragt, auch für den Bereich der medizinischen Forschung eine Regelung zu treffen, die einerseits die Forschungsfreiheit und die Bedeutung der genetischen Forschung insgesamt berücksichtigt, andererseits aber auch einen angemessenen Ausgleich mit den Schutzinteressen der Patienten und Probanden sowie deren genetischen Verwandten bietet.

7.2. Anwendungsbereich des GenDG: Ultraschalldiagnostik nach den Mutterschafts-Richtlinien (§ 3 Nr. 1 und Nr. 2 GenDG)

Dass die GEKO elf Jahre nach Inkrafttreten des GenDG noch mit Fragen zum Anwendungsbereich konfrontiert wird, hat seinen Grund darin, dass sich eine trennscharfe Abgrenzung zwischen genetischen Untersuchungen und anderen Untersuchungen nicht aus dem GenDG ergibt. Die Legaldefinition in § 3 Nr. 1 und Nr. 2 GenDG lässt relativ weite Auslegungsspielräume zu. Nach ihr ist eine genetische Untersuchung eine auf den Untersuchungszweck gerichtete genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften. Letztere ist wiederum eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse. Deutlich wird, dass es hier auf eine gewisse subjektive Zweckbindung der Untersuchung ankommt. Sie muss auf genetische Eigenschaften gezielt sein; denn nur dann ist sie darauf „gerichtet“ und dann erfolgt sie „zur“ Feststellung solcher genetischer Eigenschaften (Rosenau 2011). Damit ist der klinische Kontext von entscheidender Bedeutung. Zu fragen ist damit, ob sich aus diesem ergibt, dass die Ultraschalldiagnostik nach den Mutterschafts-Richtlinien mit der expliziten Fragestellung nach bestimmten genetischen Eigenschaften verbunden ist. Darauf kommt es nach der 1. Mitteilung der Gendiagnostik-Kommission vom 02.02.2010 an.¹⁵

Ein Beispiel für die schwierigen Graubereiche bilden weitere Ultraschalluntersuchungen, welche nach der Anlage 1c zu den Mutterschafts-Richtlinien (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022b) angezeigt sind, wenn sie der Abklärung und Überwachung von pathologischen Befunden dienen und eine der dort aufgeführten Indikationen vorliegt. Diese werden sodann unter Ziffer 1 genannt, das heißt, es liegen bei der Schwangeren bestimmte Auffälligkeiten vor,

¹⁵ 1. Mitteilung der GEKO zu den Begriffen „genetische Analyse“ und „Nachweis“ der Einwilligung gegenüber der beauftragten Person oder Einrichtung:
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Mitteilungen/GEKO_Mitteilung_01.html, zugegriffen am 17.06.2022

wie z. B. eine Blutung oder eine Zervixinsuffizienz. Möglich ist auch, dass zuvor eine Anomalie oder Erkrankung des Fetus als Indikation für eine Ultraschalluntersuchung festgestellt wurde.

Entscheidend ist nun, ob der abzuklärende Befund möglicherweise einen genetischen Hintergrund hat oder nicht. Sollte die Indikation für die weiterführende feindiagnostische Ultraschalluntersuchung etwa eine psychische Belastungsproblematik der Schwangeren (lediglich etwa Fehlbildungsangst) sein oder eine vorausgehende Schwangerschaftskomplikation ohne genetischen Hintergrund, wäre die Ultraschalluntersuchung keine genetische Untersuchung im Sinne des GenDG.

Lässt aber die Indikation eine genetische Erkrankung vermuten, dürfte eine vorgeburtliche genetische Untersuchung im Sinne des § 15 GenDG vorliegen, insbesondere dann, wenn in der Familie bereits genetisch bedingte Erkrankungen und Fehlbildungen bekannt sind. Denn dann erfolgt diese Ultraschalluntersuchung explizit mit der Fragestellung nach der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Eigenschaft mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung und stellt eine genetische Untersuchung in Form der vorgeburtlichen Risikoabklärung (§ 3 Nr. 1b GenDG) dar. Sobald folglich eine Indikation einer genetischen Erkrankung im Raum steht, sind die Ultraschalluntersuchungen, die diese Frage abklären sollen, genetische Untersuchungen und unterfallen dem GenDG.

Resümee

Ultraschalluntersuchungen nach den Mutterschafts-Richtlinien sind nicht immer eindeutig dem Anwendungsbereich des GenDG zuzuordnen. Maßgeblich ist die subjektive Zweckbindung der Untersuchung. Zielt diese auf die Abklärung genetischer Eigenschaften bzw. die Suche nach Hinweisen auf genetisch bedingte Auffälligkeiten, greift das GenDG. Jedenfalls ab dem Zeitpunkt, zu dem eine genetische Erkrankung zu vermuten ist, kommt dieses zur Anwendung.

7.3. Problemstellung genetische Untersuchung bei demenzerkrankten nicht-einwilligungsfähigen Personen (§14 GenDG)

Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer genetischen Disposition bei einer ratsuchenden Person, in deren Familie sich gehäuft Erkrankungsfälle ohne bekannte genetische Ursache finden, ist in der Regel eine diagnostische genetische Untersuchung einer zuvor bereits erkrankten Person (Indexperson) der Familie erforderlich. Diese sog. Indexperson ist in den Fällen unabdingbar, bei denen bei der ratsuchenden Person selbst keine Mutation im Sinne einer genetischen Disposition nachgewiesen werden konnte. Hier lässt sich das Erkrankungsrisiko nur durch die genetische Untersuchung der verwandten Indexperson abklären. Mit zunehmender Lebenserwartung kann dies zunehmend Indexpersonen betreffen, die an einer Demenz erkrankt und nicht-einwilligungsfähig sind. In diesem Fall liegt die Entscheidung, ob diagnostische genetische Untersuchungen an der demenzerkrankten Person in deren Interesse sind, bei der vorsorgebevollmächtigten Person, die den mutmaßlichen Willen der

nicht-einwilligungsfähigen Person ermitteln muss. Die vorsorgebevollmächtigte Person hat dabei gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 2 GenDG (vgl. Richtlinie der GEKO zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen (Gendiagnostik-Kommission 2011)) das Ablehnungsrecht der nicht-einwilligungsfähigen Person zu wahren. Das Ergebnis dieser genetischen Untersuchung wirkt sich unmittelbar auf die ratsuchende Person aus, weil sich auf der Grundlage dessen unter Umständen präventive Maßnahmen einleiten lassen, die sich lebensverlängernd auswirken können.

Das GenDG regelt in § 14 genetische Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen. Eine genetische Untersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn sie von unmittelbarem Nutzen für die betroffene Person ist, d. h. geeignet ist, einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung vorzubeugen, sie zu vermeiden oder zu behandeln, und wenn insbesondere die genetische Untersuchung nicht von der nicht-einwilligungsfähigen Person abgelehnt wird. Sogenannte fremdnützige genetische Untersuchungen sind mit einer Ausnahme untersagt. Diese Ausnahme bezieht sich auf die Konstellation, bei der

„bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine geplante Schwangerschaft nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik auf andere Weise nicht klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling der genetisch verwandten Person auftreten kann“ (§ 14 Abs. 2 Nr. 1 GenDG).

Begründet wird dies wie folgt:

“Diese Ausnahmeregelung ist entsprechend der akzeptierten und angewandten Praxis unter dem Gesichtspunkt des Nutzens für einen Familienangehörigen für Familien von Bedeutung, in denen eine genetische Erkrankung bekannt ist und im Rahmen der Familienplanung das genetische Risiko weiterer Erkrankungen oder gesundheitlicher Störungen bei potenziellen Nachkommen abgeschätzt werden soll“ (Deutscher Bundestag 2008).

Mit dieser expliziten Nennung sind andere fremdnützige genetische Untersuchungen an Menschen, die nicht-einwilligungsfähig sind, nach der jetzigen Rechtslage ausgeschlossen. Somit ist die genetische Untersuchung einer demenzerkrankten Person, die zuvor selbst an einer genetisch bedingten Krankheit erkrankt ist, zum Zwecke der Möglichkeit der prädiktiven Untersuchung bei einem oder einer Angehörigen als weitere Ausnahme nicht vorgesehen.

7.3.1. Beurteilung der Nicht-Einwilligungsfähigkeit der Indexperson

In Bezug auf die Beurteilung der Nicht-Einwilligungsfähigkeit wird in der Begründung zu § 14 GenDG festgestellt:

„Die Frage, ob eine Person einwilligungsfähig ist, beurteilt sich – wie auch sonst im Rahmen von Behandlungsverhältnissen – weder abstrakt generell noch anhand einer

festen Altersgrenze, sondern nach der Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit der Person in die konkret beabsichtigte genetische Untersuchung“ (Deutscher Bundestag 2008)

Das bedeutet, die Person muss auf der Grundlage der ärztlichen Aufklärung die Bedeutung, Tragweite und die Risiken der konkreten ärztlichen Maßnahme erkennen und verstehen, sowie sich *„ein eigenes Urteil bilden und nach dieser Einsicht handeln“* können (Bundesärztekammer 2019). Demenz kann die Einwilligungsfähigkeit beeinflussen, ist aber *„für sich genommen kein Grund, dem betreffenden Patienten die Einwilligungsfähigkeit abzusprechen“* (Bundesärztekammer 2019). Dies gilt auch dann, wenn eine rechtliche Betreuung vorliegt und die *„Gesundheitsvorsorge zum Aufgabenkreis des rechtlichen Betreuers gehört“* (Bundesärztekammer 2019).

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann die Einwilligungsfähigkeit erst nach einer *„adressatengerechten Aufklärung“* und bezogen auf die konkrete Situation abschätzen. Sie muss barrierefrei erfolgen und die individuellen Anforderungen (angemessene Vorkehrungen) gemäß UN-Behindertenrechtskonvention (UN-BRK) berücksichtigen. Hierbei gibt es mehrere Probleme: Die Feststellung der Einwilligungsfähigkeit ist mit Unsicherheit verbunden (vgl. Bundesärztekammer 2019 sowie Klie et al 2022). Untersuchungen zufolge divergieren die Einschätzungen über die Einwilligungsfähigkeit im *„Graubereich“* erheblich (Bundesärztekammer 2019). Hinzu kommt, dass die *„adressatengerechte Aufklärung“* ein wichtiger Faktor für die Fähigkeit, in medizinische Maßnahmen einzuwilligen, ist, es hierfür aber keinen Standard für Anforderungen an diese gibt. So gibt es bisher nur ein konkretes Beispiel, das sich an Menschen mit Demenz richtet und als Orientierung dienen kann (vgl. Klie et al. 2022, S. 46). Die Empfehlung der Bundesärztekammer zum Umgang mit Zweifeln an der Einwilligungsfähigkeit gibt allgemeine (Bundesärztekammer 2019), die S2k-Leitlinie *„Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen“* konkrete Hinweise, auch zum Verfahren der Prüfung der Einwilligungsfähigkeit (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2020a).

Es erscheint empfehlenswert, unter Beteiligung von Menschen mit Demenz adressatengerechtes Aufklärungsmaterial zu erstellen. Dies eröffnet die Möglichkeit – unter Beachtung der S2k-Leitlinie *„Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen“*, dass Menschen mit Demenz in die Entnahme und die Verwendung von Blut für genetische Untersuchungen, die zum Nutzen von Angehörigen sind, ihre informierte Einwilligung geben können. Vor und während der Blutentnahme ist der natürliche Willen zu beachten.

7.3.2. Prüfung des Eigennutzens der Indexperson

Es kann auch Situationen geben, in denen die nicht-einwilligungsfähige Indexperson im Sinne von § 14 Abs. 1 Nr. 1 GenDG von der genetischen Untersuchung profitiert, weil deren Ergebnis

dazu führen kann, therapeutische Maßnahmen zu ermöglichen, Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen zu vermeiden oder diesen vorzubeugen. In diesen Fällen ist die genetische Untersuchung der nicht-einwilligungsfähigen Indexperson zulässig, weil sie mit einem unmittelbaren Nutzen für diese verbunden ist.

Andernfalls muss immer geprüft werden, ob die alleinige genetische Untersuchung der ratsuchenden Person zielführend sein kann. In ca. 10 % der Fälle trifft dies zu, nämlich dann, wenn das Ergebnis dieser Untersuchung positiv ausfällt, d. h. eine Veränderung einer genetischen Eigenschaft im Sinne einer genetischen Disposition nachgewiesen werden konnte. In solchen Fällen ist eine genetische Untersuchung der Indexperson nicht notwendig. Das bedeutet aber auch, dass sich in einem Großteil der Fälle die genetische Disposition ohne die Mituntersuchung der nicht-einwilligungsfähigen Indexperson auf andere Weise nicht klären lässt.

Resümee

Gemäß § 14 GenDG sind genetische Untersuchungen nicht-einwilligungsfähiger Personen im Drittinteresse (Fremdnutzen) nur im Hinblick auf reproduktive Entscheidungen Verwandter, nicht dagegen zur alleinigen Risikoabklärung für spätmanifestierende Erkrankungen bei der ratsuchenden verwandten Person, also ohne zusätzlich vorliegendes reproduktives Interesse zulässig. Demnach ist ausgeschlossen, dass z. B. eine nicht-einwilligungsfähige demenzerkrankte Person als „Indexfall“ genetisch untersucht wird, wenn es nur darum ginge, ein Erkrankungsrisiko bei einer genetisch verwandten Person prüfen zu können. Diesen Konflikt könnte nur eine Gesetzesänderung lösen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich zwar um eine fremdnützige genetische Untersuchung Nicht-Einwilligungsfähiger ohne unmittelbaren eigenen gesundheitlichen Nutzen handelt, deren Ergebnis sich jedoch unmittelbar auf eine lebende, verwandte Person auswirken und unter Umständen präventive lebensverlängernde Maßnahmen ermöglichen kann.

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

Entsprechend des gesetzlichen Auftrags nach § 23 Abs. 4 GenDG bewertet die GEKO regelmäßig wichtige Entwicklungen der Wissenschaft und Technik zur Feststellung genetischer Eigenschaften, die (potentiell) unter den Regulationsbereich des GenDG fallen. Darüber hinaus soll die GEKO die Anforderungen und Implikationen der gesetzlichen Vorgaben im Hinblick auf die neuen Entwicklungen konkretisieren. Im Rahmen ihrer Aufgaben nimmt die GEKO ihre Verantwortung wahr, den Gesetzgeber und die Allgemeinheit über diese Entwicklungen der genetischen Diagnostik auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik zu informieren und auf deren potentielle Implikationen in medizinischer, gesellschaftlicher, sozialer und ethischer Hinsicht hinzuweisen.

1. Next-Generation Sequenzierung

1.1. Herausforderung der Befundung von Gen-Varianten unklarer klinischer Bedeutung (VUS) in der humangenetischen genetischen Diagnostik

Das Paradigma der modernen Humangenetik verschiebt sich zunehmend von der Identifizierung zur Interpretation von genetischen Varianten. Die Charakterisierung von Varianten unklarer klinischer Bedeutung (variants of uncertain significance, VUS) hinsichtlich ihrer pathogenen Relevanz ist deshalb ein langfristig wichtiges, wissenschaftliches Unterfangen zur Translation genetischer Befunde in die Patientenversorgung. Die Verwirklichung dieses Ziels ist allerdings ein komplexer, langwieriger und Ressourcen benötigender Prozess, der die Entwicklung standardisierter und genspezifischer Klassifikationskriterien (wie die ACMG-Kriterien), die Etablierung von Expertengremien, große Validierungskohorten, die oft aufwändige funktionelle Untersuchung und die Kuratierung allgemeiner und genspezifischer Datenbanken umfasst.

Für medizinische Zwecke sollen VUS nur in Genen ausgewertet und berichtet werden, die mit einem bekannten Phänotyp assoziiert sind (S1-Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren der Keimbahn, Statement 32) (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2018). Durch eine evidenzbasierte Auswahl der Zielregion(en) und damit die Beschränkung der genetischen Analyse auf klar definierte Krankheitsgene wird die Anzahl von detektierten VUS minimiert. VUS in etablierten Krankheitsgenen werden definitionsgemäß weder zur klinischen Entscheidungsfindung noch zur prädiktiven Untersuchung genetisch verwandter Angehöriger herangezogen.

Im wissenschaftlichen Kontext erfolgt häufig die Ausweitung der Analyse auf neue, noch unzureichend charakterisierte Kandidatengene (genes of uncertain significance, GUS). Dabei handelt es sich um Gene, deren kausale Relevanz für einen bestimmten Phänotyp aufgrund

der Datenlage noch nicht eindeutig geklärt ist. Werden Kandidatengene mit einbezogen, steigt die Zahl unklarer Varianten deutlich an, ohne dass sich die Aufklärungsquote nennenswert ändert (Maxwell et al. 2016). Die evidenzbasierte und evidenzgenerierende Auswahl der zu untersuchenden Gene im Rahmen einer (virtuellen) Gen-Panel-Untersuchung hat folglich auch in Zukunft für viele Fragestellungen weiterhin ihre Berechtigung.

Grundsätzlich tragen genetische Untersuchungsbefunde – so wie andere medizinische Befunde auch – einen Zeitstempel, der das Wissen um genetische Varianten in den untersuchten Genen (Stand der Wissenschaft), die technischen Möglichkeiten, den aktuellen Phänotyp und zu diesem Zeitpunkt bekannte Familiendaten, aber z. B. auch populationsspezifische Daten beinhaltet. Die Zuordnung einer genetischen Variante als neutral oder pathogen wird sich sehr wahrscheinlich auch in Zukunft nicht ändern, da die aktuelle Datenlage für eine sichere Beurteilung bereits ausreichend ist. Hingegen kann sich die Einstufung einer genetischen Variante als VUS durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse ändern, weshalb aus medizinischer Sicht eine Neubewertung anhand der aktuellen Datenlage im Rahmen der Krankenversorgung notwendig bzw. wünschenswert sein kann. Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige können am wissenschaftlich-technischen Fortschritt durch Aufklärung der Bedeutung von VUS jedoch nur dann teilhaben, wenn sie über die, ihr Untersuchungsergebnis betreffenden, Wissensfortschritte informiert werden, z. B. durch das Angebot einer aktiven Kontaktaufnahme durch die Betroffenen oder ein Recall-System. Dies kann sowohl die Option der ergänzenden Bewertung bereits identifizierter VUS als auch die Nachuntersuchung weiterer Gene betreffen. Deshalb weist die GEKO in ihrer aktualisierten Richtlinie zur Bedeutung genetischer Eigenschaften darauf hin, dass es den Betroffenen zumindest ermöglicht werden soll, sich zu gegebener Zeit nach einer aktuellen klinisch-wissenschaftlichen Neubewertung einer im Kontext einer diagnostischen genetischen Untersuchung nachgewiesenen VUS zu erkundigen bzw. danach, ob sich aus der Neubewertung einer VUS eine klinische Handlungsoption ergibt (Gendiagnostik-Kommission 2021, siehe Kap.II.2.). Dieses Angebot sollte im Befundbericht zur VUS dokumentiert sein und einen konkreten Zeitraum beinhalten.

Um diesem Erfordernis in der Regelversorgung ansatzweise gerecht zu werden, hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung eine Ziffer in den geltenden Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) aufgenommen, die es ermöglicht, nach vier Jahren eine bereits dokumentierte VUS erneut zu bewerten. Diese Reevaluation ist aufwendig, weil sichergestellt werden muss, dass die Bewertung nach konsentierten Kriterien erfolgt (Richards et al. 2015, Hauke et al. 2021) und beispielsweise eine in allgemein zugänglichen Datenbanken bisher als VUS eingestufte genetische Variante nun als pathogen dokumentiert werden muss. Da Datenbankeinträge einer genetischen Variante nur in Bezug auf einen bestimmten klinischen Kontext erfolgen, müssen Labore detaillierte Interpretationen und klinische Daten eintragen

(z. B. „conditions“ in ClinVar), technische Informationen wie die angewandte Methode zur Verfügung stellen und sich identifizieren, um Kontakte zu ermöglichen.

Ein flächendeckendes Recall-System hat das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs für häufige Tumordispositionssyndrome implementieren können, indem es mit Hilfe von Forschungsmitteln eine Datenbank mit automatisierter Mitteilung neuer Befundbewertungen etabliert hat. Die Neubewertungen werden durch ein Expertengremium erstellt, welches die Fachliteratur in regelmäßigen Abständen daraufhin überprüft, ob es neue Informationen über die VUS gibt bzw. entsprechende Zusatzuntersuchungen im wissenschaftlichen Kontext veranlasst. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, die klinische Befundung von Gen-Panel-Untersuchungen in einem Wissen generierenden Umfeld mit der Möglichkeit begleitender Zusatzforschung durchzuführen. Eine engmaschige Reevaluation von genetischen Untersuchungsergebnissen ist allerdings für seltene Erkrankungen derzeit weder personell noch technisch umsetzbar.

Da genomweite Analysen zunehmend Gen-Panel-Analysen ablösen bzw. ergänzen werden, wird sich das Problem des Umgangs mit VUS weiter verschärfen, wenn die für einen bestimmten Phänotyp ursächlichen Hauptgene nicht definiert sind bzw. keine selektive Auswertungsstrategie angewandt wird. Gemäß § 64e SGB V, der durch das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG) vom 19.07.2021 eingeführt wurde, soll ein Modellvorhaben durchgeführt werden, durch das eine umfassende Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen implementiert wird. Dieses Modellvorhaben umfasst eine einheitliche, qualitätsgesicherte, standardisierte und nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Forschung zu erbringende Diagnostik und eine personalisierte Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung. Es wäre wünschenswert, wenn das GVWG Infrastrukturmaßnahmen vorantreiben würde, um im Rahmen einer Wissen-generierenden Versorgung Lücken bei der Klärung der Bedeutung von VUS zu schließen.

Das Monitoring genetischer Varianten wird allerdings durch die in § 12 GenDG vorgeschriebene Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen erheblich erschwert, worauf die GEKO bereits in ihrem 3. Tätigkeitsbericht (Gendiagnostik-Kommission 2019) hingewiesen hat. Die GEKO geht deshalb davon aus, dass bei jeder VUS so lange von einem schutzwürdigen Interesse ausgegangen werden muss und deren Vernichtung auszusetzen ist, bis deren Bedeutung geklärt ist. Deshalb fallen Unterlagen über VUS nach Ansicht der GEKO nicht unter die Vernichtungspflicht nach § 12 GenDG (Gendiagnostik-Kommission 2019).

Resümee

Wenn bei einer Patientin oder einem Patienten eine VUS in einem Gen identifiziert wird, für das ein ursächlicher Zusammenhang mit einem bestimmten Phänotyp beschrieben ist, kann diese nicht zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen. Vielmehr sollten alle klinischen Entscheidungen auf der persönlichen und familiären Vorgeschichte basieren. Den Betroffenen soll ermöglicht werden, sich zu gegebener Zeit nach einer Neubewertung der nachgewiesenen Variante zu erkundigen und gegebenenfalls weitere genetische Untersuchungen in Anspruch zu nehmen.

1.2. Umgang mit klinisch relevanten Zufallsbefunden

Im Rahmen genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken, etwa unter Einsatz der Next-Generation Sequenzierung, können sich nicht intendierte und unerwartet erhobene Befunde ergeben. Das sind solche, die außerhalb des Untersuchungszwecks unbeabsichtigt festgestellt wurden. Hier stellt sich die Frage, ob diese genetischen Untersuchungsergebnisse den Patienten und Patientinnen mitzuteilen sind, wenn diese entweder eine erkennbar klinische Relevanz haben oder die klinische Relevanz unklar, aber nicht auszuschließen ist.

Zum Umgang mit Zufallsbefunden bei nicht-genetischem Kontext hat der BGH in seinem Urteil vom 21.12.2010 (Bundesgerichtshof 2010) Vorgaben gemacht. In der klassischen Diagnostik kann beispielsweise eine Röntgenaufnahme der Lunge, die zur Überprüfung der Anästhesiefähigkeit in Vorbereitung auf die Operation angefertigt wurde, auf ein tumoröses Geschehen hindeuten. Es handelt sich um einen Zufallsbefund, der mit dem eigentlichen Zweck der Untersuchung nicht in Zusammenhang steht. Zum Umgang mit einem solchen Zufallsbefund führt der BGH aus, der Arzt oder die Ärztin habe eine Aufnahme sorgfältig auszuwerten und *„krankhafte[n] oder zumindest kontrollbedürftige[n] Befunde[n]“* (Bundesgerichtshof 2010) (BGHZ 188, 29, 31) nachzugehen. Dies ergebe sich aus der Fürsorgepflicht. In der klassischen Diagnostik deutet ein Zufallsbefund auf eine bestehende Erkrankung hin, die eine weitere Untersuchung und gegebenenfalls notwendige Reaktion durch die entsprechende Fachärztin oder den entsprechenden Facharzt erfordert. Daraus kann gefolgert werden, dass der BGH die Handlungspflicht der ärztlichen Person an die Kontrollbedürftigkeit eines Befundes und sodann an eine Behandlungsbedürftigkeit und -möglichkeit anknüpft. *„Vor in diesem Sinne für ihn erkennbaren ‚Zufallsbefunden‘ darf der Arzt nicht die Augen verschließen“* (Bundesgerichtshof 2010) (BGHZ 188, 29, 35). Diese Rechtsansicht bestätigte der BGH in seinem Urteil vom 26.05.2020 (Bundesgerichtshof 2020). Die ärztliche Person müsse gerade *„all die Auffälligkeiten zur Kenntnis und zum Anlass für die gebotenen Maßnahmen“* nehmen, die auf schwerwiegende Erkrankungen hindeuten und deren Feststellung gerade Zweck der Untersuchung waren (hier Mamillenretraktion bei Durchführung eines Mammographie-Screenings).

Nun stellt sich die Frage, inwieweit sich die Beurteilung des BGH auf das GenDG übertragen lässt. Bisher fehlen dazu höchstrichterliche Aussagen. Insoweit ist die Rechtslage (noch) unsicher.

Anders als in der klassischen Diagnostik, bei der aus der Feststellung des Befundes unmittelbar eine Handlungsmöglichkeit erwächst, weil sie eine bereits bestehende Erkrankung anzeigt, handelt es sich bei genetischen nicht intendierten Befunden häufig nur um Wahrscheinlichkeitsaussagen. Ob eine Erkrankung jemals eintreten wird, ist unsicher. Das Sichtbarwerden eines genetischen Befundes allein gebietet damit kein unmittelbares Handeln der Ärztin oder des Arztes.

Ein genetischer Befund hat unterschiedliche Qualität, die im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Penetranz festgestellter Mutationen steht. Deshalb kann ein genetischer Befund weder den Eintritt der Erkrankung noch deren Schweregrad sicher voraussagen. Nicht alle festgestellten Erkrankungen sind behandelbar. Noch immer gibt es Varianten unklarer klinischer Bedeutung (VUS) (siehe Kap.III.1.1.).

Auch deshalb geht das Gesetz von der Besonderheit genetischer Daten (genetischer Exzeptionalismus) aus (Deutscher Bundestag 2008): Es handelt sich um persönliche identitätsrelevante Gesundheitsdaten, die ihre Bedeutung über lange Zeiträume behalten, mit hohem prädiktivem Potential verbunden sind und gegebenenfalls auch Informationen über Dritte (Verwandte) offenbaren. Gerade deshalb kommt der informationellen Selbstbestimmung der Patientin oder des Patienten besondere Beachtung zu und erhält das Recht auf Nichtwissen erstmals im GenDG gesetzliche Anerkennung. Da eine ungefragte Mitteilung auffälliger gendiagnostischer Befunde in das Recht auf Nichtwissen eingreift, dürfte im Ergebnis die Übertragung der Rechtsprechung des BGH auf gendiagnostische Untersuchungen zu verneinen sein.

Aufgrund der mit dem Wissen verbundenen Unsicherheit dürfte sich an der Bewertung auch nichts ändern, sollte es sich um einen Befund mit höherer Penetranz und einer behandelbaren Erkrankung handeln. Denn auch dann gilt das Recht auf Nichtwissen der Patientin oder des Patienten umfassend, die oder der selbst entscheiden darf, mit einer Wahrscheinlichkeitsaussage konfrontiert zu werden, die eine erhebliche Lebensveränderung nach sich ziehen könnte.

Resümee

Die besseren Argumente sprechen dafür, dass die Rechtsprechung des BGH zur Mitteilungspflicht von auffälligen und behandlungsbedürftigen Befunden jenseits der eigentlichen Indikationsstellung nicht auf genetische Untersuchungen nach dem GenDG zu übertragen sind.

1.3. Mitteilung von Ergebnissen genetischer Analysen außerhalb des Untersuchungszwecks (sog. Zufallsbefunde)

Im klinischen Alltag stellt sich sowohl für die verantwortliche ärztliche Person als auch für die von dieser mit der genetischen Analysen beauftragte Person oder Einrichtung die Frage, wer gegebenenfalls für die von einer untersuchten Person ausdrücklich gewünschte Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden verantwortlich ist: die verantwortliche ärztliche Person oder die von dieser mit der genetischen Analyse beauftragte Person oder Einrichtung.

Die verantwortliche ärztliche Person ist gemäß § 9 GenDG für die Aufklärung der betroffenen Person, für die Einholung der schriftlichen Einwilligung gemäß § 8 GenDG und für die Ergebnismitteilung gemäß § 11 Abs. 1 GenDG verantwortlich. Die verantwortliche ärztliche Person soll gegebenenfalls auch über mögliche Zufallsbefunde aufklären und mit der untersuchten Person schriftliche Vereinbarungen über deren Mitteilung oder Nicht-Mitteilung treffen.

Mit der Durchführung der genetischen Analyse kann die verantwortliche ärztliche Person gemäß § 7 Abs. 2 GenDG eine entsprechend qualifizierte Person oder Einrichtung beauftragen. Diese darf erst mit der Analyse beginnen, wenn ihr die schriftliche Einwilligung der betroffenen Person vorliegt. Über die schriftliche Einwilligung erhält die beauftragte Person oder Einrichtung häufig auch Kenntnis über die zwischen der verantwortlichen ärztlichen Person und der betroffenen Person getroffene Vereinbarung hinsichtlich der Mitteilung oder Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden.

Aus den oben genannten Verpflichtungen der verantwortlichen ärztlichen Person und der Tatsache, dass sie die Vereinbarung über die Mitteilung oder Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden mit der betroffenen Person vereinbart hat, ergibt sich, dass nur die verantwortliche ärztliche Person die Verantwortung für die Mitteilung oder Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden haben kann.

Eine beauftragte Person beurteilt die ursächliche Bedeutung der erhobenen genetischen Ergebnisse zwar mit hoher humangenetischer und meist auch ärztlicher Kompetenz, aber eben nur nach Aktenlage (Angaben auf dem Überweisungs-/Anforderungsschein) und ohne die betroffene Person gesehen zu haben. Daher ist es möglich, dass die Bedeutung der erhobenen Ergebnisse durch die verantwortliche ärztliche Person im Einzelfall durch die persönliche Kenntnis der betroffenen Person, ihrer Lebensumstände und aller erhobenen Vorbefunde anders bewertet wird als durch die beauftragte Person.

Darüber hinaus kann gegebenenfalls nur die verantwortliche ärztliche Person beurteilen, ob es sich bei einer identifizierten genetischen Variante tatsächlich um einen Zufallsbefund handelt oder ob sich die Differentialdiagnose durch Kenntnis des Befundes ändert. So könnte der Nachweis einer Deletion im BRCA1-Gen bei einem kleinen Kind mit unspezifischen

Dysmorphiezeichen und Entwicklungsverzögerung von einer beauftragten Person oder Einrichtung als Zufallsbefund im Hinblick auf ein Tumorprädispositionssyndrom bewertet werden, der bei fehlender Einwilligung für die Mitteilung von Zufallsbefunden nicht mitzuteilen wäre. Für die verantwortliche ärztliche Person könnte die *BRCA1*-Deletion der entscheidende Hinweis auf eine bisher differentialdiagnostisch nicht in Erwägung gezogene, atypische Fanconi-Anämie als Ursache der Entwicklungsverzögerung des Kindes sein, dem weiter nachzugehen wäre, der aber verloren ginge, würde die beauftragte Person oder Einrichtung und nicht die verantwortliche ärztliche Person die Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden praktisch umsetzen (so auch in Keupp et al. 2019).

Zweifelsohne kann das Wissen um eine genetische Konstitution, deren Kenntnis für die untersuchte Person (und möglicherweise deren verwandte Angehörige) von relevantem gesundheitlichem Nutzen sein könnte, aber entsprechend der Einwilligungserklärung nicht mitgeteilt werden darf, sowohl die verantwortliche ärztliche Person als auch die mit der genetischen Analyse beauftragten Personen oder Einrichtungen in Konflikte bringen. Gleichwohl ist der Patientenwille zu achten. Deshalb kommt der Aufklärung über die Möglichkeit des Auftretens von Zufallsbefunden und den möglichen Konsequenzen von deren Mitteilung oder Nicht-Mitteilung im Rahmen des persönlichen Gesprächs zwischen der verantwortlichen ärztlichen Person und der betroffenen Person eine besondere Bedeutung zu (Gendiagnostik-Kommission 2017), die weder durch Hinweise noch durch Ankreuzmöglichkeiten auf einem Einwilligungsformular oder Anforderungsschein ersetzt werden kann.

Resümee

Die Verantwortung für die praktische Umsetzung einer zwischen der verantwortlichen ärztlichen Person und der betroffenen Person vereinbarten Nicht-Mitteilung von Zufallsbefunden verbleibt allein bei der verantwortlichen ärztlichen Person. Die mit der genetischen Analyse beauftragte Person oder Einrichtung muss der beauftragenden ärztlichen Person auch die erhobenen Zufallsbefunde mitteilen. Diese Mitteilung muss nicht im eigentlichen Befundbericht, sondern kann auch z. B. in einem Anhang oder einem separaten Brief erfolgen.

1.4. Klinische Relevanz polygener Risikoscores (PRS)

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde im Rahmen einer Vielzahl genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) nach genetischen Komponenten für häufige multifaktorielle Erkrankungen wie Krebs, Diabetes mellitus und psychiatrische Krankheiten unter der Hypothese gesucht, dass eine große Zahl genetischer Varianten mit jeweils kleiner Effektstärke zum Erkrankungsrisiko beiträgt. Der polygene Risikoscore (PRS) fasst die

Auswirkungen dieser genetischer Varianten, die additiv wirken, in einer einzigen Zahl zusammen. Damit wird, im Rahmen des genetischen Beitrags, eine Feststellung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer multifaktoriellen Krankheit im Sinne einer Krankheitsdisposition möglich. Im „Polygenic Score Catalog“ (<https://www.pgscatalog.org>), eine Datenbank veröffentlichter PRS, sind mittlerweile 2.149 PRS für 524 Krankheitsbilder hinterlegt (Lambert et al. 2021).

Der Stand der Erkenntnisse kann am Beispiel Brustkrebs exemplarisch dargelegt werden. In den GWAS-Studien der vergangenen Jahre wurden mehr als 211.000 (Sakoda et al. 2013) und 533.000 SNPs (Amos et al. 2017) bei insgesamt mehr als 122.000 Brustkrebspatientinnen bzw. 105.000 nicht von Brustkrebs betroffenen Kontrollpersonen (Michailidou et al. 2017), meist europäischer Abstammung, untersucht. Zum jetzigen Zeitpunkt wurden etwa 170 unabhängige SNPs mit statistisch signifikanter Brustkrebs-Assoziation identifiziert (z. B. Easton et al. 2007, Michailidou et al. 2013, Milne et al. 2017), welche etwa 18 % der familiären Brustkrebsfälle erklären könnten (Michailidou et al. 2017, Milne et al. 2017). Der Effekt des PRS konnte auch in prospektiven Studien belegt werden (Li et al. 2017). Die Daten deuten darauf hin, dass das PRS-basierte prognostizierte Risiko zu einer Änderung der konsentierten risiko-adaptierten Präventionsempfehlungen bei rund einem Fünftel aller Frauen führen könnte.

Mit dem PRS lässt sich aber nicht nur der genetische Beitrag bei den multifaktoriell verursachten Krankheiten abschätzen. So kann der PRS bei familiären Veranlagungen (z. B. familiäre Tumorerkrankungen), bei denen starke Einzelgeneffekte vorliegen, die Schwere der Erkrankung oder, im Falle reduzierter Penetranz, die Krankheitswahrscheinlichkeit beeinflussen, d. h. modifizieren (Kuchenbaecker et al. 2017, Borde et al. 2021).

Es konnte ferner gezeigt werden, dass eine Interaktion mit nicht-genetischen Risikofaktoren besteht und der PRS zusammen mit den nicht-genetischen Risikofaktoren zu einer umfassenden Risikokalkulation zusammengefasst werden kann (Lee et al. 2019).

Basierend auf diesen und vergleichbaren Daten für andere Erkrankungen werden PRS-Analysen zunehmend Einzug in die klinisch-genetische Diagnostik finden. Eine unkritische Anwendung ist jedoch in mehrfacher Hinsicht problematisch. So ist die Aussagekraft eines PRS von der Abstammung abhängig, aber bisher nur für eine begrenzte Zahl an Abstammungsgruppen validiert.

Resümee

Um den PRS in der klinischen Praxis als sinnvolles Instrument einer Risikostratifizierung zum Angebot risiko-adaptierter Präventionsmaßnahmen einzuführen, bedarf es einer Demonstration des klinischen Nutzens in kliniknahen wissenschaftlichen Studien. Solche Studien sind mittlerweile für eine Reihe von Erkrankungen initiiert worden. Es wird erwartet, dass PRS am schnellsten dort eine klinische Anwendung finden werden, wo schon heute im klinischen Alltag eine Risikostratifizierung stattfindet, und die Einbeziehung des PRS zu einer Verbesserung der individuellen Risikoeinschätzung führt.

1.5. Genomsequenzierung für das Screening erblicher Erkrankungen bei Neugeborenen

Hinsichtlich der genetischen Diagnostik frühkindlicher Erkrankungen und Entwicklungsstörungen wird zunehmend die Frage relevant, ab welchem Zeitpunkt diese bestmöglich erfolgen sollte. Es gibt keine präzise Angabe über den Anteil erblicher Erkrankungen an den im Kindesalter manifestierenden seltenen Erkrankungen. Dies liegt daran, dass ihr Auftreten regional unterschiedlich sein kann, keine international konsentiertere Definition einer seltenen Erkrankung und daher auch keine allgemein gültige Erfassung aus den unterschiedlichen Quellen, die für eine genaue Kalkulation notwendig wären, vorhanden sind (Ferreira 2019, Nguengang Wakap et al. 2020). Nach der europäischen Definition wird eine Erkrankung als selten eingestuft, wenn sie mit einer Häufigkeit von weniger als 1:2000 in der Bevölkerung auftritt. Die derzeit verlässlichste Quelle bildet die von der Europäischen Union unterstützte Orphanet-Datenbank (www.orphadata.org). In dieser Datenbank werden anhand kontinuierlicher systematischer Surveys verschiedener Quellen (internationale Datenbanken, Register, peer-review Artikel zu Fallbeschreibungen) Prävalenzen seltener Erkrankungen und Angaben zu den mit diesen assoziierten Genen erhoben. Nach einer 2020 durchgeführten Analyse dieser Daten sind 72 % der seltenen Erkrankungen genetischen Ursprungs (Nguengang Wakap et al. 2020). Der überwiegende Anteil, deren Eintrittsalter angegeben wird, manifestiert bereits im Kindesalter (ca. 70 %), bei etwa 18 % kann sich der Zeitraum des Ausbruchs bis ins Erwachsenenalter erstrecken und nur etwa 12 % stellen ausschließlich Erkrankungen des Erwachsenenalters dar (Nguengang Wakap et al. 2020).

Bei ca. 1 von 1.000 Neugeborenen wird eine der gegenwärtig in der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2022a) vorgegebenen Zielerkrankungen frühzeitig diagnostiziert (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening 2019). Diese Zielerkrankungen umfassten am 01.10.2021 17 behandelbare seltene Erkrankungen erblichen Ursprungs, deren Prävalenz sich zwischen

1:3300 und 1:135000 bewegt¹⁶. Dabei könnte eine Genomsequenzierung¹⁷ bei allen Neugeborenen theoretisch das Vorhandensein einer Vielzahl weiterer, bereits bekannter pathogener Veränderungen ausschließen bzw. entdecken und damit mehr Kindern die Chance auf Heilung, eine adäquate medizinische Behandlung oder eine bessere Betreuung und Förderung geben. Mit der bundesweiten Einführung des Screenings auf Spinale Muskelatrophie (SMA) bei Neugeborenen am 01.10.2021 werden seither standardmäßig DNA-Extraktionen aus jeder Trockenblutkarte durchgeführt. Die gewonnene DNA wird zur Diagnostik einzig in den relevanten Genomabschnitten untersucht.

Argumente, die für die Einführung von Genomsequenzierungen bei allen Neugeborenen angeführt werden:

- Genomsequenzierungen ermöglichen die Früherkennung eines erweiterten Spektrums genetisch verursachter Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen des frühen Kindesalters.
- Next-Generation Sequenzieretechnologien stellen eine kostengünstige Alternative zu den verschiedenen labortechnisch aufwendigeren Verfahren des Neugeborenen-Screenings dar.¹⁸
- Die am Lebensbeginn gewonnene Information kann als lebenslange „Ressource“ für später gegebenenfalls notwendige medizinische Diagnosen oder Präventionsmaßnahmen dienen.
- Durch die Genomsequenzierung von Neugeborenen (in Verbindung mit Langzeitbeobachtungen) werden wesentliche Wissenslücken hinsichtlich der pathogenetischen Einordnung genetischer Varianten geschlossen und damit wichtige Erkenntnisse über die Ätiologie genetischer oder genetisch mitbedingter Erkrankungen gewonnen. In diesem Sinne offenbart sich der Nutzen des Neugeborenen-Screenings nicht nur für das einzelne Kind, sondern auch für andere Menschen (Holm 2018).

Abgesehen vom potentiellen Nutzen stellen sich jedoch eine Vielzahl technischer, ethischer, sozialer und rechtlicher Fragen in Hinblick auf die Bewertung der Genomsequenzierung, einschließlich der Frage nach dem Umgang mit Varianten unklarer klinischer Bedeutung (VUS), als Screeningverfahren bei Neugeborenen (Berg&Powell 2015). Diese wurden in den USA im Rahmen des *Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health* (NSIGHT) Forschungsprogramms (2014 bis 2018) adressiert (Berg et al. 2017). Die mit diesem Programm geförderten Projekte (BabySeq, NBSeq, NC NEXUS) befassten sich mit sehr

¹⁶ Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) veröffentlicht auf ihrer Webseite eine jeweils aktuelle Liste der Zielerkrankungen: <https://www.screening-dgns.de/krankheiten.php>, zugegriffen am 17.06.2022.

¹⁷ Der Begriff „Genomsequenzierung“ steht hier für die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der Next-Generation Sequenzierungstechnologie, d. h. sowohl für die Analyse des gesamten Exoms oder Genoms als auch den, aus den Rohdaten ausgewählten „virtual gene panels“ oder „exome slices“ (Biesecker 2019).

¹⁸ Argument wird als sog. „Technologischer Imperativ“ beschrieben (Koenig 1988, Pereira&Wight-Clayton 2018).

spezifischen, im Folgenden beschriebenen, Einzelfragen und haben wesentliche Erkenntnisse zu diesen geliefert.

1.5.1. Kann die Genomsequenzierung das „Standard“-Neugeborenen-Screening ersetzen?

In der NBSeq Studie an Trockenblutkarten von 1190 positiv getesteten Neugeborenen (davon waren 805 richtig- und 385 falsch-positiv getestet worden) aus den Jahren 2005 bis 2013 erreichte die Analyse von 78 Genen (sog. „exomeslice“) der im Neugeborenen-Screening erfassten Stoffwechsel-metabolisierenden Enzyme eine Sensitivität von 88 % gegenüber der mit Tandem-Massenspektrometrie (TMS) erzielten Sensitivität von 99,3 % (Adhikari et al. 2020). Dies bedeutet, dass von 9 betroffenen Neugeborenen 1 Kind mit diesem Verfahren nicht erkannt, d. h. falsch negativ im Screening getestet werden würde. Die Spezifität der Exom-Sequenzierung betrug 98,4 % (im Vergleich zur Spezifität der TMS von 99,8 %), wobei die Autoren anmerken, dass die Schätzungen der Sensitivität und Spezifität abhängig von der Auswertestrategie der genetischen Varianten variieren können. Wären beispielsweise ausschließlich jene seltenen in ClinGen¹⁹ oder HGMD²⁰ mit hoher Sicherheit als pathogen eingestuft Genvarianten in die Auswertung eingeflossen, hätte dies eine deutlich niedrigere Sensitivität von 55 %, dafür aber hohe Spezifität von 99,4 % zur Folge gehabt. Ein Drittel der den Erkrankungen zugrunde liegenden genetischen Varianten waren zudem bis heute in keiner Datenbank vorhanden. Im realen Fall des Screenings hätte dies zu Schwierigkeiten bei der richtigen Einstufung dieser Varianten geführt. Erst durch nachträgliche funktionelle Untersuchungen konnten diese als pathogen verifiziert werden – ein Prozess, der für ein Neugeborenen-Screening zu langwierig wäre.

In die North Carolina Newborn Exome Sequencing for Universal Screening (NC NEXUS) Studie wurden insgesamt 106 Neugeborene und Kleinkinder unter 5 Jahren eingeschlossen: darunter befanden sich 61 Neugeborene, deren Eltern vor der Geburt in die Teilnahme einwilligten und in einer zweiten Gruppe 45 Kinder, die im Neugeborenen-Screening positiv getestet und anschließend diagnostisch bestätigt worden waren (17 Kinder mit Stoffwechselerkrankungen und 28 Kinder mit Hörverlust) (Milko et al. 2018). Die DNA wurde aus Mundabstrichen- oder Speichelproben gewonnen und gesamte Exome sequenziert. Wie dazu berichtet wurde (Roman et al. 2020), konnte die bioinformatische Auswertung von 466 kuratierten Genen für seltene Erkrankungen des Kindesalters, einschließlich der im konventionellen Screening erfassten Erkrankungen, bei 15 von 17 Kindern mit einer

¹⁹ Clinical Genome Resource: <https://clinicalgenome.org/>, zugegriffen am 17.06.2022

²⁰ The Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, zugegriffen am 17.06.2022

Stoffwechselerkrankung (88 %) und bei 5 von 28 Kindern mit Hörverlust (18 %)²¹ die Erkrankung genetisch eindeutig nachweisen. Bei 2 Kindern mit Stoffwechselerkrankung blieben die Ergebnisse auch nach dem Aufheben der Verblindung der Proben indifferent. Zusammenfassend erreichte diese gezielte Auswertung von Exom-Daten eine im Vergleich zur TMS deutlich geringere Sensitivität (88 %). Angemerkt wurde hierzu, dass eine Ergänzung des Neugeborenen-Screenings durch die zielgerichtete Gen-Panel-Sequenzierung einziger Garant dafür sei, bisher unbekannte pathogene Varianten in den betreffenden Genen zu identifizieren und damit die Sensitivität des Screenings graduell über die Zeit zu verbessern.

1.5.2. Kann die Genomsequenzierung das „Standard“-Neugeborenen-Screening ergänzen?

Ein weiteres Ziel von NSIGHT galt der Klärung der Frage, ob Genomsequenzierungen bei seltenen Erkrankungen, die nicht mit TMS oder anderen biochemischen Verfahren, d. h. allein durch molekulargenetische Methoden, identifiziert werden können, das bestehende Neugeborenen-Screening sinnvoll ergänzen könnten. Derzeit wird das bundesweite Neugeborenen-Screening für ausgewählte seltene Stoffwechselerkrankungen durchgeführt; es gibt mehr als 1000 dieser Erkrankungen (Ferreira et al. 2019).

Aus den in der NBSeq Studie verwendeten, mehr als 20 Jahre kryoarchivierten Guthrie-Karten ließen sich sowohl Exome als auch Genome mit ausreichender analytischer Sicherheit und Präzision vollständig sequenzieren (Bassaganyas et al. 2018). Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich mit den verfügbaren Hochleistungs-Sequenzier-Plattformen auch Genomsequenzierungen aus den getrockneten Blutropfen von Neugeborenen etablieren ließen. Eine neuere Studie hat diesen Nachweis ebenfalls erbracht (Agrawal et al. 2021). Inzwischen können Gesamt-Genomsequenzierungen in weniger als 8 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt werden (Gorzynski et al. 2022). Was derzeit noch ausschließlich – in sehr seltenen Fällen – in der Intensivmedizin eingesetzt wird, könnte sich zukünftig zum einen als *second-tier* Test zur genaueren Diagnosestellung und dem Ausschluss falsch-positiver Befunde des konventionellen Neugeborenen-Screenings entwickeln. Dies trüge z. B. im Rahmen des 3-stufigen Screening-Algorithmus auf Mukoviszidose durch den Wegfall der Failsafe-Strategie zu einer wesentlich niedrigeren Rate falsch-positiver Befunde bei²² und könnte zudem die Sensitivität des Screenings erhöhen, weil sich die Mutationsanalysen des *CFTR*-Gens derzeit nur auf eine begrenzte Anzahl innerhalb des

²¹ Nur ca. ein Drittel der Hörstörungen sind erblich; die häufigste Ursache für eine frühkindliche Hörstörungen ist z. B. eine CMV Infektion.

²² Stellungnahme der GEKO vom 26. Mai 2015 zur Einführung des Screenings auf Mukoviszidose bei Neugeborenen:

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Stellungnahmen/Stellungnahme_Mukoviszidose-Screening.html, zugegriffen am 17.06.2022

gesamten Mutationsspektrums erstrecken. Ein erweitertes Screening auf seltene schwere Erkrankungen des Kindesalters und der Adoleszenz, die sich nur durch genetisches Screening identifizieren lassen, könnte Eltern und Kindern eine „diagnostische Odyssee“ ersparen (Michelson 2018) und Interventionen frühzeitig bei den betroffenen Kindern ermöglichen. Dagegen steht die Abwägung, ob sich diese Erweiterung aus ethischen Aspekten rechtfertigen ließe. Das bisherige Neugeborenen-Screening, welches diesen Kriterien folgt, ist eine außerordentlich erfolgreiche Public-Health Maßnahme in Deutschland (Lüders et al. 2021).

Genähert haben sich die Wissenschaftler der NC NEXUS Studie dieser offenen Frage, indem sie Varianten in 466 Genen analysierten, die für klinisch bedeutsame Erkrankungen und gesundheitliche Störungen, die vor dem 18. Lebensjahr ausbrechen, ursächlich sind (Roman et al. 2020). Größere strukturelle DNA Veränderungen (z. B. Copy-Number Varianten) ließen sich mit dieser Methode nicht nachweisen, was als ein wesentlicher diagnostischer Engpass angesehen wurde. Bei vier der 106 Neugeborenen und Kleinkindern der Studie wurde eine bzw. zwei pathogene Genvariante(n) für eine monogene Erkrankung festgestellt: Familiäre Hypercholesterinämie (Gen: *LDLR*), Ornithin Transcarbamylase Mangel (Gen: *OTC*), Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (Gen: *DSC2*), Faktor XI Mangel (Gen: *F11*). Allen vier betroffenen Neugeborenen bzw. Kleinkindern wurde eine fachärztliche Überwachung empfohlen. Die Autoren berichten, dass in ihrer Studie zwar äußerst strenge Kriterien an die Validität der mitgeteilten positiven Screeningergebnisse angelegt wurden, es sich dennoch als ein schwieriger Balanceakt herausstellte, eine optimale Auswertestrategie zu finden, die der bei einem Screening gewünschten hohen Sensitivität und der ebenfalls geforderten hohen Spezifität gerecht wird. Die Aussagekraft eines prädiktiven Neugeborenen-Screenings und damit sein klinischer Nutzen, so die Autoren, könne in der Praxis nur durch eine sorgfältige Nachbeobachtung evaluiert werden.

Auch die Wissenschaftler des NBSeq Projekts kamen zu dem Schluss, dass Langzeitstudien erforderlich wären, um das Outcome, den klinischen Nutzen und die Rentabilität der Genomsequenzierung als ergänzendes, parallel eingesetztes Verfahren im Neugeborenen-Screening zu bewerten (Adhikari et al. 2020).

1.5.3. Welche Akzeptanz ist seitens der Eltern zu erwarten?

NSIGHT beschäftigte sich darüber hinaus auch mit der Frage, wie Eltern von gesunden und Eltern von schwer kranken Neugeborenen die diagnostische Unsicherheit vor und nach der Bestätigung eines positiven Screeningbefundes aufnehmen und welche medizinischen und psychischen Konsequenzen daraus resultieren (Holm et al. 2018). Die Gruppe des Boston Children's und Brigham and Women's Hospitals sowie dem Baylor College of Medicine führte eine randomisierte Studie an 159 Neugeborenen durch, deren eine Hälfte das herkömmliche Screeningverfahren in Verbindung mit einer Familienanamnese durchlief und in deren zweitem Studienarm zusätzlich das Exom der Neugeborenen sequenziert wurde. Neugeborene der

zweiten Gruppe erhielten neben dem Screening der im Neugeborenen-Screening regulär eingeschlossenen Erkrankungen zusätzlich ein Screening auf genetische Erkrankungen des späteren Kindesalters oder der Adoleszenz, auf heterozygote Trägereigenschaften rezessiver Erkrankungen und darüber hinaus auf für Kinder relevante pharmakogenetische Eigenschaften (Ceyhan-Birsoy et al. 2017). Als umstrittene Entscheidung²³ erwies sich die im Verlauf der Studie ergänzend angebotene Mitteilung von Risikovarianten für bestimmte spätmanifestierende Erkrankungen (hier familiärer Brustkrebs), in die die Eltern einwilligen konnten (Ross&Clayton 2019). Dadurch könne, argumentieren die Studienautoren, eine genetische Prädisposition, die möglicherweise im späteren Leben nicht rechtzeitig – beispielsweise aus mangelnder Kenntnis oder Beachtung familiärer Risiken – erkannt wird, frühzeitig diagnostiziert und die Möglichkeit der Prävention oder frühzeitigen Intervention eröffnet werden. Die Autoren räumten jedoch ein, dass es aufgrund des späteren Erkrankungsalters und der Unsicherheit über die tatsächliche Aussagekraft bei variabler Penetranz und Expressivität einiger genetischer Varianten zu negativen psychologischen Auswirkungen („*patient-in-waiting*“)²⁴ oder einer Überversorgung und ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems kommen könnte (Ceyhan-Birsoy et al. 2019). In einer Nachbeobachtungsphase des Studienkollektivs ergaben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die Kenntnisnahme einer vorhandenen Anlageträgerschaft ihres Kindes für eine, der in dem Studienarm untersuchten genetischen Prädispositionen, Veranlassung für Besorgnis oder Ängste bei den Eltern war, solange ihnen diese Information von kompetenter Seite vermittelt und die Tragweite einer solchen richtig verstanden wurde (Pereira et al. 2021). Dieses Ergebnis muss jedoch im Kontext der optimalen Betreuungssituation der betroffenen Kinder und Eltern eingeordnet werden, für die es außerhalb des Studienprotokolls vermutlich unrealistisch hoher Strukturanpassungen des Neugeborenen-Screenings bedürfte (Tarini 2021). Das „Ethics and Policy Advisory Board“ des NSIGHT Programmes warnte in Anbetracht dieser Erkenntnisse in seinen abschließenden Empfehlungen, dass aufgrund der verschiedenen Unwägbarkeiten und Limitationen keine Evidenz für Genomsequenzierungen bei gesunden Neugeborenen vorhanden ist („*It does not support genome-wide sequencing of all babies at*

²³ „Genome Sequencing in Newborns Raises Ethical Issues“ (Reuters Health, Nov 13 2019: <https://www.reuters.com/article/us-health-newborns-genomics-ethics-idUSKBN1XN2TR>, zugegriffen am 17.06.2022

²⁴ „Patients-in-waiting“ werden als Personen beschrieben, die einen Schwellenzustand zwischen Normalität und Erkrankung einnehmen, welcher ihnen durch medizinisches Screening und auf Sekundärprävention abzielende Untersuchungsmethoden auferlegt wurde und der charakterisiert ist durch ein langwieriges medizinisches Überwachungsverfahren, um so die diagnostische Unsicherheit, die sich auf die persönliche Identität und andere Lebensbereiche übertragen kann, zu überwinden (Timmermans&Buchbinder 2010).

birth, whether as part of newborn screening programs or routine primary care or as a direct-to-consumer service”) (Johnston et al. 2018).

Ein 2020 bis 2021 in England geführter öffentlicher Dialog über den potentiellen Nutzen und die Nachteile der Genomsequenzierung bei Neugeborenen, einerseits für die Kinder und deren Familien, andererseits für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft im Ganzen („*What are the implications for the NHS and society of using whole genome sequencing (WGS) for newborn screening?*“) wurde in einem ausführlichen Bericht zusammengefasst (Genomics England 2021a). Demnach besteht ein allgemeiner Konsens in der britischen Öffentlichkeit, dass:

- Bedingung für das Screening eine vorab (tatsächlich) informierte Einwilligung ist,
- das Screening nur auf jene Erkrankungen erfolgt, für die geeignete Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung, Heilung oder Vorbeugung vorhanden sind,
- bei Diagnosestellung eine professionelle und adäquate Unterstützung der Eltern vorhanden ist,
- ein Datenzugriff für Forschungszwecke nur unter strenger Kontrolle ermöglicht und
- Ungleichbehandlung vermieden wird.

Anknüpfend an die Ergebnisse dieser Befragung plant Genomics England 2022 eine erste prospektive Pilotstudie zur Genomsequenzierung im Rahmen des Neugeborenen-Screenings mit bis zu 200.000 Babys zu initiieren (Genomics England 2021b).

Resümee

NGS-basierende Analysen (gezielte Gen-Panel-, Exom- oder Genom-Analysen) sind derzeit kein geeigneter Ersatz für das methodisch etablierte Stoffwechselscreening anhand der Tandemmassenspektrometrie bei Neugeborenen. Die Anwendung als Komplementärmethode für einige genetische Erkrankungen bedarf noch einer weiteren wissenschaftlichen Evaluierung des klinischen Nutzens, die auch die ethischen, sozialen und psychischen Implikationen, die mit den dabei gewonnenen Zusatzinformationen verbunden sind, untersucht. Der Einsatz von Sequenzierungen ist als *second-tier* Verfahren für auffällige Ergebnisse bei definierten Zielerkrankungen des Neugeborenen-Screenings zu befürworten, um beispielsweise die Falsch-Positiv-Rate zu senken.

2. Anwendung der zellfreien DNA-Analyse für weitere genetische und nicht-genetische Auffälligkeiten im Rahmen vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen

Derzeit zielt die Analyse zellfreier DNA (cfDNA) aus dem mütterlichen Blut primär darauf ab, autosomale Chromosomenstörungen, allen voran die Trisomie 21, zu erkennen (Gil et al.

2017, Gendiagnostik-Kommission 2019). Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) für die Chromsomen 13, 18 und 21 wurde 2022 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen bei Risikoschwangerschaften aufgenommen.²⁵

Neben diesen Untersuchungen wird derzeit die Ausweitung des Testverfahrens insbesondere auf monogene Erkrankungen kontrovers diskutiert. Die wissenschaftlichen Gesellschaften empfehlen die Ausweitung der cfDNA-Analyse aufgrund des niedrigen positiven Vorhersagewerts jedoch nicht (Kozlowski et al. 2019). Allerdings sind einzelne Tests bereits kommerziell verfügbar.

Neben der Feststellung genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung lässt sich das Verfahren aber auch zur Detektion anderer Merkmale des Fetus, der Schwangerschaft und der Schwangeren verwenden. Bis auf die Bestimmung der fetalen Blutgruppenmerkmale ist dies aber weiterhin Gegenstand der Forschung und sollte daher im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Standes betrachtet werden.

2.1. Blutgruppenmerkmale, insbesondere der fetale Rhesus-D-Status

Die Bestimmung des fetalen Rhesus-Status mithilfe der cfDNA-Analyse aus dem mütterlichen Blut gehört heute zum klinischen Standard in der Schwangerschaft und ist in den Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss integriert (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020). Nach dem ersten Trimenon lässt sich insbesondere der fetale Rhesus-D-Faktor (RhD-Faktor) mit ausreichend großer Sicherheit bestimmen. In einer Meta-Analyse von Yang et al. lag die Falsch-Negativ-Rate, also der Anteil der Feten, die fälschlicherweise als Rhesus-D-negativ (RhD-negativ) beurteilt wurden, bei 0,34 % (Yang et al. 2019).

Die Bestimmung des fetalen RhD-Faktors ist bei RhD-negativen Schwangeren von Interesse. Sollte der Fetus ebenfalls RhD-negativ sein, könnte auf die Anti-D-Prophylaxe zur Vermeidung einer Rhesus-Sensibilisierung verzichtet werden. Dies gilt sowohl bei geburtshilflichen Risikosituationen, die mit einer potentiellen feto-maternalen Transfusion einhergehen können (wie z. B. eine vaginale Blutung) als auch für die regelhafte Anti-D-Gabe in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche und nach der Geburt. Auch die anderen Blutgruppen-Merkmale wie beispielsweise das Rhesus-c- oder das Kell-Merkmal lassen sich durch das Verfahren bestimmen, was bei einem auffälligen Antikörper-Suchtest von Interesse ist (Scheffer et al.

²⁵ Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 594. Sitzung am 18. Mai 2022 zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Juli 2022: https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2022-05-18_ba594_2.pdf und https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2022-05-18_ba594_3.pdf, zugegriffen am 17.06.2022

2011, de Haas et al. 2016). Eine entsprechende Sensibilisierungsprophylaxe gibt es in diesen Fällen nicht.

2.2. Präeklampsie

Die Studienlage ist bisher noch uneinheitlich, in der Regel wurden Fall-Kontroll-Studien oder Biobank-Analysen durchgeführt. Größere, prospektive Studien stehen aus.

Einige Studien berichteten jedoch, dass die Menge an cfDNA im mütterlichen Blut bei Schwangerschaften mit späterer Präeklampsie im Vergleich zu unkomplizierten Schwangerschaften erhöht sei (Merriel et al. 2021). So beobachteten beispielsweise Kim et al. eine Verdreifachung der cfDNA im mütterlichen Blut bei betroffenen Frauen (Kim et al. 2013).

Der Anstieg der cfDNA-Menge im Rahmen einer späteren Präeklampsie könnte durch eine abnormale Plazentation zu Beginn der Schwangerschaft erklärt werden. Diese führt zu einer placentaren Hypoxie, einem Endothelschaden und schlussendlich zu einer vermehrten Freisetzung von cfDNA, die wiederum die erhöhte Menge an cfDNA im mütterlichen Blut erklärt.

Der Unterschied zwischen den Test- und Kontrollgruppen war in den vorliegenden Studien aber nicht ausgeprägt genug, um darauf ein Prädiktionsmodell mit ausreichender Testgüte aufzubauen. Dies gilt umso mehr für die Studien, die im ersten Trimenon durchgeführt wurden und die keinen signifikanten Unterschied zwischen den cfDNA-Mengen fanden (Merriel et al. 2021). Dies wäre aber für eine Prädiktion von entscheidender Bedeutung, weil im ersten Trimenon im Risikokollektiv präventive Ansätze, wie zum Beispiel durch Acetylsalicylsäuregabe beschrieben sind (Rolnik et al. 2017).

2.3. Wachstumsretardierung und Frühgeburt

Für beide Schwangerschaftskomplikationen wurde ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Komplikationen und der Menge an cfDNA im maternalen Blut diskutiert (Merriel et al. 2021). In Hinblick auf die Frühgeburt könnte ein Zusammenbruch der Plazentabarriere Ausdruck einer anstehenden Frühgeburt sein. Diese würde zu einer Erhöhung der cfDNA-Menge zur Folge haben. Bei Feten mit einer Wachstumsretardierung könnte das verminderte Plazentavolumen zu einer Reduktion der cfDNA-Menge führen. Andere Studiengruppen erwarteten eine Zunahme der cfDNA-Menge aufgrund von degenerativen Veränderungen im Synzytiotrophoblast. Die Studienlage ist für beide Fragestellungen zu heterogen für eine konklusive Beurteilung.

2.4. Maternale Malignome

Da der Anteil der schwangerschaftsspezifischen DNA an der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut nur etwa 10-20 % beträgt, ermöglicht die cfDNA-Analyse auch eine Aussage

zu Chromosomenstörungen im mütterlichen Organismus. Diese treten unter anderem gehäuft bei Malignomen auf, da letztere tumorspezifische DNA in den mütterlichen Kreislauf abgeben (Bianchi et al. 2015). Bei der typischen Risikokonstellation weist die cfDNA-Analyse auf eine ungewöhnliche, strukturelle oder numerische Chromosomenstörung hin oder bleibt ergebnislos. Ji et al. berichteten von 639 schwangeren Frauen mit einem auffälligen cfDNA-Test (Ji et al. 2019). 41 Frauen hatten ein Malignom, allen voran ein Mammakarzinom oder ein Lymphom. Am häufigsten wies der cfDNA-Test auf eine Auffälligkeit an den Chromosomen 1, 7 und 8 hin. Die angewandte Methodik und die Interpretation in Hinblick auf ein Malignom gehören bisher nicht zum klinischen Standard und werfen zahlreiche Fragen auf. Insbesondere die weitere Abklärung bei einem cfDNA-indizierten Malignomverdacht in der Schwangerschaft ist nicht geklärt.

Resümee

Zusammenfassend lässt sich zur Verwendung der zellfreien DNA-Analyse sagen, dass die hier beschriebenen Anwendungsbereiche Präeklampsie, Wachstumsretardierung und Frühgeburt sowie maternale Malignome bisher nur von wissenschaftlichem Interesse sind. Ob sich aus den Ansätzen klinische Anwendungen ergeben, lässt sich derzeit noch nicht abschätzen.

3. Überlegungen zum Konzept einer Gruppenaufklärung und Gruppenberatung vor genetischer Diagnostik bei Niedrigrisikokonstellationen

Mit der Ausweitung der genetischen Diagnostik auf die klinische Krankheitsprädiktion im Erwachsenenalter und hier insbesondere zur Prädiktion basierend auf Niedrigrisikovarianten, die für die Allgemeinbevölkerung relevant sind, stellt sich zunehmend die Frage, wie der zu erwartenden deutlich zunehmenden Nachfrage nach Aufklärung und genetischer Beratung vor einer solchen prädiktiven genetischen Untersuchung begegnet werden kann. Dieser zunehmende Bedarf an ärztlicher Aufklärung und genetischer Beratung im Kontext genetischer Untersuchungen ist ebenfalls im Zusammenhang mit dem Neugeborenen-Screening und der vorgeburtlichen NIPT-RhD absehbar. All diese genetischen Untersuchungen eint das individuelle Vorliegen von Niedrigrisikokonstellationen in Bezug auf die untersuchten genetischen Eigenschaften.

Eine denkbare Option, wie eine fachgerechte ärztliche Aufklärung und genetische Beratung informativ und ressourcensparend angeboten werden könnte, wäre die Möglichkeit einer Gruppenaufklärung bzw. Gruppenberatung. Diese scheint insbesondere dann eine geeignete Vorgehensweise zu sein, wenn spezifische eigen- oder familienanamnestische Informationen nicht untersuchungsrelevant und daher im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs nicht erforderlich sind (Beispiel: NIPT-RhD). Um dem Beratungsanspruch nach GenDG gerecht zu

werden, soll immer die Option einer zusätzlichen individuellen genetischen Beratung im Nachgang vorgehalten und angeboten werden.

3.1. Welche Konzepte einer ärztlichen Gruppenaufklärung und Gruppenberatung wären denkbar?

Bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken muss die Aufklärung und genetische Beratung der betroffenen Person mündlich erfolgen. Die ärztliche Aufklärung geht der Einwilligung der betroffenen Person zur genetischen Untersuchung voraus. Denkbar wären neben einer zeitgleichen Aufklärung und genetischen Beratung einer größeren Zahl ratsuchender Personen *vis-à-vis* (Seminarform) durch eine fachkompetente ärztliche Person (z. B. Neugeborenen-Screening, NIPT-RhD) mit entsprechender individueller Rückfragemöglichkeit auch Konzepte, die bei eigener Betroffenheit die Anonymität besser wahren. Hier wären anstatt einer räumlichen Nähe der Ratsuchenden telemedizinische Konzepte von Vorteil. Ergänzt werden könnten diese Konzepte durch die vorherige Ausgabe von unterstützenden, barrierefreien Informationsmaterialien oder auch durch Zugangsmöglichkeiten zu kuratierten Onlineplattformen mit häufig gestellten Fragen (FAQ) zur geplanten genetischen Untersuchung.

3.2. Vorteile der Gruppenaufklärung und Gruppenberatung

Ein wesentlicher Vorteil solcher Konzepte wäre, dass die wesentlichen Gesprächsinhalte und deren Kommunikation im Rahmen von ärztlichen Expertengremien im Vorfeld fachgerecht festgelegt werden können, z. B. als strukturiertes und standardisiertes Gespräch, welches dadurch ein hohes fachärztliches Niveau sichert. Dabei können auch zeitnah aktuelle Erkenntnisse und Regeln für eine Kommunikation in bürgernahe Sprache (barrierefrei/barrierearm) in der Breite eingebracht werden, um so die Gesundheitskompetenz und damit die informationelle Selbstbestimmung der Ratsuchenden im Rahmen ihrer genetischen Diagnostik sicher zu stellen.

Ausschlaggebend für das Angebot einer Gruppenaufklärung oder Gruppenberatung könnte sein, dass diese sich auf medizinische Maßnahmen richtet, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass maximal 1 % der Ratsuchenden eines weiteren individuellen Gespräches bedürften und vorab klar ist, dass eine Familienanamnese nicht notwendig ist (z. B. Neugeborenen-Screening, NIPT-RhD).

Jede Gruppenaufklärung oder Gruppenberatung muss natürlich immer auch das Angebot einer weitergehenden zusätzlichen individuellen, persönlichen ärztlichen Aufklärung und genetischen Beratung an die Ratsuchenden beinhalten.

Wesentlich ist unabhängig vom Aufklärungskonzept, dass neben einer rechtssicheren Aufklärungsdokumentation die Voraussetzungen der Einwilligung erfüllt sind.

Resümee

Mit der Ausweitung genetischer Untersuchungen steigt die Nachfrage nach ärztlicher Aufklärung und genetischer Beratung. Ein konzeptioneller Ansatz, diesem Bedarf fachgerecht und ressourcensparend zu begegnen, wäre eine Gruppenaufklärung oder -beratung gerade für die Situationen, in denen spezifische eigen- oder familienanamnestische Informationen nicht untersuchungsrelevant sind und daher z. B. im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs nicht erforderlich erscheinen. Jede Gruppenaufklärung oder Gruppenberatung muss immer auch das Angebot einer weitergehenden zusätzlichen individuellen, persönlichen ärztlichen Aufklärung und genetischen Beratung an die Ratsuchenden beinhalten. Die Zukunft wird zeigen, inwiefern dieser konzeptionelle Ansatz weiterverfolgt werden kann.

4. IVDR – Umsetzungsmöglichkeiten und Bedeutung für seltene und onkologische Erkrankungen

Mit dem Ziel, mehr Sicherheit für die Bereitstellung und Verwendung von In-Vitro-Diagnostika (IVD) zu erzielen, hat die Europäische Kommission die Medizinprodukte- und die In-vitro-Diagnostika-Verordnung erlassen. So sollen auch diagnostische Verfahren in der Therapie und Krankheitsdiagnostik innerhalb Europas harmonisiert und einheitliche Qualitätsstandards erreicht werden. Eine weitere Verbesserung der Qualität von Gendiagnostika ist zu erwarten und wird von der GEKO begrüßt.

Die entsprechende Verordnung über In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746 (In-vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, IVDR) ist gemeinsam mit der Verordnung über Medizinprodukte am 25.05.2017 in Kraft getreten (Europäisches Parlament&Rat der Europäischen Union 2017). Damit haben sich die rechtlichen Grundlagen auch für die Herstellung und den Einsatz von Gendiagnostika, die in den Bereich IVD bzw. Medizinprodukt fallen, wesentlich geändert. Die neue Verordnung IVDR ist zum 26.05.2022 verpflichtend anzuwenden. Aufgrund der absehbaren Unterversorgung mit unter der neuen Verordnung auf den Markt gebrachten IVDs, die den Anforderungen der IVDR entsprechen, erfolgt die Einführung schrittweise.

Die meisten gendiagnostischen Tests werden der Produktklasse C zugeordnet werden. Dies erfordert von den Herstellern die Erstellung einer belastbaren Dokumentation zur Leistungsbewertung, die Erfüllung hoher Sicherheitsstandards, die Einführung eines effektiven Risikomanagements und die Durchführung umfassender Produktprüfungen vor und nach dem Inverkehrbringen. Entsprechend wird es zu erheblichen Kostensteigerungen durch zusätzlichen Personalaufwand bei Herstellern und auch Prüfaufwand durch die Benannten Stellen kommen. Als Konsequenz werden mit hoher Wahrscheinlichkeit zahlreiche nach den bisherigen Regeln in Verkehr gebrachte Produkte vom Markt genommen werden, unter

anderem auch Nischenprodukte für kleine Patientengruppen, die sich ökonomisch nicht mehr rechnen werden (SPECTARIS 2019).

Diese Anforderungen betreffen sowohl kommerzielle Hersteller von IVD-Produkten als auch Verwender eigenentwickelter Tests („in-house Tests“, LDTs: Laboratory Developed Tests). So unterliegen alle kommerziell vertriebenen IVDs aufgrund des neuen Produktklassifizierungssystems zukünftig zwingend der Konformitätsbewertung und Marktzulassung durch die oben genannten Benannten Stellen.

Für Nutzer von LDTs, die in einer einzelnen Gesundheitseinrichtung sowohl hergestellt als auch verwendet werden, bringt die IVDR damit erhebliche Anforderungen mit sich: die Tests aus Eigenherstellung unterliegen insbesondere der Erfüllung der Anforderungen des Art. 5 Abs. 5 und Anhang I der IVDR, so dass auf Gesundheitseinrichtungen (medizinische Laboratorien) neben dem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) vorgeschriebenen QM-System ein erheblicher Mehraufwand an Validierung und Dokumentation zukommt.

Diese LDT-spezifischen Anforderungen betreffen insbesondere viele humangenetische und (molekular)pathologische Testverfahren, die zur Diagnostik seltener erblicher Erkrankungen und Tumorerkrankungen oder zur individuellen Therapiegestaltung im Sinne einer personalisierten Medizin derzeit nur in relativ kleiner Anzahl eingesetzt werden. Kommerzielle Testverfahren stehen bisher vergleichsweise nur für wenige Anwendungen in diesen Bereichen zur Verfügung.

Prinzipiell haben diagnostische Gesundheitseinrichtungen zukünftig die Möglichkeit, solche LDTs zu entwickeln und zu nutzen („in-house-Privileg“), allerdings werden sie dadurch kommerziellen Herstellern als Wirtschaftsakteure gleichgestellt, weil die Verordnung jegliche Herstellung und Überwachung von Medizinprodukten miteinschließt. Auch reguliert die IVDR die Nutzung von LDTs wesentlich (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2020b). So ist ihre Herstellung und damit ihr diagnostischer Einsatz nur noch dann zugelassen, wenn das Labor eine Begründung dokumentiert, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt mit CE-Kennzeichnung befriedigt werden können („Industrie-Privileg“). Diese Anforderung führt somit zu einem erheblichen zusätzlichen Recherche- und Dokumentationsaufwand einschließlich regelmäßiger Marktüberwachung durch die Gesundheitseinrichtungen. Durch die oben genannte Vom-Marktnahme „unrentabler“ kommerzieller Produkte werden diese zusätzlich von Gesundheitseinrichtungen als LDTs mit entsprechendem Validierungs- und Dokumentationsaufwand übernommen werden müssen, um die Patientenversorgung zu gewährleisten (Abb. 1).

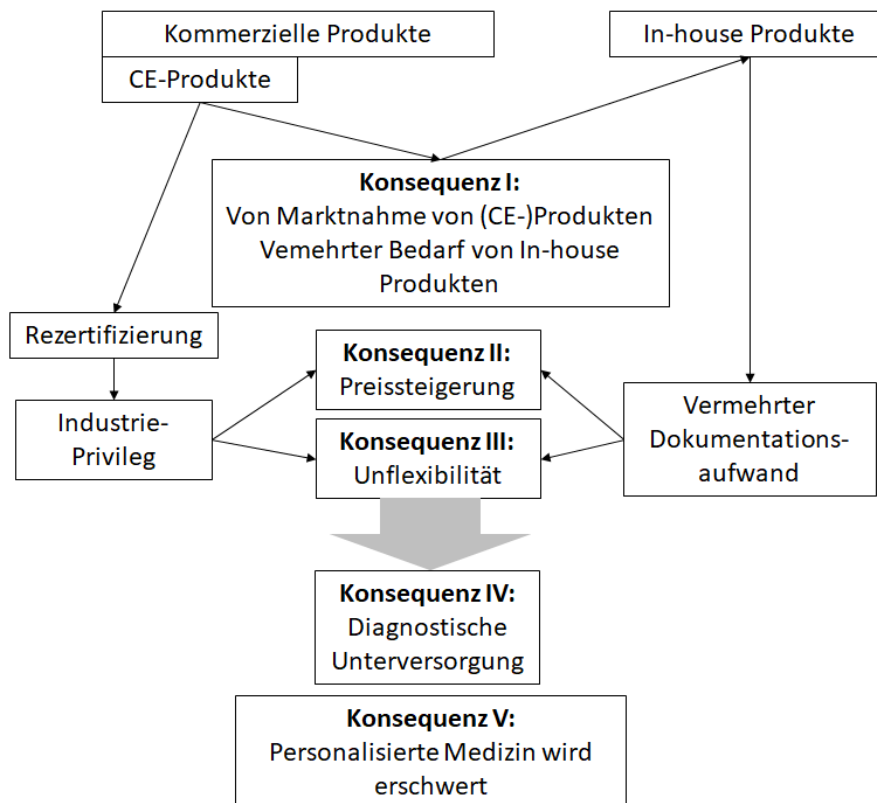


Abbildung 1: Absehbare Auswirkungen der Umsetzung der IVDR auf die Diagnostik von seltenen Erkrankungen und erblichen Tumorerkrankungen.

Zusammenfassend soll die IVDR zu einer größeren Vereinheitlichung der Qualität auch gendiagnostischer Tests beitragen. In Deutschland wird durch die Anwendung der Rili-BÄK und in vielen Gesundheitseinrichtungen der DIN EN ISO 15189 bereits heute ein hoher Qualitätsstandard erreicht. Ergebnis der Anwendung der IVDR in diesen Laboren wird ein zusätzlicher Dokumentationsaufwand sein. Zusätzlich wird das Industrie-Privileg, mit dem sich akademisch-wissenschaftlich getriebene Entwicklungen messen lassen müssen, einen neuen Qualitätsbenchmark schaffen, der vor allem Marktinteressen gehorcht. Es sollte hier bei der Umsetzung auf eine im Interesse der Patientinnen und Patienten flexible Auslegung dieser Anforderung geachtet werden. Insgesamt ist damit eine erhebliche Kostensteigerung für die Gesundheitseinrichtungen zu erwarten, da diese zum einen auf kostenintensivere kommerzielle Produkte zurückgreifen müssen (Abb. 1) und zum anderen, im Falle der Herstellung und Nutzung von LTDs für die Versorgung von seltenen Erkrankungen, für die keine kommerziellen Angebote vorliegen, mit erheblichem Dokumentationsmehraufwand in ihrer Einrichtung konfrontiert sind.

Damit wird sich für diagnostische Gesundheitseinrichtungen – ebenso für wie kommerzielle Hersteller – die Frage stellen, inwieweit Gendiagnostika für kleine Patientengruppen und seltene Erkrankungen überhaupt noch kostendeckend angeboten werden können (Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. 2019) und es zu einer möglichen diagnostischen

Unterversorgung kommt. Auch resultieren die umfangreiche Dokumentation und die zugehörigen Anforderungen in einer starren Produktdefinition, die keine zeitnah anpassbare und flexible Produktentwicklung erlaubt. Dies wird eine erschwerte und verlangsamte Anpassung von Testungen an den Stand der Wissenschaft und damit eine Zeitverzögerung zur Folge haben, bis den Patientinnen und Patienten adäquate Testmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wie zahlreiche Studien belegen, ist insbesondere diese Flexibilität der Anpassung diagnostischer Verfahren an den Stand der Wissenschaft und Technik im Rahmen der Next-Generation Sequenzierung (NGS) für die Diagnostik seltener Erkrankungen unabdingbar und betrifft sowohl Labor- als auch Auswerteabläufe.

Betroffen von dieser zukünftig starren Regulation im Bereich der LDTs sind naturgemäß Menschen und Familien mit seltenen Erkrankungen und (erblichen) Tumorerkrankungen: die Chancen der personalisierten Medizin, die eine individuelle Diagnosefindung voraussetzt, werden hiervon massiv betroffen sein (European Society of Human Genetics 2020, Hoffmüller et al. 2021). Auch der Deutsche Ethikrat weist auf die Notwendigkeit hin, dass Patientinnen und Patienten „vor schlechter und unzureichender Versorgung“ zu schützen sind (Deutscher Ethikrat 2018).

Resümee

Die Einführung der neuen Verordnung über In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746 soll auch zur Harmonisierung und zur Vereinheitlichung der Qualität von Gendiagnostika beitragen. Über die bereits jetzt im Rahmen des Qualitätsmanagements bestehenden Regelungen in Deutschland hinaus beinhaltet sie aber zusätzliche Anforderungen im Sinne einer Medizinprodukteherstellung. Diese nun doppelte Dokumentationspflicht, sowohl im Sinne eines Diagnostikantenbieters als auch Medizinprodukteherstellers, führt bei den Gesundheitseinrichtungen zu einem erheblichen Mehraufwand und damit zu erhöhten Kosten. Insbesondere für die in der genetischen Diagnostik sehr häufig verwendeten In-House-Tests wird zu beobachten sein, ob eine zu starre Regulation in diesem Bereich zu einer Vom-Marktnahme von Produkten und damit zu einer diagnostischen Unterversorgung führen wird. Die Chancen der personalisierten Medizin für Menschen mit seltenen Erkrankungen und (erblichen) Tumorerkrankungen, von individualisierten Gendiagnostika zu profitieren, wären damit in Frage gestellt.

5. Neue Regelungen im Bundesgesetz zu genetischen Untersuchungen beim Menschen (GUMG) in der Schweiz

Die Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft hat das am 01.04.2007 in Kraft getretene GUMG einer Totalrevision unterzogen (nGUMG). Das Schweizer Parlament hat das totalrevidierte Gesetz am 15.06.2018 verabschiedet (Bundesversammlung der

Schweizerischen Eidgenossenschaft 2018). Es soll 2022 in Kraft treten. Die revidierten Artikel zeigen auf, wo auch für das deutsche GenDG Handlungsbedarf bestehen könnte.

5.1. Erweiterung des Geltungsbereiches

Eine wichtige Neuerung im nGUMG ist die Erweiterung des bisherigen Geltungsbereichs auf die genetische Untersuchung

- verstorbener Personen und toter Embryonen/Feten,
- somatischer genetischer Eigenschaften,
- genetischer Eigenschaften im Zusammenhang mit Bluttransfusionen und Transplantationen sowie
- genetischer Eigenschaften außerhalb des medizinischen Bereichs.

Genetische Analysen am Material Verstorbener sowie die Untersuchung somatischer genetischer Eigenschaften sind auch in Deutschland relevante Fragen, zu denen sich das deutsche GenDG nicht ausdrücklich verhält. In den vergleichsweise kleinen mitteleuropäischen Familien gibt es häufig nur eine oder wenige Erkrankte, sog. Indexpatienten, deren genetische Untersuchung für eine aussagekräftige Risikoabklärung für ihre gesunden Verwandten unabdinglich sein kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass die einzige(n) Indexperson(en) bereits verstorben ist/sind, ist deshalb durchaus gegeben und stellt eine häufige Limitation für die Identifikation genetischer Ursachen von Erkrankungen und gesundheitlichen Störungen dar, weil die Eigentumsrechte an dem im Rahmen eines Behandlungsvertrages entnommenen Tumorgewebe nach wie vor konträr diskutiert werden (Huster&Schmutzler 2015). Die Aufnahme von Regelungen zu genetischen Analysen am Material Verstorbener in das nGUMG zeigt, dass ein Regelungsbedarf erkannt wurde und weist konkrete und nachvollziehbare Wege, wie dieser zu füllen ist. So dürfen genetische Analysen nach Inkrafttreten des nGUMG bei einer verstorbenen Person nur durchgeführt werden, wenn

- sie zur Abklärung einer Erbkrankheit oder einer entsprechenden Anlageträgerschaft notwendig sind,
- eine mit der verstorbenen Person verwandte Person dies verlangt,
- die untersuchte Eigenschaft die Gesundheit oder die Familienplanung der verwandten Person betrifft und
- sich die betreffende Eigenschaft auf keine andere Weise abklären lässt (Art. 18 nGUMG).

Auch die Aufnahme der Untersuchung somatischer genetischer Eigenschaften in den Geltungsbereich des nGUMG erscheint sinnvoll, da es zunehmend zielgerichtete Medikamente gibt, die nur bei Nachweis einer bestimmten Keimbahn- bzw. somatischen

Mutation zugelassen sind. Denn im Tumorgewebe lassen sich neben somatischen Mutationen prinzipiell auch Keimbahnmutationen nachweisen. Für Medikamente, die sowohl bei Nachweis einer somatischen als auch einer Keimbahnmutation zugelassen sind, kann die Anwendbarkeit des GenDG im Einzelfall schwer zu beurteilen sein.

Resümee

Eine Aufnahme der Untersuchung somatischer genetischer Eigenschaften sowie der genetischen Analyse am Material Verstorbener in den Anwendungsbereich des GenDG, wie dies im nGUMG geschehen ist, könnte diese praktischen Probleme lösen.

5.2. Öffnung des Arztvorbehaltes in bestimmten Bereichen

Eine weitere Neuerung des nGUMG stellt eine maßvolle Öffnung des Arztvorbehaltes unter engen Bedingungen dar. So hat der Bundesrat die Möglichkeit geschaffen, die Berechtigung zur Veranlassung genetischer Untersuchungen im medizinischen Bereich nicht mehr nur auf Ärztinnen und Ärzte zu beschränken, sondern auf ausgewählte Gesundheitsfachpersonen auszuweiten (Art. 20 Abs. 3b nGUMG), die zur Ausübung eines Medizinal-, Psychologie- oder Gesundheitsberufes in eigener fachlicher Verantwortung befugt sind (Art. 20 Abs. 2b nGUMG) und in der Aus- und Weiterbildung Kenntnisse der Humangenetik erworben haben (Art. 34 Abs. 1b nGUMG), sofern keine besonderen Anforderungen an Aufklärung, Beratung oder Interpretation der Ergebnisse zu stellen sind.²⁶

Diagnostische genetische Untersuchungen von verhältnismäßig häufig auftretenden Krankheiten sowie pharmakogenetische Untersuchungen stellen nach Ansicht des Schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit (BAG) grundsätzlich keine besonderen Anforderungen an den Leistungserbringer, insbesondere wenn die Interpretation des Ergebnisses einfach ist. Dies sei der Fall, wenn die untersuchten genetischen Eigenschaften (Gene oder Varianten) bekannt und gut beschrieben sind und zudem ein Verfahren gewählt wird, das nicht dazu führt, dass Varianten mit unklarer klinischer Bedeutung (VUS) entdeckt werden. Zudem müssen die Ergebnisse leicht vermittelbar sein. In diesen Fällen gestaltet sich auch die Aufklärung als verhältnismäßig einfach.²⁷ In Deutschland ist die Inanspruchnahme derartiger z. B. pharmakogenetischer Untersuchungen momentan noch nicht so hoch, dass die GEKO eine Öffnung des Arztvorbehaltes für deren Vornahme für notwendig halten würde.

²⁶ Erläuterungen zur Totalrevision der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV), Stand Mai 2020, S.6. (veröffentlicht unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html>, zugegriffen am 17.06.2022)

²⁷ Erläuterungen zur Totalrevision der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV), Stand Mai 2020, S. 11 (veröffentlicht unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html>, zugegriffen am 17.06.2022)

Für die genetische Beratung fordert das nGUMG in Art. 21 Abs. 2, dass die genetische Beratung „*nichtdirektiv und durch eine fachkundige Person erfolgen*“ muss. Auch die Ergebnismitteilung darf nach Art. 26 Abs. 1 nGUMG nicht nur durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgen, sondern auch durch von diesen beauftragte Fachpersonen. Es wird ausdrücklich nicht die ärztliche Qualifikation gefordert, sondern eine Fachkunde. Offensichtlich kann die Fachkunde für die genetische Beratung nicht nur von Ärztinnen und Ärzten, sondern auch von nichtärztlichen Personen (z. B. Genetic Counsellor) erworben werden.²⁸ Da das Berufsbild des Genetic Counsellors im französisch-sprachigen Teil der Schweiz bereits gut etabliert ist, dürften diese als fachkundige Personen gemeint sein.

Resümee

Da seit 2019 in Österreich Master of Science in Genetic and Genomic Counselling ausgebildet werden und diese 2022 in den deutschsprachigen Ländern Europas ihre mitberatende Tätigkeit in der genetischen Beratung aufnehmen können, wäre eine konkrete Regelung der Tätigkeit nichtärztlicher Sachverständiger gemäß § 10 Abs. 3 Satz 3 GenDG wie der Genetic Counsellor – auch im Sinne der Qualitätssicherung – wünschenswert.

5.3. Akkreditierungspflicht

Eine Akkreditierung durch die Schweizerische Akkreditierungsstelle (SAS) war bisher auf Laboratorien beschränkt, die Präimplantationsdiagnostik und Analysen mittels Hochdurchsatzsequenzierung durchführen. Zur Qualitätssicherung wird die Akkreditierungspflicht nun auf alle Laboratorien ausgeweitet, die im medizinischen Bereich genetische Untersuchungen durchführen. Dazu wird gemäß Art. 8 Abs. 1 nGUMG für alle Laboratorien, die im medizinischen Bereich zyto- und molekulargenetische Untersuchungen durchführen, die Akkreditierung nach den Normen DIN EN ISO/IEC 17025 für Prüf- und Kalibrierlaboratorien (inkl. medizinischer Laboratorien) bzw. DIN EN ISO 15189 für ausschließlich medizinische Laboratorien vorgeschrieben.

Resümee

Die GEKO hält eine Ausweitung der Akkreditierungspflicht in § 5 GenDG auch in Anbetracht der zukünftigen hohen Anforderungen der IVDR nicht für erforderlich.

²⁸ Schweizerische Eidgenossenschaft, Botschaft zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 5. Juli 2017, Seiten 5686-7: „*Im Hinblick auf ihren ganzheitlichen Ansatz erfordert die genetische Beratung je nach Situation die Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team. Verantwortlich dafür, dass eine fachkundige genetische Beratung durchgeführt wird, sind gemäß Absatz 1 die Ärztinnen und Ärzte, welche die Untersuchung veranlassen. Diese können die genetische Beratung auch an eine andere Fachperson delegieren, welche über fundierte Kenntnisse in Genetik und über genetische Beratungskompetenzen verfügt.*“: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/fga/2017/1501/de>, zugegriffen am 17.06.2022

5.4. Genetische Analysen im Ausland

Personen, die im Rahmen der Durchführung genetischer Untersuchungen Daten bearbeiten, sind bei deren Übermittlung in ein Land, welches keinen angemessenen Datenschutz bietet, dazu verpflichtet, diese zu pseudonymisieren. Damit löst das nGUMG das Dilemma der nationalen Regelung grenzüberschreitender Diagnostik nicht auf, aber schützt wenigstens die personenbezogenen Daten seiner Bürger wirkungsvoll.

Resümee

Die GEKO hält aufgrund der Dynamik der technischen und gesellschaftlichen Entwicklungen in diesem Punkt eine Regelung über ihre Richtlinien für zielführender als eine Gesetzesänderung.

5.5. Mitteilungspflicht von Ergebnissen genetischer Untersuchungen und Analysen an Versicherungen

Gemäß Art. 44 Abs. 1 nGUMG dürfen Versicherungseinrichtungen im Hinblick auf den Abschluss einer Privatversicherung nur dann nach genetischen Daten aus früheren präsymptomatischen genetischen Untersuchungen die zu versichernde Person betreffend fragen oder solche Daten nur verwenden, wenn die betreffende Untersuchung

- technisch und in der medizinischen Praxis zuverlässige Ergebnisse liefert,
- der wissenschaftliche Wert der Untersuchung für die Prämienberechnung relevant und nachgewiesen ist und
- die zu versichernde Person von den genetischen Daten Kenntnis hat.

Der Schutz von Versicherten geht durch § 18 GenDG über diese Forderungen hinaus. Allerdings ist offen, welchen Zugriff Versicherungen auf Ergebnisse und Daten genetischer Untersuchungen haben, die im Rahmen von Forschungsuntersuchungen erhoben wurden. Es ließe sich argumentieren, dass diese von vornherein nach § 2 Abs. 2 Nr. 1 GenDG nicht dem GenDG unterfallen. Denkbar wäre aber auch, § 18 GenDG aufgrund der Interessenlage analog heranzuziehen (siehe Kap. II.7.1.).

5.6. Umgang mit Überschussinformationen

Dem Thema „Aufklärung über Überschussinformationen“ wird im nGUMG ein größeres Gewicht beigemessen. Da die veranlassende (ärztliche) Person nicht immer darüber Bescheid weiß, welcher Technik oder Methode bei der angeforderten genetischen Analyse zur Anwendung kommen wird, kann sie nicht wissen, welche Art von Überschussinformationen auftreten können. Deshalb schreibt Art. 6 nGUMG vor, dass das Laboratorium, welches die Analyse durchführt, die Ärztin oder den Arzt sowie die veranlassenden Personen darüber unterrichten muss, bei welchen Untersuchungen Überschussinformationen auftreten können

und um welche Art von Überschussinformationen es sich dabei handelt. Das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit (BAG) schlägt dazu vor, dass das Laboratorium diese Informationen in einer standardisierten Form übermitteln kann, zum Beispiel durch eine entsprechende Formulierung auf dem Auftragsformular.²⁹

Resümee

In Anbetracht der rasanten technischen Entwicklung präferiert die GEKO die Regelungen derartig dynamischer Sachverhalte über ihre Richtlinien.

5.7. Vernichtungspflicht

Das nGUMG hat eine Vernichtungspflicht für Proben und Daten nach 2-jähriger Aufbewahrungsfrist neu eingeführt, die aber lediglich für genetische Untersuchungen und Analysen außerhalb des medizinischen Bereichs gilt (Art. 11 Abs. 2 nGUMG). Die GEKO hat sich bereits in ihrem 3. Tätigkeitsbericht kritisch mit §§ 12 und 13 GenDG auseinandergesetzt (Gendiagnostik-Kommission 2019). Die Tatsache, dass das nGUMG die Vernichtungspflicht nur für Proben und Daten außerhalb des medizinischen Bereichs eingeführt hat, unterstreicht die Probleme, die die GEKO aufgezeigt hat.

Resümee

Die Vernichtungspflicht für genetische Proben und Ergebnisse genetischer Untersuchungen gemäß § 13 bzw. § 12 GenDG schafft mehr Probleme, als sie löst und sollte daher kritisch hinterfragt werden (siehe Kap. III.1.1.; siehe auch Kap. II.6.4. des 3. Tätigkeitsbericht der GEKO (Gendiagnostik-Kommission 2019)).

²⁹ Erläuterungen zur Totalrevision der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV), Stand Mai 2020, S. 19 (veröffentlicht unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html>, zugegriffen am 17.06.2022)

Appendix A Dank

Ein besonderer Dank gilt den Sachverständigen Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner (Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen des Universitätsklinikums Freiburg), Prof. Anna David (UCL Institute for Women's Health in London), Univ.-Prof. Dr. Irmgard Nippert (Münster) und Dr. Stephan Lobitz (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie im Kemperhof in Koblenz), die bereitwillig ihr Wissen mit der GEKO geteilt haben und mit ihren exzellenten Vorträgen im Berichtszeitraum zu deren Erkenntnisgewinn beigetragen haben.

Appendix B Glossar

Allel: Als Allele werden mögliche Ausprägungen eines Gens (→ *Gen*) bezeichnet. Bei einem Menschen liegt jedes genetische Merkmal in zwei Kopien vor, deren eine von der Mutter, die andere vom Vater stammt. Diese beiden Zustandsformen eines Gens nennt man mütterliches und väterliches Allel.

Anämie, hämolytische: Form der Blutarmut (Anämie), die durch einen erhöhten bzw. vorzeitigen Zerfall von Erythrozyten (Hämolyse) bedingt ist.

Anamnese: Die Leidensgeschichte einer Patientin oder eines Patienten aus dessen persönlicher Erfahrung. Die Informationen aus der Anamnese sind der erste Schritt auf dem Weg zu einer Diagnose und dienen als Entscheidungsgrundlage für weitere Untersuchungen.

Atrophie: Verkleinerung eines Organs oder Gewebes aufgrund einer verminderten Zellfunktion.

Chromosomen: Aus → *DNA* und Proteinen aufgebaute Bestandteile innerhalb eines Zellkerns, welche die Erbinformation enthalten und die bei Zellteilungsvorgängen mikroskopisch sichtbar aggregieren. Die Anzahl und Gestalt der Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen enthält jede Körperzelle 23 Chromosomenpaare: 22 Paare von Autosomen, ein Paar Geschlechtschromosomen, XX oder XY. Keimzellen (Eizellen und Spermien) enthalten die Chromosomen nicht paarweise, sondern jeweils nur ein Exemplar der 22 Autosomen und entweder ein X- oder ein Y-Chromosom.

Compliance: Die Bereitschaft einer ratsuchenden Person (Patientin oder eines Patienten), an medizinischen Maßnahmen aktiv und durchgängig mitzuwirken, in diesem Fall: die Bereitschaft der Eltern zur diagnostischen Abklärung des auffälligen Befundes beim Neugeborenen-Screening.

Copy Number Variant (CNV): Auch „Copy Number Variation“ = Kopienzahlvariation. Eine Form struktureller Variation des Erbmaterials, die aus Abweichungen der Anzahl der Kopien eines bestimmten DNA-Abschnittes besteht. Beim Menschen sind mehrere zehntausend solcher Varianten bekannt.

Deletion: Genetische Variante mit Verlust eines interstitiellen oder terminalen Chromosomenstücks (strukturelle Chromosomenaberration), eines DNA-Abschnittes oder weniger oder einzelner Nukleotide infolge Mutation oder auch durch gentechnologische Verfahren experimentell herbeigeführt. Der funktionsfähige Originalzustand ist in der Regel durch erneute Mutation nicht wiederherzustellen.

DNA: Desoxyribonukleinsäure, die die chemischen Bausteine der → *Chromosomen* als Träger der Erbinformation darstellt. Die DNA besteht aus einer Abfolge von chemischen Bausteinen (ca. 3 Milliarden sog. Basen), die in zwei parallelen Strängen angeordnet sind („Doppelhelix“). Die Stränge sind den Regeln der Basenpaarung folgend zueinander komplementär.

Dysmorphie: Morphologische Auffälligkeit ohne gesundheitliche Beeinträchtigung.

Embryo: Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht bis zum Abschluss der Organentwicklung.

Endothelschaden: Schaden des Endothels, einer dünnen Schicht aus Endothelzellen, die das Innere (Lumen) von Blutgefäßen auskleidet. Es dient als Barriere zum Gewebe, produziert aber z. B. auch Stickstoffmonoxid, welches der Regulation im Herz-Kreislauf-System dient.

Exom: Gesamtheit aller Protein-kodierender DNA-Sequenzen (Exone) einer Zelle, eines Gewebes, Organs oder Organismus. Im menschlichen Genom entsprechen ca. 2 % dem Exom.

Failsafe: Bezeichnet hier ein besonderes, beim Mukoviszidose-Screening eingesetztes Verfahren (=IRT-Werte ab dem 99,9. Perzentil bedingen ein positives bzw. auffälliges Screeningergebnis), das auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen dazu führt, dass sich zwar die Anzahl der Bestätigungstests erhöht, dafür aber die Sensitivität des Screenings verbessert wird und weniger nicht-erkrankte Anlageträger für Mukoviszidose erkannt werden.

Fetus: Im medizinischen Sprachgebrauch die Leibesfrucht nach Abschluss der Organentwicklung.

Gen: Funktionelle Einheit des → *Genoms*, welche die genetische Information (→ *DNA*) für ein Genprodukt enthält. Ein Gen befindet sich an einem bestimmten Ort („Gen-Locus“) auf einem → *Chromosom* oder im mitochondrialen Genom.

genetische Eigenschaften: Ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen (§ 3 Nr. 4 GenDG).

genetische Probe: Biologisches Material, das zur Verwendung für genetische Analysen vorgesehen ist oder an dem solche Analysen vorgenommen wurden (§ 3 Nr. 10 GenDG).

genetische Reihenuntersuchung: Genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken, die systematisch der gesamten Bevölkerung oder bestimmten Personengruppen in der gesamten Bevölkerung angeboten wird, ohne dass bei der jeweiligen betroffenen Person notwendigerweise Grund zu der Annahme besteht, sie habe die genetischen Eigenschaften, deren Vorhandensein mit der Untersuchung geklärt werden soll (§ 3 Nr. 9 GenDG).

genetische Untersuchung: Sammelbezeichnung für Untersuchungen, die unmittelbar auf den Zweck abzielen, Aufschluss über die genetische Ausstattung eines Menschen zu erhalten. Im Sinne des GenDG eine auf den Untersuchungszweck gerichtete a) genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften oder b) vorgeburtliche Risikoabklärung einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse (§ 3 Nr. 1 GenDG).

Genom: Gesamtheit aller genetischen Informationen einer Zelle oder eines Organismus.

genomweite Assoziationsstudie (GWAS): Epidemiologisches Studiendesign, bei dem über das gesamte Genom verteilt Varianten (in der Regel → *SNPs*) untersucht werden mit dem Ziel, → *Phänotyp*-assoziierte genetische Eigenschaften zu identifizieren.

genomweites Untersuchungsverfahren: Analyseverfahren, mit der (alle) Erbinformationen des → *Genoms* gleichzeitig auf qualitative oder quantitative Veränderungen untersucht werden.

Genotyp: Mit dem Begriff Genotyp wird die individuelle Kombination von Erbinformationen bezeichnet, die sich in einem Merkmal (→ *Phänotyp*) manifestieren können. Der Genotyp eines Menschen ergibt sich aus der Kombination der mütterlichen und väterlichen Erbinformationen.

Gen-Panel: Eine Vielzahl ausgewählter, parallel sequenzierter Gene.

heterozygot: Mischerbig für ein bestimmtes → *Gen*, d. h. die beiden → *Allele* eines Gens sind nicht identisch.

homozygot: Reinerbig für ein bestimmtes → *Gen*, d. h. die beiden → *Allele* eines Gens sind identisch.

Hypoxie, placentare: Verminderte Sauerstoffversorgung des Mutterkuchens.

in-silico-Prädiktionsprogramm: Computergestützte Simulation zugehöriger biochemischer Prozesse.

Lymphom: Sammelbegriff für bösartige (maligne) Erkrankungen, die von entarteten Lymphozyten ausgehen. Lymphome treten größtenteils in Lymphknoten auf, aber auch Knochenmark, Milz und anderes lymphatisches Gewebe können befallen sein. Unterschieden werden 80 verschiedene Subtypen mit stark unterschiedlichen Krankheitsverläufen, Therapien und Prognosen.

Malignom: Bösartige Geschwulst.

Mammakarzinom: Bösartiger Tumor (Karzinom) der Brustdrüse (Mamma). Ein Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen.

maternal: Bedeutet "mütterlich" oder "von der Mutter herrührend" bzw. "die Mutter betreffend".

Milzsequestration: Ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation der Sichelzellerkrankheit. Hintergrund ist ein „Versacken“ der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) in der Milz, in dessen Folge der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) erheblich abfällt und die Gefahr eines Schocks besteht.

monogen: Von monogen vererbten Krankheitsursachen spricht man, wenn eine Erkrankung auf Veränderungen eines einzigen → *Gens* zurückzuführen ist.

Motoneurone: Nervenzellen (Neurone) innerhalb motorischer Hirnnerven-Kerne oder in den Vorderhörnern des Rückenmarks (motorische Vorderhornzellen), die mit ihren Axonen Muskeln innervieren.

Mutation: Spontane oder durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Veränderung der → *DNA*-Sequenz.

Next-Generation Sequenzierung (NGS): Technische Verfahren der Hochdurchsatzsequenzierung (auch als „massive parallele Sequenzierung“ oder „*second generation sequencing*“ bezeichnet): Kann als der Prozess beschrieben werden, der 1. die DNA/RNA-Gewinnung, 2. die DNA/RNA-Sequenzierung, 3. die Datengenerierung und 4. die Dateninterpretation umfasst. Nachdem in einem meist automatisierten Prozess genetisches Material (DNA oder RNA) aus einer biologischen Probe extrahiert, gereinigt und in manchen Fällen auch quantifiziert wurde, werden je nach angewandter Sequenzieretechnologie unterschiedlich lange Basensequenzen (sog. reads) erzeugt, die zunächst in ein für den Forscher oder Kliniker lesbares Format umgewandelt werden müssen als Voraussetzung für deren Interpretation. Beides bezeichnet man als Datenanalyse. Die Datenanalyse beginnt mit dem Prozessieren und Zusammenführen der Sequenzabschnitte in ein lesbares Datenformat, aus dem die Daten mit einem „Referenzgenom“ verglichen werden können. Nach diesem Schritt werden alle genetischen Varianten, die von der Referenzsequenz abweichen, markiert (sog. variant calling) und gegebenenfalls auch unkenntlich gemacht. Die verbleibenden Varianten werden in einer separaten Datei gespeichert (sog. variant call file, VCF), die für den letzten Schritt, die pathogenetische Bewertung, verwendet wird.

nicht-invasiver pränataler Test (NIPT): Vorgeburtliche genetische Untersuchung, bei der mittels einer molekulargenetischen Analyse der frei im mütterlichen Blut zirkulierenden fetalen DNA zur Feststellung genetischer Eigenschaften des Fetus (z.B. des Rhesus-D-Faktors oder Chromosomenzahlabweichungen wie den Trisomien 13, 18 oder 21) mit unterschiedlicher diagnostischer Sicherheit bestimmt werden können.

Paneldiagnostik, virtuelle: Analyseverfahren, bei dem eine definierte Gruppe an Genen (→ *Gen-Panel*) aus den Rohsequenzdaten des gesamten Exoms oder Genoms ausgewertet wird; alternativ kann eine *Paneldiagnostik* auch mittels der gezielten DNA-Sequenzierung eines → *Gen-Panels* erfolgen.

Penetranz: In der Genetik wird unter Penetranz die prozentuale Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der ein bestimmter → *Genotyp* zur Ausbildung des zugehörigen → *Phänotyps* führt. Im Zusammenhang mit der Diagnostik → *monogener* Erkrankungen entspricht der → *positiv prädiktive Wert* der klassischerweise so bezeichneten „Penetranz“.

Phänotyp: Ausprägung eines Merkmals, das durch die Wechselwirkung zwischen der genetischen Information (→ *Genotyp*) und Umwelteinflüssen entsteht.

Plazentation: Bildung und Ausreifung des Mutterkuchens mit Wachstum und Reifung der Zotten, der intervillösen Räume und der Plazentaschranke zwischen fetalem und mütterlichem Kreislauf.

Polygener Risikoscore (PRS): Ein PRS soll die genetische Komponente des Risikos einer Person für eine bestimmte Krankheit in einer einzigen reellen Zahl zusammenfassen. Diese Zahl ergibt sich durch Addition der Genotyp-spezifischen Risikobeiträge einzelner, zuvor festgelegter → *SNPs*.

postnatal: Nach der Geburt.

Präeklampsie: Multiorganerkrankung mit bevorzugter Manifestation an den Nieren und am Zentralnervensystem, die nur im Zusammenhang mit Schwangerschaften auftritt.

Präimplantationsdiagnostik (PID): Nach einer In-vitro-Fertilisation (Methode zur künstlichen Befruchtung) und vor einer möglichen Implantation in die Gebärmutter einer Frau erfolgende, gezielte genetische Diagnostik an einzelnen embryonalen Zellen (→ *Embryo*).

pränatal: Vor der Geburt.

Prävalenz: Häufigkeitsrate einer bestimmten Krankheit oder eines bestimmten Merkmals zu einem gegebenen Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder in einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz). Die Prävalenz bezeichnet den Anteil erkrankter Personen an der Gesamtpopulation ($n_{erkrankt}/n_{gesamt}$).

Punktmutation: → *Mutation*, bei der eine einzelne Base in der → *DNA*-Sequenz verändert ist. Punktmutationen entstehen entweder durch Substitution, Insertion oder → *Deletion*. Dabei können Punktmutationen je nach Lokalisation zu einer stummen Mutation, Missense-Mutation oder Nonsense-Mutation führen.

rezessive Erkrankung: Erkrankung, die in der Regel nur dann phänotypisch ausbricht, wenn die krankheitsverursachende genetische Eigenschaft von beiden Elternteilen vererbt wurde.

Risikostratifizierung: Bezeichnet hier die Zuordnung zu Patientengruppen anhand ihrer personenbezogenen genetischen Risikofaktoren.

second-tier Test: Ein zweiter analytischer Verfahrensschritt im Neugeborenen-Screening, der bei unklaren Ergebnissen der ersten Analyse angewendet wird und falsch-positive Befunde reduzieren kann.

Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse bzw. Untersuchung) positiv ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft bzw. Erkrankung oder gesundheitliche Störung) aufweist bzw. im Prognosezeitraum ausbildet.

Sequenzierung: Bestimmung der Abfolge der Bausteine der → DNA.

SNP: (engl.: single nucleotide polymorphism, „Snip“ ausgesprochen) Varianten einzelner Basenpaare in der menschlichen → DNA.

Spezifität: Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test (genetische Analyse bzw. Untersuchung) negativ ausfällt, wenn die Person das Merkmal (die genetische Eigenschaft bzw. Erkrankung oder gesundheitliche Störung) nicht aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet.

Stammzelltransplantation: Das erkrankte Knochenmark eines Patienten wird durch gesunde Zellen ersetzt. Diese Zellen stammen von einem passenden Spender oder seltener vom Patienten selbst und werden durch eine Transfusion übertragen. Zuvor müssen jedoch die erkrankten Zellen des Patienten durch eine starke Chemotherapie und Bestrahlung getötet werden, bei der auch gesunde Zellen des Patienten zerstört werden.

Synzytiotrophoblast: Zellschicht an der Oberfläche der Chorionzotten; sie ist Teil der Plazentaschranke und reguliert die Stoffaufnahme und den -transport zum Embryo bzw. Fetus als auch die Stoffabgabe vom embryonalen bzw. fetalen zum mütterlichen Blut.

Trimenon: Bezeichnung für ein Schwangerschaftsdrittel, d.h. einen der drei gleichlangen Zeitabschnitte der normalen Schwangerschaft (entspricht ca. 3 Monaten bzw. ca. 13 Wochen).

Validität, klinische: Eignung einer genetischen Untersuchung, ein gesundheitliches Merkmal zu diagnostizieren bzw. dessen Auftreten zu prognostizieren.

Variante unklarer klinischer Bedeutung (VUS): Genetische Variante für die eine kausale Relevanz und somit die diagnostische bzw. prädiktive klinische Bedeutung zum Zeitpunkt der Auswertung der genetischen Analyse nicht sicher beurteilt werden kann.

verantwortliche ärztliche Person: Die Ärztin oder der Arzt, die oder der die genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken vornimmt (§ 3 Nr. 5 GenDG).

vorgeburtliche Risikoabklärung: Untersuchung des Embryos oder Fetus, mit der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung des Embryos oder Fetus ermittelt werden soll (§ 3 Nr. 3 GenDG).

Wachstumsretardierung, intrauterine: Verzögerte intrauterine Entwicklung des Fetus. Eine kausale Therapie ist meist nicht möglich. Kinder mit einer intrauterinen Retardierung haben auch nach der Geburt ein erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung und eine erhöhte Morbidität.

Zufallsbefund: Befund, der außerhalb des Zwecks der Untersuchung unvermeidbar aufgrund des verwendeten Untersuchungsmittels, nicht-intendiert und unerwartet erhoben wird.

Literatur

- Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L et al. (2020) The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med* 26 (9): 1392-1397.
- Agrawal P, Katragadda S, Hariharan AK, Raghavendracher VG, Agarwal A, Dayalu R et al. (2021) Validation of whole genome sequencing from dried blood spots. *BMC Med Genomics* 14 (1): 110. (URL: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12920-021-00951-w.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. (2019) Stellungnahme des ALM e.V. zum Entwurf eines Gesetzes zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-Anpassungsgesetz-EU – MPAnpG-EU) vom 26.08.2019. (URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Stellungnahmen_WP19/MPAnpG/ALM_Stellungnahme_MPAnpG-EU_final.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Amos CI, Dennis J, Wang Z, Byun J, Schumacher FR, Gayther SA et al. (2017) The OncoArray Consortium: A Network for Understanding the Genetic Architecture of Common Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26 (1): 126-135.
- 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. (URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/270163>, zugegriffen am 17.06.2022).
- 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.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020a) Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen – Interdisziplinäre Sk2 Leitlinie für die medizinische Praxis. 024/012 (S2k). (URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/108-001I_S2k_Einwilligung_von_Menschen_mit_Demenz_in_medizinische_Ma%C3%9Fnahmen_2020-10_01.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020b) Stellungnahme der AWMF zur Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) vom 25. August 2020. (URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/IVDR-Stellungnahme_August2020.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Association for Clinical Genomic Science (2020) ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. (URL: <https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Barben J, Chudleigh J (2020) Processing Newborn Bloodspot Screening Results for CF. *Int J Neonatal Screen* 6 (2). (URL: <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/2/25>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bassaganyas L, Freedman G, Vaka D, Wan E, Lao R, Chen F et al. (2018) Whole exome and whole genome sequencing with dried blood spot DNA without whole genome amplification. *Hum Mutat* 39 (1): 167-171.
- Berg JS, Powell CM (2015) Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5 (12): a023150.
- Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB, Beggs AH, Brenner SE, Brower AM et al. (2017) Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health. *Pediatrics* 139 (2): e20162252. (URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/139/2/e20162252/60318/Newborn-Sequencing-in-Genomic-Medicine-and-Public>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL et al. (2015) Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 314 (2): 162-169.

- Biesecker LG (2019) Secondary findings in exome slices, virtual panels, and anticipatory sequencing. *Genet Med* 21 (1): 41-43. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021000861?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Borde J, Ernst C, Wappenschmidt B, Niederacher D, Weber-Lassalle K, Schmidt G et al. (2021) Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 113 (7): 893-899.
- Brockow I, Nennstiel U (2019) Parents' experience with positive newborn screening results for cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 178 (6): 803-809.
- Bundesärztekammer (2019) Hinweise und Empfehlungen der Bundesärztekammer zum Umgang mit Zweifeln an der Einwilligungsfähigkeit bei erwachsenen Patienten. *Dtsch Arztebl* 116 (22): 1133-1134. (URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/208054/Hinweise-und-Empfehlungen-der-Bundesaerztekammer-zum-Umgang-mit-Zweifeln-an-der-Einwilligungsfahigkeit-bei-erwachsenen-Patienten>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bundesgerichtshof (2010) Urteil vom 21. Dezember 2010 – VI ZR 284/09. (URL: <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=54820&pos=0&anz=1>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bundesgerichtshof (2020) Urteil vom 26. Mai 2020 – VI ZR 213/19. (URL: <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&az=VI%20ZR%20213/19&nr=106960>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bundesministerium für Gesundheit (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist. (URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2018) Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG). (URL: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/genetischeuntersuchung/aktuelle-rechtsetzungsprojekte/gumg-2018.pdf.download.pdf/gumg-2018.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB et al. (2017) A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med* 19 (7): 809-818. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021022334?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S et al. (2019) Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet* 104 (1): 76-93. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929718304245?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Chudleigh J, Chinnery H, Holder P, Carling RS, Southern K, Olander E et al. (2020) Processing of positive newborn screening results: a qualitative exploration of current practice in England. *BMJ Open* 10 (12): e044755. (URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/12/e044755.full.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Chudleigh J, Holder P, Moody L, Simpson A, Southern K, Morris S et al. (2021) Process evaluation of co-designed interventions to improve communication of positive newborn bloodspot screening results. *BMJ Open* 11 (8): e050773. (URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/8/e050773.full.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2013) NBS02-A2: Newborn Screening Follow-up, 2nd Edition.
- Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M et al. (2014) A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet* 22 (1): 12-17. (URL: <https://www.nature.com/articles/ejhg201390.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).

- de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CPB, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA et al. (2016) Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 355. (URL: <http://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i5789.full.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, Monaghan KG, Rehder CW, Chao EC (2019) Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 21 (6): 1267-1270. (URL: <https://www.acmg.net/ACMG/UploadedPDFS/PDFDocuments/Points-to-consider-in-the-reevaluationFinal.aspx>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2018) S1-Leitlinie: Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Register-Nr. 078/016. (URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-mit-Hochdurchsatz-Verfahren-der-Keimbahn_2018-07_1_02.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (2019) Nationaler Screeningreport Deutschland 2019. (URL: https://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2019.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deutscher Bundestag (2008) Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). BT-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008. (URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deutscher Ethikrat (2013) Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. (URL: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-zukunft-der-genetischen-diagnostik.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Deutscher Ethikrat (2018) Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen: Ad-hoc-Empfehlung. (URL: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L (2018) Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 190 (14): E422-E429. (URL: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/190/14/E422.full.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG et al. (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 447 (7148): 1087-1093.
- Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projekt-Gruppe (2015) Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. 2. aktualisierte Auflage. (URL: https://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/stellungnahme_2.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union (2017) Verordnung 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. *ABI L L* 117(60. Jahrgang): 176-332. (URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2017:117:FULL&from=EN>, zugegriffen am 17.06.2022).
- European Society of Human Genetics (2020) Regulation EU 2017/746 (the IVD Regulation) is a threat to both precision medicine and crisis management if the Article 5-§5 conditions (d)-(i) are not removed. (URL: https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/documents/IVD/2020-09-22-ESHG_statement_on_EU2017_746.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Ferreira CR (2019) The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 179 (6): 885-892.
- Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N (2019) A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 21 (1): 102-106. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021000897?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).

- Finan C, Nasr SZ, Rothwell E, Tarini BA (2015) Primary Care Providers' Experiences Notifying Parents of Cystic Fibrosis Newborn Screening Results. *Clin Pediatr* 54 (1): 67-75.
- Franková V, Driscoll RO, Jansen ME, Loeber JG, Kožich V, Bonham J et al. (2021) Regulatory landscape of providing information on newborn screening to parents across Europe. *Eur J Hum Genet* 29 (1): 67-78.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors im Rahmen der Mu-RL. *Dtsch Arztebl* 117 (49): A-2440 / B-2056. (URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/217000/>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2022a) Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern ("Kinder-Richtlinie") – zuletzt geändert am 21. April 2022 (in Kraft getreten am 23. Juni 2022). (URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/15/>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2022b) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien") – zuletzt geändert am 16. September 2021 (in Kraft getreten am 1. Januar 2022). (URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gendiagnostik-Kommission (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* 54:1257-1261. (URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-GenetischeUntersuchung.pdf? blob=publicationFile>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gendiagnostik-Kommission (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* 60:923-927. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Archiv/RL_Aufklaerung_med_Zwecke_gueltig_bis_30.06.2022.pdf? blob=publicationFile, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gendiagnostik-Kommission (2019) Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für den Zeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2018. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_03.html, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gendiagnostik-Kommission (2020) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG – in der Fassung vom 26.06.2020. *Bundesgesundheitsbl* 63:1311-1317. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Reihenuntersuchung.pdf? blob=publicationFile, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gendiagnostik-Kommission (2021) 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 16.04.2021. *Bundesgesundheitsbl* 64:1030–1035. (URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Med_Bedeutung_genet_Eigenschaften.pdf? blob=publicationFile, zugegriffen am 17.06.2022).
- Genomics England (2021a) Implications of whole genome sequencing for newborn screening – A public dialogue. (URL: <https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/ge-production-s3/documents/public-dialogue-wgs-for-nbs-final-report.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Genomics England (2021b) Newborn Genomes Programm – Continuing the conversation about offering whole genome sequencing (WGS) to all newborns. (URL: https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/ge-production-s3/documents/Newborns-Vision-Final_SEP_2021-11-02-122418_jjne.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH (2017) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50 (3): 302-314.

- Gorzynski JE, Goenka SD, Shafin K, Jensen TD, Fisk DG, Grove ME et al. (2022) Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting. *N Engl J Med* 386 (7): 700-702.
- Gramer G, Hoffmann GF, Nennstiel-Ratzel U (2015) Das erweiterte Neugeborenencreening: Erfolge und neue Herausforderungen. In: *essentials* (Buchserie); Springer Fachmedien, Wiesbaden.
- Hauke J, Wappenschmidt B, Faust U, Niederacher D, Wiesmüller L, Schmidt G et al. (2021) Aktualisierte Kriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zur Klassifizierung von Keimbahn-Sequenzvarianten in Risikogenen für familiären Brust- und Eierstockkrebs. *Senologie* 18 (02): 136. 136-162.
- HGVS Sequence Variant Nomenclature. URL: <http://varnomen.hgvs.org/> (zugegriffen am: 17.06.2022).
- Hoffmüller P, Brüggemann M, Eggermann T, Ghoreschi K, Haase D, Hofmann J et al. (2021) Advisory opinion of the AWMF Ad hoc Commission In-vitro Diagnostic Medical Devices regarding in-vitro diagnostic medical devices manufactured and used only within health institutions established in the Union according to Regulation (EU) 2017/746 (IVDR). *Ger Med Sci* 19: Doc08. (URL: <https://www.egms.de/static/en/journals/gms/2021-19/000295.shtml>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, Christensen KD, Fayer S, Frankel LA et al. (2018) The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. *BMC Pediatr* 18 (1): 225. (URL: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-018-1200-1.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Holm IA (2018) Using Newborn Sequencing to Advance Understanding of the Natural History of Disease. *Hastings Center Report* 48 (S2): S45-S46. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hast.886>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Huster S, Schmutzler RK (2015) Rechtliche Aspekte aktueller Entwicklungen in der molekulargenetischen Tumordiagnostik. *MedR* 33 (4): 248-251.
- Informationen der Medizininformatik-Initiative zum Umgang mit genetischen Daten - Stand: Juni 2022. URL: <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/genetische-daten> (zugegriffen am: 17.06.2022).
- Ji X, Li J, Huang Y, Sung PL, Yuan Y, Liu Q et al. (2019) Identifying occult maternal malignancies from 1.93 million pregnant women undergoing noninvasive prenatal screening tests. *Genet Med* 21 (10): 2293-2302. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021045093?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Johnston J, Lantos JD, Goldenberg A, Chen F, Parens E, Koenig BA et al. (2018) Sequencing Newborns: A Call for Nuanced Use of Genomic Technologies. *Hastings Center Report* 48 (S2): S2-S6. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hast.874>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Keupp K, Hampp S, Hubbel A, Maringa M, Kostezka S, Rhiem K et al. (2019) Biallelic germline BRCA1 mutations in a patient with early onset breast cancer, mild Fanconi anemia-like phenotype, and no chromosome fragility. *Mol Genet Genomic Med* 7 (9): e863. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.863>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Kim MJ, Kim SY, Park SY, Ahn HK, Chung JH, Ryu HM (2013) Association of fetal-derived hypermethylated RASSF1A concentration in placenta-mediated pregnancy complications. *Placenta* 34 (1): 57-61.
- Klie T, Tesky VA, Pantel J, Haberstroh J (2022) Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen. *Z Med Ethik* 68 (1): 39-47.
- Koenig BA (1988) The Technological Imperative in Medical Practice: The Social Creation of a "Routine" Treatment. In: Lock M, Gordon D (Hrsg.). *Biomedicine Examined. Culture, Illness and Healing*, vol 13. Dordrecht; Springer Netherlands.
- Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kahler C, Kagan KO et al. (2019) Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. *Ultraschall Med* 40 (2): 176-193. (URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0631-8898.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).

- Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Soucy P, Dennis J et al. (2017) Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 109 (7). (URL: <https://academic.oup.com/jnci/article/109/7/djw302/3064534>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A et al. (2021) The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat Genet* 10.1038/s41588-021-00783-5.
- Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S et al. (2019) BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 21 (8): 1708–1718. (URL: <https://www.nature.com/articles/s41436-018-0406-9.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Li H, Feng B, Miron A, Chen X, Beesley J, Bimeh E et al. (2017) Breast cancer risk prediction using a polygenic risk score in the familial setting: a prospective study from the Breast Cancer Family Registry and kConFab. *Genet Med* 19 (1): 30-35. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021015288?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Linh KP, Rosenau H (2020) Gilt das GenDG auch für die Forschung? *MedR* 38 (1): 1-9.
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K et al. (2012) Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 35 (4): 603-611.
- Lüders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A et al. (2021) Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel- und Hormonstörungen. *Dtsch Arztebl International* 118 (7): 101-108.
- Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I et al. (2016) Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24 (1): 2-5. (URL: <https://www.nature.com/articles/ejhg2015226.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Maxwell KN, Hart SN, Vijai J, Schrader KA, Slavin TP, Thomas T et al. (2016) Evaluation of ACMG-Guideline-Based Variant Classification of Cancer Susceptibility and Non-Cancer-Associated Genes in Families Affected by Breast Cancer. *Am J Hum Genet* 98 (5): 801-817. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929716300349?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Merriel A, Alberry M, Abdel-Fattah S (2021) Implications of non-invasive prenatal testing for identifying and managing high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 256: 32-39.
- Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL et al. (2013) Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 45 (4): 353-361, 361e351-352.
- Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S et al. (2017) Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 551 (7678): 92-94.
- Michelson J (2018) My Diagnostic Odyssey - A Call to Expand Access to Genomic Testing for the Next Generation. *Hastings Center Report* 48 (S2): S32-S34. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hast.882>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Milko LV, Rini C, Lewis MA, Butterfield RM, Lin FC, Paquin RS et al. (2018) Evaluating parents' decisions about next-generation sequencing for their child in the NC NEXUS (North Carolina Newborn Exome Sequencing for Universal Screening) study: a randomized controlled trial protocol. *Trials* 19 (1): 344. (URL: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13063-018-2686-4.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Beesley J, Kar S, Lindstrom S et al. (2017) Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 49 (12): 1767-1778.
- Moody L, Atkinson L, Kehal I, Bonham JR (2017) Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. *BMC Pediatr* 17 (1): 121. (URL: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-017-0873-1.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).

- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V et al. (2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28 (2): 165-173. (URL: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Office of Genomics and Precision Public Health, Office of Science, CDC. ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests (Page last reviewed: December 28, 2010 (archived document)), URL: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm> (zugegriffen am: 17.06.2022).
- Pereira S, Wight-Clayton E (2018) Commercial Interests, the Technological Imperative, and Advocates: Three Forces Driving Genomic Sequencing in Newborns. *Hastings Center Report* 48 (S2): S43-S44. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hast.885>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Pereira S, Smith HS, Frankel LA, Christensen KD, Islam R, Robinson JO et al. (2021) Psychosocial Effect of Newborn Genomic Sequencing on Families in the BabySeq Project: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 175 (11): 1132–1141.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS et al. (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29 (11): 1282-1291. (URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/humu.20880>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Potter BK, Etchegary H, Nicholls SG, Wilson BJ, Craigie SM, Araia MH (2015) Education and Parental Involvement in Decision-Making About Newborn Screening: Understanding Goals to Clarify Content. *J Genet Couns* 24 (3): 400-408.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17 (5): 405-424. (URL: <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Sequence-Variants-Interpretation.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. (2017) Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 377 (7): 613-622.
- Roman TS, Crowley SB, Roche MI, Foreman AKM, O'Daniel JM, Seifert BA et al. (2020) Genomic Sequencing for Newborn Screening: Results of the NC NEXUS Project. *Am J Hum Genet* 107 (4): 596-611. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000292972030269X?via%3Dihub>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Rosenau H (2011) Relevante Fragestellungen des GenDG und Aufgaben der Gendiagnostik-Kommission (GEKO). In: Gunnar Duttge, Wolfgang Engel, Barbara Zoll (Hrsg.). *Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht*, Göttinger Schriften zum Medizinrecht Band 11; Universitätsverlag Göttingen, S. 69-89.
- Ross LF, Clayton EW (2019) Ethical Issues in Newborn Sequencing Research: The Case Study of BabySeq. *Pediatrics* 144 (9): e20191031. (URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/144/6/e20191031/37921/Ethical-Issues-in-Newborn-Sequencing-Research-The?autologincheck=redirected>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Sakoda LC, Jorgenson E, Witte JS (2013) Turning of COGS moves forward findings for hormonally mediated cancers. *Nat Genet* 45 (4): 345-348.
- Salm N, Yetter E, Tluczek A (2012) Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. *J Child Health Care* 16 (4): 367-381.
- Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, de Haas M (2011) Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG* 118 (11): 1340-1348.
- Schillhorn K, Heidemann S (2017) *Gendiagnostikgesetz: Kommentar für die Praxis*, 2. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. *Gesundheitswesen in der Praxis* (Buchserie); medhochzwei Verlag, Heidelberg.

- Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S, Bonhomme N, Oktay JS, Terry SF et al. (2012) The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. *Genet Med* 14 (1): 76-80. (URL: <https://doi.org/10.1038/gim.2011.5>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Seddon L, Dick K, Carr SB, Balfour-Lynn IM (2021) Communicating cystic fibrosis newborn screening results to parents. *Eur J Pediatr* 180 (4): 1313-1316. (URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-020-03829-8.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- SPECTARIS (2019) Informationen zu den Auswirkungen der Medizinprodukteverordnung (MDR) – Stand Oktober 2019. (URL: https://www.spectaris.de/fileadmin/Infothek/Medizintechnik/Positionen/20190830_SPECTARIS_Informationen_zu_den_Auswirkungen_der_MDR_final.pdf, zugegriffen am 17.06.2022).
- Spurdle AB, Greville-Heygate S, Antoniou AC, Brown M, Burke L, de la Hoya M et al. (2019) Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J Med Genet* 56 (6): 347-357. (URL: <https://jmg.bmj.com/content/jmedgenet/56/6/347.full.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Stockter U (2022) § 2 GenDG Rdn. 31. In: Prütting D (Hrsg.). *Fachanwaltskommentar Medizinrecht*. – 6. Auflage. Köln; Luchterhand Verlag
- Tangeraas T (2021) What Happens after Recall, Who Should Give the Results to Families? - in: Hall, Kate. 12th ISNS European Regional Meeting Oral and Poster Abstracts. *Int J Neonatal Screen* 7 (4): 71. (URL: <https://www.mdpi.com/2409-515X/7/4/71>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Tarini BA (2021) The Effect of BabySeq on Pediatric and Genomic Research – More Than Baby Steps. *JAMA Pediatr* 175 (1): 1107–1108.
- Timmermans S, Buchbinder M (2010) Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era. *J Health Soc Behav* 51 (4): 408-423.
- Ulph F, Wright S, Dharni N, Payne K, Bennett R, Roberts S et al. (2017) Provision of information about newborn screening antenatally: a sequential exploratory mixed-methods project. *J Health Technol Assess* 21 (55). (URL: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta21550/#/abstract>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Vass CM, Georgsson S, Ulph F, Payne K (2019) Preferences for aspects of antenatal and newborn screening: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 19 (1): 131. (URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12884-019-2278-7.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).
- Viall S, Jain S, Chapman K, Mew NA, Summar M, Kirmse B (2015) Short-term follow-up systems for positive newborn screens in the Washington Metropolitan Area and the United States. *Mol Genet Metab* 116 (4): 226-230.
- White AL, Boardman F, McNiven A, Locock L, Hinton L (2021) Absorbing it all: A meta-ethnography of parents' unfolding experiences of newborn screening. *Soc Sci Med* 287: 114367. (URL: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114367>, zugegriffen am 17.06.2022).
- WHO Regional Office for Europe (2019) Copenhagen: 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, Denmark, E-Mail: negrul@who.int).
- Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S et al. (2019) High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 17 (1): 37. (URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-019-1254-4.pdf>, zugegriffen am 17.06.2022).