

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

8 in der Fassung vom [27.01.2012]
9 Veröffentlicht und in Kraft getreten am [Datum]
10

11 **I. Vorwort**

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

21 Die GEKO hat unter anderem den gesetzlichen Auftrag, in Bezug auf den allgemein anerkannten
22 Stand der Wissenschaft und Technik eine Richtlinie zur Beurteilung genetischer Eigenschaften hin-
23 sichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie die Möglichkeiten,
24 sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln zu erstellen (§ 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG).
25
26

27 **II. Zweck der Richtlinie**

28 Die Richtlinie legt die Kriterien zur Beurteilung genetischer Eigenschaften in allgemeiner Art fest. Sie
29 basiert auf allgemeinen, international konsentierten Bewertungskriterien, die für eine solche Beurtei-
30 lung hinsichtlich der klinischen Validität und des klinischen Nutzens einer genetischen Untersuchung
31 nach heutigem Stand der Wissenschaft und Technik notwendig sind. Diese Kriterien können bei ver-
32 schiedenen Erkrankungen bzw. gesundheitlichen Störungen sowie im konkreten Einzelfall unter-
33 schiedliches Gewicht haben.
34

35 Es gibt in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur eine Reihe national und international anerkannter
36 Leitlinien (z. B. „Clinical Utility Gene Cards“¹ und „Gene Reviews“² sowie die „Indikationskriterien“

¹ (1) Clinical Utility Gene Cards (letzter Update: 24.06.2011);
<http://www.eurogentest.org/news/info/public/unit3/geneCards.xhtml> (letzter Zugriff: 09.08.2011).
² (2) GeneReviews; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> (letzter Zugriff: 16.08.2011).

1 der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik³), die nach den in dieser Richtlinie festgelegten Bewer-
2 tungskriterien erstellt wurden und den aktuellen Stand des Wissens zu einigen genetisch bedingten
3 Erkrankungen und gesundheitlichen Störungen zusammenfassend darstellen. Diese aktuellen Informa-
4 tionen sind öffentlich verfügbar und somit flankierend zu dieser Richtlinie direkt durch die verant-
5 wortliche ärztliche Person nutzbar.

6
7 Für eine große Zahl insbesondere sehr seltener genetischer Erkrankungen und gesundheitlicher Stö-
8 rungen existieren derartige krankheitsspezifische Leitlinien nicht. Die in dieser Richtlinie dargestellten
9 Bewertungskriterien sollen in diesen Fällen der verantwortlichen ärztlichen Person dazu dienen, im
10 Einzelfall auf Basis des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zu beurteilen, ob mit der geplanten
11 genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken ein sinnvolles diagnostisches Ergebnis erzielt
12 werden kann.

13
14 Die Beurteilung des klinischen Nutzens genetischer Untersuchungen ist zumeist vielschichtiger Natur.
15 In erster Linie ist die Aussagekraft der jeweilig zur Anwendung kommenden Methode hinsichtlich
16 Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert abzuschätzen. Welche Untersu-
17 chungsmethode im Einzelfall am besten geeignet ist, ob es dabei z.B. eher auf den positiven prädikti-
18 ven Wert (beabsichtigte Diagnosesicherung) oder negativen prädiktiven Wert (beabsichtigte Aus-
19 schlussdiagnose) ankommt, hängt vom konkreten klinischen Zweck und klinischen Kontext der Unter-
20 suchung ab.

21 Die Eignung einer Methode kann von unterschiedlichen Faktoren abhängen, z.B.:

- 22 - von der Verfügbarkeit und Art der möglichen therapeutischen Konsequenzen (bei nebenwirkungsar-
23 men Interventionen oder bei großer Dringlichkeit eher hohe Sensitivität, bei sehr riskanten oder fol-
24 genschweren Therapien mehr Gewicht auf hohe Spezifität);
- 25 - von der familiären Situation und Anamnese. Testergebnisse, die ggf. intra- und interindividuell ver-
26 glichen werden können sind unter Umständen aussagefähiger als isolierte Werte aus einer epidemiolo-
27 gischen Untersuchung an einer allgemeinen Population;
- 28 - von Belastungen, die mit der genetischen Diagnostik / Untersuchung selbst verbunden sein können.

29
30 Die Aussagekraft genetischer Untersuchungsmethoden bewegt sich in einem großen Kontinuum. Bei
31 genetischen Untersuchungen für multifaktorielle genetische Erkrankungen ist der positive prädiktive
32 Wert in der Regel geringer als z.B. bei gezielt nachweisbaren monogenen Erkrankungen. Ob im Sinne
33 dieser Richtlinie ein klinischer Nutzen besteht, ist jeweils sorgfältig abzuwägen. Bei der Beurteilung
34 des klinischen Nutzens genetischer Untersuchungen auf multifaktorielle Erkrankungen muss insbe-
35 sondere bedacht werden, ob der Einfluss der nicht-genetischen Faktoren bekannt ist und gewichtet
36 werden kann.

³ (3) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Indikationskriterien für genetische Diagnostik: Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens; http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm (letzter Zugriff: 09.08.2011).

1 **III. Bewertungskriterien**

2

3 **III.1. Klinische Validität**

4 Die klinische Validität einer genetischen Untersuchung bemisst, wie geeignet die Untersuchung ist, in
5 einer Zielpopulation das Vorliegen einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu diagnostizieren
6 („diagnostischer Test“) bzw. deren späteres Auftreten vorherzusagen („prädiktiver Test“). Kennzahlen
7 klinischer Validität sind positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert, die sich durch Anwen-
8 dung des Bayes'schen Theorems aus Sensitivität und Spezifität des Untersuchungsverfahrens sowie
9 der Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation
10 („Basisrisiko“) ergeben. Die prädiktiven Werte hängen maßgeblich von der Definition der Zielpopula-
11 tion (z.B. Ethnizität, Geschlecht, Alter, Familiarität) und des gesundheitlichen Merkmals (z.B. klini-
12 sche Symptomatik, Erkrankungsalter) ab und können sich erheblich voneinander unterscheiden.⁴

13

14 **III.1.1. Klinische Sensitivität**

15 Unter klinischer Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersu-
16 chung positiv ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung aufweist bzw.
17 im Prognosezeitraum ausbildet.

18

19 **III.1.2. Klinische Spezifität**

20 Unter klinischer Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersu-
21 chung negativ ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung nicht aufweist
22 bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet. Bei der Einschätzung der klinischen Spezifität einer geni-
23 schen Untersuchung ist insbesondere der Anteil der nicht-genetisch bedingten Merkmalsausprägung
24 (Phänokopien) in der Zielpopulation zu berücksichtigen.

25

26 **III.1.3. Positiv prädiktiver Wert**

27 Unter dem positiv prädiktiven Wert ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der eine Person mit
28 positivem genetischem Untersuchungsergebnis die Erkrankung oder gesundheitliche Störung aufweist
29 bzw. im Prognosezeitraum ausbildet.⁵

30

31 **III.1.4 Negativ prädiktiver Wert**

32 Unter dem negativ prädiktiven Wert ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der eine Person mit
33 negativem genetischem Untersuchungsergebnis die Erkrankung oder gesundheitliche Störung nicht
34 aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet.⁶

⁴ Derartige Unterschiede sind insbesondere zwischen monogenen und multifaktoriellen Subtypen komplexer Krankheiten wie beispielsweise dem Brust- oder Darmkrebs zu erwarten.

⁵ Im Zusammenhang mit genetischen Veränderungen wird für den positiv prädiktiven Wert klassischerweise der Begriff „Penetranz“ verwendet.

1 **III.1.5. Variable Expressivität**

2 Personen, die von einer erblichen Krankheit betroffen sind, können in dem verantwortlichen Gen je-
3 weils verschiedene genetische Veränderungen (Mutationen) tragen, die sich im Einzelfall unterschied-
4 lich auswirken können. Bei der klinischen Interpretation eines genetischen Befundes ist daher die
5 Möglichkeit einer derartig variablen Expressivität des Genotyps zu berücksichtigen.

7 **III.1.6. Funktionelle Relevanz**

8 Es kann auch vorkommen, dass die funktionelle Relevanz einer gefundenen Mutation nach aktuellem
9 Kenntnisstand nicht beurteilt werden kann („unklassifizierte Variante“). Wenn aufgrund der molekula-
10 ren Eigenschaften der Mutation (genomische bzw. intragenische Lokalisation, Art oder Größe) eine
11 klinische Bedeutung vermutet wird, sollte der untersuchten Person diese Information mitgeteilt wer-
12 den, auch wenn sie nicht in die aktuelle klinische Interpretation eingeht.

14 **III.2. Ätiologische Bedeutung**

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

23 **III.3. Klinischer Nutzen**

24 Der Nutzen genetischer Untersuchungen hängt stets von der spezifischen medizinischen Fragestellung
25 (diagnostisch oder prädiktiv) ab. Sinnvolle diagnostische oder prädiktive genetische Untersuchungen
26 setzen grundsätzlich die unter III.3.1. bis III.3.3. aufgeführten, evidenzbasierten Kenntnisse über die
27 Erkrankung und die Untersuchung voraus. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Nachweis des
28 klinischen Nutzens einer genetischen Untersuchung schwierig sein kann, wenn die Datenbasis für eine
29 statistisch tragfähige Aussage zu klein ist (z.B. im Fall sehr seltener Erkrankungen) und keine syste-
30 matischen prospektiven oder retrospektiven Studien vorliegen.

31
32
33
34

⁶ In der Regel geht eine hohe Sensitivität mit einem hohen negativen prädiktiven Wert und eine hohe Spezifität mit einem hohen positiven prädiktiven Wert einher. Beide Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität) sind bei monogenen Krankheiten meistens höher als bei multifaktoriell bedingten Krankheiten. Ausnahmen sind zum Beispiel die Untersuchungen des HFE-Gens bei Hämochromatose und der Faktor V-Leiden Mutation bei Thrombophilie.

1 **III.3.1. Kenntnisse über die Krankheit**

2 Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung sind so weit erforscht, dass
3 sich Art und Zeitpunkt der genetischen Untersuchung und der daraus folgenden medizinischen Konse-
4 quenzen hinreichend begründen lassen.

5

6 **III.3.2. Folgen der Diagnostik**

7 Aus der genetischen Untersuchung ergeben sich Konsequenzen für das klinische Management der
8 untersuchten Person oder für deren persönlichen Umgang mit ihrem Merkmalsrisiko. Eventuell an die
9 genetische Untersuchung geknüpfte medizinische Maßnahmen müssen für die untersuchte Person
10 verfügbar sein. Die spezifischen ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen genetischer Unter-
11 suchungen müssen Eingang in den Abwägungsprozess gefunden haben.

12

13 **III.3.3. Risikoabwägung**

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

18

19 **III.4. Anlageträgerschaft**

20 Die gezielte Untersuchung auf Anlageträgerschaft für Erkrankungen und gesundheitliche Störungen,
21 die sich auch bzw. erst bei Nachkommen der untersuchten Person manifestieren können, stellen prä-
22 diktive genetische Untersuchungen dar (vgl. § 3 Abs. 8b GenDG) und dienen nach § 2 Abs. 1 GenDG
23 medizinischen Zwecken.

24

25

26 **IV. Begründung**

27 Die Bewertung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entstehung von Er-
28 krankungen oder gesundheitlichen Störungen („klinische Validität“ der Untersuchung dieser Eigen-
29 schaften) ist grundlegende Aufgabe der biomedizinischen Wissenschaft. Hierfür sind systematische
30 genetisch-epidemiologische Untersuchungen notwendig. Die sich daran anschließende Einschätzung
31 der Möglichkeit, durch genetische Untersuchungen Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen zu
32 vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln („klinischer Nutzen“ der Untersuchungen), ba-
33 siert auf der jeweils bestmöglichen medizinischen Evidenz.

34

35 Auf europäischer Ebene wurde, basierend auf dem US-amerikanischen ACCE-Algorithmus⁷, im Rah-
36 men des EU-Network of Excellence EuroGentest⁸ eine Grundlage für die Evaluation molekulargeneti-

⁷ (5) Centers for Disease Control and Prevention. ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests (letzter Update: 03.01.2010); <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm> (letzter Zugriff: 09.08.2011).

1 scher Untersuchungsverfahren gelegt (6). Die Grundprinzipien dieser Evaluation gelten auch für die
2 hier vorgelegte Richtlinie. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hat die Eckpunkte der
3 Eurogentest-Evaluation übernommen (7, 8). Auf nationaler und europäischer Ebene entstehen fortlau-
4 fend evidenzbasierte erkrankungsspezifische Leitlinien zur Evaluation genetischer Untersuchungen
5 (9). In Bezug auf die Bewertung genetischer Suszeptibilitätsfaktoren im Kontext der medizinischen
6 Versorgung hat die Europäische Gesellschaft für Humangenetik⁹ Empfehlungen ausgesprochen (10,
7 11).

8

9 Es ist internationaler Konsens, dass genetische Untersuchungen unter den folgenden vier Gesichts-
10 punkten evaluiert werden sollten:

11

- 12 a) **analytische Validität:** Eignung einer genetischen Untersuchung, den Genotyp zu bestimmen.
- 13 b) **klinische Validität:** Eignung einer genetischen Untersuchung, ein gesundheitliches Merkmal zu
14 diagnostizieren bzw. dessen Auftreten zu prognostizieren.
- 15 c) **klinischer Nutzen:** Eignung einer genetischen Untersuchung, Handlungsoptionen für den Umgang
16 mit einem Krankheitsrisiko zu eröffnen (z.B. in Form von Therapieentscheidungen oder einem ge-
17 änderten Risikomanagement).
- 18 d) **ethische, rechtliche und soziale Implikationen.**

19

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

22

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

25

26 Diese Richtlinie befasst sich daher ausschließlich mit der klinischen Validität und dem klinischen
27 Nutzen genetischer Untersuchungen zur Beurteilung des Erkrankungsrisikos bzw. der -kausalität. Auf
28 die Untersuchung von Genotypen, die die Gesundheit einer Person nicht beeinflussen, wird nicht ein-
29 gegangen.

30

31 Während zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie bei rund 3000 (12) vorwiegend genetisch
32 bedingten Erkrankungen genetische Untersuchungen möglich sind und medizinisch sinnvoll sein kön-
33 nen, sind den Kriterien dieser Richtlinie entsprechende, evidenzbasierte Leitlinien für genetische Un-
34 tersuchungen vorerst nur für eine relativ kleine Zahl von Erkrankungen mit hoher Penetranz des zu
35 Grunde liegenden Genotyps verfügbar (Clinical Utility Gene Cards (1), Gene Reviews (2), Indikati-
36 onskriterien (3)). Es handelt sich bei diesen Leitlinien also um ein Abbild des aktuellen Wissensstands

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

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

1 und explizit nicht um Positivlisten von Erkrankungen, für die genetische Untersuchungen überhaupt in
2 Frage kommen.

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

V. Literatur und Quellen

- (1) Clinical Utility Gene Cards (letzter Update: 24.06.2011);
<http://www.eurogentest.org/news/info/public/unit3/geneCards.xhtml> (letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (2) GeneReviews; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> (letzter Zugriff: 16.08.2011).
- (3) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Indikationskriterien für genetische Diagnostik: Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens;
http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm (letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (4) Hill AB (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med 58: 295-300. (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/pdf/procrsmed00196-0010.pdf> or <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v83n10/v83n10a18.pdf>, letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (5) Centers for Disease Control and Prevention. ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests (letzter Update: 03.01.2010); <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm> (letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (6) Javaher P, Kaariainen H, Kristoffersson U, et al. (2008) EuroGentest: DNA-based testing for heritable disorders in Europe. Community Genet 11 (2): 75-120. (URL: <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=000111984&Ausgabe=234201&ProduktNr=224224&filename=000111984.pdf>, letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (7) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Entwicklung von Indikationskriterien zur Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens der genetischen Diagnostik. (URL: http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Entwicklung_LL.pdf_open_access, letzter Zugriff: 09.08.2010).
- (8) Schmidtke J, Propping P, Schwinger E, Wieacker P. Ad-hoc Kommission Gendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik. Zur Definition des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik bei erblichen Krankheiten: Eckpunkte für eine Kriterienentwicklung. (URL: http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Kriterienentwicklung_LL.pdf_open_access, letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (9) Schmidtke J, Cassiman JJ (2010) The EuroGentest Clinical Utility Gene Cards. Eur J Hum Genet 18 (9). (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n9/pdf/ejhg201085a.pdf>, letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (10) European Society of Human Genetics (2011) Genetic testing and common disorders in a public health framework. Eur J Hum Genet 19 (Suppl 1): S1-S5. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n1s/pdf/ejhg2010176a.pdf>, letzter Zugriff: 09.08.2011).
- (11) Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. (2011) Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. Eur J Hum Genet 19 (Suppl 1): S6-S44. (URL: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n1s/pdf/ejhg2010249a.pdf>, letzter Zugriff: 09.08.2011).

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(12) OMIM Statistics (letzter Update: 10.08.2011);
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html> (letzter Zugriff: 09.08.2011).

VI. Inkrafttreten

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

ENTWURF