

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1030–1035
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03367-0>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
von Springer Nature 2021



Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

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

revidierte Fassung vom 16.04.2021,
veröffentlicht und in Kraft getreten am
25.05.2021,
ersetzt die Fassung vom 17.07.2012

I. Vorwort

Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) in Kraft getreten. Die Aufgabe, Richtlinien im gesetzlichen Rahmen (§ 23 GenDG) für verschiedene Teilbereiche des GenDG zu erarbeiten, wurde der beim Robert Koch-Institut (RKI) eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) übertragen. Die GEKO ist aus 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie 3 Vertretern der für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten, der Verbraucherinnen und Verbraucher und der Selbsthilfe behinderter Menschen auf Bundesebene maßgeblichen Organisationen zusammengesetzt.

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

II. Zweck der Richtlinie

Die Richtlinie 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.

Sie basiert auf allgemeinen, international konsentierten Bewertungskriterien,

die für eine solche Beurteilung und 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 internationalen im sogenannten ACCE (*Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, and Ethical, legal and social implications*)-Modell dargelegten Kriterien [1, 2]. Diese Richtlinie fokussiert 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.

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

Jede genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken im Sinne des GenDG erfordert gemäß § 3 Nr. 1¹ und § 5 Abs. 2 GenDG² zwingend auch eine kompetente pathogenetische Beurteilung des Analyseergebnisses. Dies ist Aufgabe der die genetische Analyse durchführenden Person oder Einrichtung. Notwendige Voraussetzung hierfür ist die Benennung der detektierten genetischen Varianten nach standardisierter aktueller Nomenklatur (Human Genome Variation Socie-

ty recommendations (HGVS) bzw. International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) in der jeweils aktuellen Version) sowie deren funktionelle und pathogenetische Bewertung (siehe dazu auch Abschnitte IV.1. bis IV.1.5. dieser Richtlinie). Die Auswertung einer genetischen Analyse soll sich auf solche genetischen Eigenschaften beschränken, für deren Analyse eine medizinische Indikation besteht [6]. Der Umgang mit Zusatzbefunden, d. h. unerwarteten genetischen Befunden, die nicht im direkten ursächlichen Zusammenhang mit der medizinischen Fragestellung der Untersuchung stehen und im Kontext einer genetischen Untersuchung erhoben werden, ist geregelt in der Richtlinie der GEKO für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG [7].

Diese Richtlinie dient nicht der Nutzenbewertung im Sinne einer leistungsrechtlichen Bewertung genetischer Diagnostik im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften.

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

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

III. ACCE-Evaluationsmodell

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

- a) **analytische Validität**³: technische Eignung einer genetischen Analyse, die genetische Eigenschaft zu bestimmen,
- b) **klinische Validität**: Eignung einer genetischen Untersuchung, ein gesundheitliches Merkmal zu diagnostizieren bzw. dessen Auftreten zu prognostizieren,
- c) **klinischer Nutzen**: Eignung einer genetischen Untersuchung, die Optionen für den Umgang mit einer Erkrankungswahrscheinlichkeit oder einer manifesten Erkrankung zu verbessern, z. B. durch zielgerichtete therapeutische Interventionen oder ein geändertes Risikomanagement. Der klinische Nutzen einer genetischen Untersuchung setzt klinische und analytische Validität der genetischen Analyse voraus.
- d) **ethische, rechtliche und soziale Implikationen**⁴: diese sind im Kontext der Ermittlung des klinischen Nutzens mit zu berücksichtigen⁵.

IV. Kriterien zur Beurteilung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens

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

IV.1. Klinische Validität

Die klinische Validität einer genetischen Untersuchung bewertet, wie geeignet eine Untersuchung ist, in einer Zielpopulation das Vorliegen einer Erkrankung oder gesundheitlichen Störung zu diagnostizieren („diagnostische genetische Untersuchung“) bzw. deren späteres Auftreten vorherzusagen („prädiktive genetische

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

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

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

⁴ Grundsätzliche Fragen der Benachteiligung und des informationellen Selbstbestimmungsrechts sind im GenDG geregelt.

⁵ Siehe Abschnitt IV.2. dieser Richtlinie.

Untersuchung“). Kennzahlen klinischer Validität sind der positiv prädiktive Wert und der negativ prädiktive Wert, die sich aus Sensitivität und Spezifität des Untersuchungsverfahrens sowie der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation („Basisrisiko“) ermitteln lassen.

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

IV.1.1. Klinische Sensitivität und klinische Spezifität

Unter klinischer Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersuchung positiv ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung aufweist bzw. im Prognosezeitraum ausbildet. Im Gegensatz dazu gibt die analytische Sensitivität Aufschluss darüber, 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.

Unter klinischer Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit der die genetische Untersuchung negativ ausfällt, wenn die Person die Erkrankung oder gesundheitliche Störung nicht aufweist bzw. im Prognosezeitraum nicht ausbildet. Die klinische Spezifität der Untersuchung einer genetischen Eigenschaft hängt vom Vorhandensein klinisch schwer unter-

scheidbarer Erkrankungen bzw. gesundheitlicher Störungen ab.

IV.1.2. Prädiktive Werte

Der klinisch bedeutsame positiv prädiktive Wert entspricht 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. Er ist mit der Penetranz der Erkrankung bzgl. der bestimmten genetischen Eigenschaft gleichzusetzen.

Bei multifaktoriellen Erkrankungen kann die Aussagekraft durch weitere genetische und nicht-genetische Faktoren mehr oder weniger stark beeinflusst werden. Deshalb ist der positiv prädiktive Wert bei genetischen Untersuchungen zur Diagnose/Prädiktion multifaktorieller Erkrankungen in der Regel geringer als bei monogenen Erkrankungen.

Der klinisch bedeutsame, negativ prädiktive Wert bezeichnet unter den negativ für eine bestimmte genetische Eigenschaft Getesteten den Anteil derjenigen, die die betrachtete Zielerkrankung nicht haben und nicht entwickeln werden.

Die prädiktiven Werte hängen außerdem von der Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung bzw. der Definition der Zielpopulation (z. B. Ethnizität, Geschlecht, Alter, familiäre Häufung der Erkrankung) und des gesundheitlichen Merkmals (z. B. klinische Symptomatik, Erkrankungsalter, Zielgen) ab. Die Prävalenz der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung in der Zielpopulation entspricht der Erkrankungswahrscheinlichkeit vor der Untersuchung (Vortestwahrscheinlichkeit). Eine genetische Untersuchung soll zu einem klaren Erkenntnisgewinn führen, d. h. zu einer deutlich veränderten ermittelten Erkrankungswahrscheinlichkeit nach der genetischen Untersuchung (Nachtestwahrscheinlichkeit).⁶

⁶ Unterschiede hinsichtlich der prädiktiven Werte sind insbesondere zwischen monogenen und multifaktoriellen Subtypen ein und derselben Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung wie beispielsweise dem Brust- oder Darmkrebs zu erwarten. Bei genetischen Untersuchungen vor einem familiären Krankheitshintergrund hängen die prädiktiven Werte zudem auch von den jeweiligen Gegebenheiten in der Familie ab.

IV.1.3. Penetranz

Die Penetranz einer genetischen Eigenschaft gibt an, 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).

IV.1.4. Variable Expressivität

Die Expressivität (der Ausprägungsgrad) beschreibt die individuell unterschiedlich starke Ausprägung eines phänotypischen Merkmals oder die Ausprägung unterschiedlicher phänotypischer Merkmale des für die Krankheit spezifischen Symptom-Spektrums bei identischem Genotyp. 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. Bei der Beurteilung der klinischen Validität einer genetischen Untersuchung im Hinblick auf eine be-

stimmte phänotypische Ausprägung sind daher die Möglichkeit einer variablen Expressivität des Genotyps sowie ggf. bekannte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu berücksichtigen.

IV.1.5. Pathogenetische Beurteilung genetischer Eigenschaften

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer erblichen Erkrankung in der Familie wird in der Regel zuerst bei einem betroffenen Familienmitglied (Indexpatient) eine diagnostische genetische Untersuchung angestrebt. Wird dabei eine genetische Variante festgestellt, soll deren pathogenetische Einordnung nach einer standardisierten Klassifikation [10–12], 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) [6, 13]. 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.

Das methodische Vorgehen bei der Variantenbewertung im Rahmen der Befunderstellung setzt die sorgfältige Nutzung von populations-, erkrankungs- und sequenzspezifischen Datenbanken und intensive Literaturrecherchen voraus. *In silico* Prädiktionsprogramme⁷ 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 [13].

Abhängig vom bestehenden Auftrag und der Einwilligung der untersuchten Person sind pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten zu berichten. Nach aktuell anerkanntem Stand der Wissenschaft und Technik wird empfohlen, neutrale und wahrscheinlich neutrale Varianten nicht mitzuteilen [6]. 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 ggf. 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 [14]. Anlässe für eine Neubewertung können z. B. sein: Indikationsstellung für weiterführende genetische Untersuchungen, relevante Neuerkrankungen in der Familie, geplante relevante medizinische Maßnahmen etc.

IV.2. Klinischer Nutzen

Der klinische Nutzen (clinical utility)⁸ genetischer Untersuchungen hängt von der spezifischen medizinischen Fragestellung (diagnostisch oder prädiktiv) und dem Zweck der Untersuchung ab. Er ist kon-

textabhängig und kann zudem von ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen abhängen, z. B.:

- von der Verfügbarkeit und Art der möglichen medizinischen Konsequenzen,⁹
- von der persönlichen oder familiären Situation und Anamnese,¹⁰
- 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.

IV.2.1. Voraussetzungen für die Beurteilung des klinischen Nutzens

IV.2.1.1. Kenntnisse über die Erkrankung oder gesundheitliche Störung. Klinisch nützliche diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen setzen 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 voraus. Die Beurteilung des klinischen Nutzens einer genetischen Untersuchung kann allerdings schwierig sein, wenn die diesbezüglich verfügbare Datenbasis unzureichend ist (z. B. im Fall seltener Erkrankungen) oder keine systematischen Studien vorliegen. In diesen Fällen sind der Mangel an wissenschaftlicher Evidenz und der möglicherweise aus der Untersuchung erwachsende Nutzen gegeneinander abzuwägen. Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung oder gesundheitlichen Störung sollen soweit bekannt sein, dass sich Art und Zeitpunkt der genetischen

⁷ computergestützte Simulationen zugehöriger biochemischer Prozesse.

⁸ „Klinischer Nutzen“ wird hier in Anlehnung an den international gebräuchlichen Begriff „Clinical Utility“ verwendet, wengleich die darunter subsumierte Nützlichkeit meist weit über den klinischen Rahmen hinausgeht.

⁹ Eine sehr riskante oder wenig aussichtsreiche Therapie verlangt z. B. nach einem hohen positiv prädiktiven Wert, wohingegen eine nebenwirkungsarme und wirksame Intervention bzw. ein fataler Ausgang bei ausbleibender Therapie einen hohen negativ prädiktiven Wert erfordern.

¹⁰ Z. B. senkt das Fehlen einer BRCA-Mutation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brustkrebs. Dieser Effekt ist in familiär stark belasteten Brustkrebsfamilien größer als im Rahmen eines Populationscreenings.

Untersuchung und ihre medizinischen Konsequenzen hinreichend begründen lassen.

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

IV.2.1.2. Konsequenzen der Diagnostik.

Eine geplante genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken kann als nützlich beurteilt werden, 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. Das ist z. B. der Fall, wenn sich dadurch eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung (früher) erkennen, vermeiden, behandeln oder ihr vorbeugen lässt. Eventuell aus dem Ergebnis der genetischen Untersuchung abzuleitende medizinische Maßnahmen müssen dazu grundsätzlich für die untersuchte Person verfügbar sein. Gesundheitliche Auswirkungen, die sich aus der Anwendung oder aus der Nichtanwendung einer genetischen Untersuchung ergeben können, müssen hinreichend bekannt sein, so dass die zu untersuchende Person eine informierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung der genetischen Untersuchung treffen kann. 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.

IV.2.2. Besonderheiten bei genetischen Untersuchungen auf Anlageträgerschaft. Die gezielte Untersuchung einer gesunden Person auf Anlageträgerschaft für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung stellt eine prädiagnostische genetische Untersuchung im Sinne des GenDG dar (vgl. § 3 Nr. 8b). Bei der Untersuchung auf eine genetische Anlageträgerschaft bemisst sich der klinische Nutzen nicht nur an den möglichen Konsequenzen für die untersuchte Person

(z. B. Familienplanung), sondern auch am Nutzen für Nachkommen und Angehörige der untersuchten Person.

V. Begründung

Seit Inkrafttreten der 1. Fassung dieser Richtlinie am 26.07.2012 hat sich die humangenetische Diagnostik rasant weiterentwickelt. 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 auch 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. Obwohl diese effizienten Methoden bereits beim erstmaligen Inkrafttreten dieser Richtlinie in der Forschung angewandt wurden, hat erst deren schrittweise Aufnahme in die klinische Versorgung zu deren flächendeckender Implementierung in die humangenetische Diagnostik geführt.

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 Nach-

weises, 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.

In der nun vorliegenden aktualisierten Version wird dieser Entwicklung Rechnung getragen, in dem 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.

VI. Inkrafttreten

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

Die angegebene Literatur und Quellen reflektieren den Stand der Wissenschaft zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Richtlinie. Ihr Inhalt ist nicht Regelungsbestandteil dieser Richtlinie.

Literatur

1. Public Health Genomics Foundation (2007) Moving beyond ACCE: An Expanded Framework for Genetic Test Evaluation. http://www.phgfoundation.org/documents/369_1409657043.pdf. Zugriffen: 9. Apr. 2021
2. Office of Genomics and Precision Public Health, Office of Science, CDC. ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests (page last reviewed: 28.12.2010). <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm>. Zugriffen: 9. Apr. 2021
3. European Society of Human Genetics, EuroGentest Clinical Utility Gene Cards. <https://www.nature.com/ejhg/articles?type=clinical-utility-gene-card>. Zugriffen: 9. Apr. 2021
4. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, GeneReviews WSE Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Zugriffen: 9. Apr. 2021
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Online Portal

- aktueller Leitlinien der Mitgliedsgesellschaften in der AWMF. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>. Zugegriffen: 9. Apr. 2021
6. European Society of Human Genetics, EuroGentest (2016) Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24(1):2–5
 7. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. – in der Fassung vom 28.04.2017. *Bundesgesundheitsbl* 60(8):923–927
 8. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. – in der Fassung vom 25.11.2016. *Bundesgesundheitsbl* 60(4):472–475
 9. Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut (2013) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG. – in der Fassung vom 06.07.2012. *Bundesgesundheitsbl* 56(1):163–168
 10. Plon SE, Eccles DM, Easton D 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
 11. Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (2019) Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J Med Genet* 56(6):347–357
 12. (2020) Association for Clinical Genomic Science (2020) ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease. <https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf>. Zugegriffen: 9. Apr. 2021
 13. American College of Medical Genetics, Association of Molecular Pathologists (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
 14. American College of Medical Genetics (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