



BUNDESMINISTERIUM
FÜR GESUNDHEIT

Expertengutachten

Beratung bei genetischen Analysen



Impressum

Herausgeber, Medieninhaber und Hersteller:

Bundesministerium für Gesundheit, Sektion II
Radetzkystraße 2, 1031 Wien

Für den Inhalt verantwortlich:

Dr. Ulrich Herzog

Erscheinungstermin:

März 2013

Autoren:

Univ. Doz. Dr. Hans-Christoph Duba
Facharzt für Medizinische Genetik
LFKK Linz – Humangenetik
Krankenhausstraße 26-30
4020 Linz

Univ. Prof. Dr. Michael Speicher
Facharzt für Medizinische Genetik
Institut für Humangenetik der MU Graz
Harrachgasse 21/8
8010 Graz

ISBN 978-3-902611-62-8

INHALTSVERZEICHNIS

Punkt	Thema	Seite
1	Rechtliche Grundlagen - Leitlinien - Stellungnahmen	1
1.1	Rechtliche Grundlagen in Österreich	1
1.2	Rechtliche Grundlagen - Leitlinien - Stellungnahmen in Deutschland bzw. Europa	13
2	Detaillierte Beschreibung der neuen Analysetypen	19
2.1	Nicht invasive pränatale Verfahren = Nicht Invasive Pränatal Diagnostik (NIPD)	19
2.2	Vergleichende Genomische Hybridisierung (CGH), Array-CGH	22
2.3	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)	23
2.4	Next Generation Sequencing (NGS)	26
2.4.1	Exome-Sequencing	26
2.4.2	Whole Genome Sequencing	30
3	Beispiele von Fällen, bei denen neue oder andere Beratungsformen sinnvoll sein werden	31
4	Detaillierte Auflistung aller Fälle bei denen neue oder andere Beratungsformen sinnvoll sind und Beratungs-inhalte vor /während/ nach Durchführung der genetischen Analysen: Welche Beratung brauchen Patienten/innen, die sich einer genetischen Analyse unterziehen?	35
4.1	Array-CGH	35
4.1.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	36

4.1.2	Beratungsinhalte vor / während / nach der Durchführung der genetischen Analysen	38
4.2	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)	43
4.2.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	44
4.2.2	Beratungsinhalte vor / während / nach der Durchführung der genetischen Analysen	46
4.3	Next Generation Sequencing (NGS; für Genanalysen und Kopienzahlveränderungen, letzteres insbesondere für nicht-invasive, pränatale Verfahren)	48
4.3.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	49
4.3.2	Beratungsinhalte vor / während / nach der Durchführung der genetischen Analysen	50
4.4	Pränatale nicht-invasive Verfahren aus maternalem Plasma für Mutationsanalysen	51
4.4.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	51
4.5	Postnatale NGS Untersuchungen für die Diagnostik	51
4.5.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	53
4.6	Typ 1 Untersuchungen nach GTG	54
4.6.1	Notwendigkeit für neue oder andere Beratungsformen	55
5	Beschreibung notwendiger Änderungen des Ist-Zustandes der aktuellen Einwilligungs- und Beratungsregelungen des GTG	56

6	Ausbildungs- und Erfahrungs-Erfordernisse der Berater und Beraterinnen: Welche Ausbildung und Erfahrung ist erforderlich?	62
7	Inhalt von Beratungsbriefen	66
8	Zugang zu Medizinischer und Nichtmedizinischer (psychologischer, sozialer) Beratung	70
9	Konkrete Lösungsvorschläge über die Durchführung der Beratung, die als Grundlage für die Neuregelung der einschlägigen Bestimmungen des GTG dienen können	76
9.1	Lösungsvorschläge für die Durchführung der Beratung	76
9.2	Personenkreis, der die Beratung durchführen sollte	81
10	Darlegung notwendiger Änderungserfordernisse im Vergleich mit der aktuellen Rechtslage (GTG)	83
10.1	Änderungserfordernisse bei §65	83
10.2	Änderungserfordernisse bei §68	85
10.3	Änderungserfordernisse bei §68a	87
10.4	Änderungserfordernisse bei §69	90
10.5	Änderungserfordernisse bei §70	94
10.6	Änderungserfordernisse bei §71a	96
11	Zusammenfassung des Expertengutachtens „Beratung bei Genetischen Analysen“	99
12	Abkürzungen	101
13	Anhänge	102

1 RECHTLICHE GRUNDLAGEN - LEITLINIEN - STELLUNGNAHMEN

1.1 RECHTLICHE GRUNDLAGEN ÖSTERREICH

**Die Einwilligung und Beratung sind zurzeit im § 69 Gentechnikgesetz (GTG);
BGBL: Nr.: 510/1994 i.d.g.F.) geregelt:**

§ 69 samt Überschrift lautet:

„Einwilligung und Beratung

§ 69. (1) Eine genetische Analyse des Typs 2, 3 oder 4 einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung, darf nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, dass sie zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen.

(2) Die Bestätigung gemäß Abs. 1 erteilt

1. für eine mündige minderjährige Person diese selbst nach Maßgabe des § 146c ABGB,

2. für eine unmündige Person ein Erziehungsberechtigter und

3. für eine Person, der ein Sachwalter bestellt ist, dessen Wirkungsbereich die Zustimmung zur genetischen Analyse umfasst, der Sachwalter.

(3) Vor Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 hat eine ausführliche Beratung der zu untersuchenden Person sowie des allenfalls gemäß Abs. 2 vertretungsbefugten Erziehungsberechtigten oder Sachwalters über das Wesen, die Tragweite und die Aussagekraft der Analyse durch den diese genetische Analyse veranlassenden in Humangenetik/Medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt bzw. den für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt stattzufinden.

(4) Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen. Dabei ist bei entsprechender Disposition für eine erbliche Erkrankung mit gravierenden physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen auch auf die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen nichtmedizinischen Beratung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten oder durch einen Sozialarbeiter schriftlich hinzuweisen. Zusätzlich kann auf andere Beratungseinrichtungen und Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.

(5) Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 dürfen nicht direktiv erfolgen. Der Ratsuchende ist bereits bei Beginn der Beratungsgespräche darauf hinzuweisen, dass er - auch nach erfolgter Einwilligung zur genetischen Analyse oder nach erfolgter Beratung - jederzeit mitteilen kann, dass er das Ergebnis der Analyse und der daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte.

(6) Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in

dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgespräches in allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind.“

In Punkt 3.1 Gentechnikbuch 1. Kapitel sind die Anforderungen an Aufklärung, Veranlassung und Beratung abgehandelt:

3.1. Anforderungen an Aufklärung, Veranlassung und Beratung:

Ein Untersuchungsauftrag darf nur dann angenommen werden, wenn er hinreichend präzise formuliert ist. Er hat immer eine klinische Verdachtsdiagnose sowie die Frage nach einer Chromosomenanalyse (zytogenetisch oder molekularzytogenetisch) und/oder der Analyse bestimmter Genmutationen, Genloci oder Genprodukte zu enthalten. Das Labor darf vom Untersuchungsauftrag nicht einseitig abweichen, da die Aussagekraft des Ergebnisses Bestandteil der Aufklärung und Einwilligung der betroffenen Person ist.

Die Einverständniserklärung ist vom veranlassenden Arzt sowie in der die genetische Analyse durchführenden Einrichtung gleich lang wie die Krankengeschichte, d.h. in Fällen stationärer Aufnahme des Patienten mindestens 30 Jahre, in allen anderen Fällen mindestens 10 Jahre, zu verwahren.

Ist ein zur Veranlassung einer prädiktiven genetischen Analyse berechtigter Arzt nicht in der Lage, den spezifischen inhaltlichen Anforderungen an einen Untersuchungsauftrag nachzukommen, so hat er einen dazu befähigten Fachmann beizuziehen. Dies kann selbstverständlich auch ein Leiter oder Mitarbeiter der Untersuchungseinrichtung sein.

Das Ergebnis der in der Einrichtung nach § 68 GTG durchgeführten genetischen Analyse wird im Allgemeinen die Feststellung nachgewiesener oder nicht gefundener Genmutationen, Genloci oder Genprodukte sowie die dabei verwendeten Methoden enthalten. Medizinisch-diagnostische Zusätze sind im Lichte des § 2 ÄrzteG nur dann erlaubt, wenn sie von einem Arzt stammen. Sie müssen, wenn aus medizinischer Sicht sinnvoll, in den Befundmitteilungen bei Untersuchungen gem. § 65 GTG Typ 2, 3, und 4 enthalten sein. Bei einer beratungspflichtigen genetischen Analyse ist im Befund auf die Notwendigkeit einer genetischen Beratung hinzuweisen.“

Die Leitlinien für die genetische Beratung sind zurzeit im 2. Kapitel des Gentechnikbuches abgehandelt und wurden am 24.6.2001 von der Gentechnikkommission beschlossen.

*„GENTECHNIKBUCH: 2. KAPITEL
LEITLINIEN FÜR DIE GENETISCHE BERATUNG*

(beschlossen von der Gentechnikkommission am 24. Juni 2002)

Vorwort:

Die vorliegenden „Leitlinien für die genetische Beratung“ sind das Ergebnis der Beratungen einer multidisziplinär besetzten Arbeitsgruppe, die vom wissenschaftlichen Ausschuss der Gentechnikkommission für Genanalyse und Gentherapie am Menschen eingesetzt wurde.

Der wissenschaftliche Ausschuss der Gentechnikkommission hat sich mit dieser Thematik in mehreren Sitzungen, zuletzt am 12. April 2002, auseinandergesetzt. Nach eingehender Erörterung und Überarbeitung wurden die „Leitlinien“ schließlich im Umlaufverfahren angenommen und der Gentechnikkommission als Vorschlag für ein weiteres Kapitel des Gentechnikbuches zugeleitet.

Die Gentechnikkommission hat in ihrer 15. Sitzung am 24. Juni 2002 den vorliegenden Text angenommen und somit als 2. Kapitel des Gentechnikbuches gemäß § 99 Abs. 3 GTG in Verbindung mit § 84 Abs. 2 GTG beschlossen

Leitlinien für die genetische Beratung:

1. Die Beratung aus Anlass einer Genanalyse soll Ratsuchenden helfen, auf der Basis der erforderlichen Informationen zu autonomen und möglichst auch langfristig akzeptierbaren Entscheidungen zu gelangen. Diese Beratung darf nicht direktiv durchgeführt werden.

2. Die Beratung vor Durchführung einer Genanalyse umfasst die Klärung der persönlichen Fragestellung und des Beratungszieles. Weiters sind die Erhebung der persönlichen und familiären gesundheitlichen Geschichte (Stammbaum-Erhebung, Anamnese), die Bewertung vorliegender ärztlicher Befunde bzw. Befundberichte, ausführliche Informationen über die in Frage stehende(n) Erkrankung(en) bzw. Behinderung(en) sowie über die vorhandenen oder fehlenden prophylaktischen/therapeutischen Möglichkeiten, aber auch über die Vorsorgemaßnahmen, erforderlich. Spezielle genetische Risiken sind dabei besonders zu berücksichtigen. Insbesondere hat eine ausführliche Beratung über das Wesen, die Tragweite, die Aussagekraft und mögliche Fehlerquellen einer geplanten Untersuchung (Gen-Analyse) und über deren mögliche Bedeutung für Lebens- und Familienplanung zu erfolgen.

3. Die Beratung nach Durchführung einer Genanalyse muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen und darf nicht direktiv erfolgen. Dabei ist bei entsprechender Disposition für eine erbliche Erkrankung mit gravierenden physischen,

psychischen und sozialen Auswirkungen (Beispiele solcher Dispositionen sind in einer nicht erschöpfenden Liste zusammenzufassen) auf persönlichen Wunsch des/der Ratsuchenden oder auf Vorschlag des/der Beraters/Beraterin ein/eine Psychotherapeut/in in die Beratung unmittelbar miteinzubeziehen.

Gegebenenfalls ist auf die Zweckmäßigkeit einer psychotherapeutischen Beratung - bei sozialen Auswirkungen auch auf die Zweckmäßigkeit der Beratung durch einen Sozialarbeiter - schriftlich hinzuweisen. Ebenso kann auf andere Beratungseinrichtungen und/oder Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.

4. Der/Die Ratsuchende hat grundsätzlich das Recht auf Wissen in Bezug auf alle über seine/ihre Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten.

Der/Die Ratsuchende ist aber darauf hinzuweisen, dass er/sie auch das Recht hat, alle oder einzelne Ergebnisse nicht zu erfahren. Diesem Wunsch ist zu entsprechen, wenn der/die Ratsuchende seinen/ihren Wunsch auf Nichtwissen ausdrücklich und dokumentiert geäußert hat. Die Inhalte des/der Beratungsgesprächs(e) und seine/r Ergebnisse sind in schriftlicher Form in einem für den/die Ratsuchenden/e verständlichen Brief zusammenzufassen, den der/die Ratsuchende und mit dessen/deren Einverständnis auch der/die veranlassende Arzt/Ärztin erhält. Die in der Beratung gewonnenen Informationen unterliegen der ärztlichen Verschwiegenheitspflicht, der Datenschutz ist sicherzustellen. Die psychotherapeutische Beratung unterliegt der psychotherapeutischen Verschwiegenheitspflicht. Die Kommunikation zwischen Arzt/Ärztin und Psychotherapeut/in steht im Interesse des/der Patienten/in und unterliegt der jeweiligen Schweigepflicht. Über diese Kommunikation ist auch der/die Patient/in in Kenntnis zu setzen.

5. Die Beratung bei Genanalysen am Menschen obliegt ausschließlich einem/einer in Humangenetik ausgebildeten Facharzt/Fachärztin oder einem/einer für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Fach-

arzt/Fachärztin (§ 65 Abs.1 GTG). Dabei darf der/die in Humangenetik ausgebildete Facharzt/Fachärztin die Beratung bei allgemeinen und/oder speziellen humangenetischen Erkrankungen und der/die für das betreffende Indikationsgebiet zuständige Facharzt/Fachärztin die Beratung bei Erkrankungen, die in das spezielle Indikationsgebiet fallen, durchführen. Der Nachweis einer entsprechenden Qualifikation auf dem jeweiligen Gebiet der Humangenetik (Humangenetiker/in bzw. Facharzt/Fachärztin für das betreffende Indikationsgebiet mit zu definierender Qualifikation auf dem Gebiet der Humangenetik) sowie der regelmäßigen Teilnahme an einschlägigen Fortbildungsveranstaltungen, welche auch den Nachweis von Fähigkeiten in der nicht direktiven Beratung einschließt, ist erforderlich. 2/4

6. Für die ergänzende psychotherapeutische Beratung sind nach dem Psychotherapiegesetz zugelassene PsychotherapeutInnen mit einer entsprechenden zusätzlichen Qualifikation auf dem Gebiet der Humangenetik heranzuziehen. Dabei ist eine einschlägige Tätigkeit sowie die regelmäßige Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen, welche auch den Nachweis der Fortbildung auf dem Gebiet der Humangenetik einschließt, erforderlich. Es sind in Übereinstimmung mit § 14 Abs. 5 Psychotherapiegesetz jene Personen heranzuziehen, die die von den einschlägigen Berufsvertretungen festgelegten Ausbildungskriterien erfüllen.

Anlage: Beispielliste gemäß Abs. 3

Beispielliste für humangenetische Fragestellungen, bei denen eine psychotherapeutische Beratung im Zusammenhang mit prädiktiver Gendiagnostik im Allgemeinen anzuraten wäre.

1. Chorea Huntington, bei präsymptomatischen Personen und symptomatischen Patienten in der frühen Manifestationsphase

2. Neurodegenerative Erkrankungen bei präsymptomatischen Personen und symptomatischen Patienten in der frühen Manifestationsphase aus dem Bereich der spinocerebellären Ataxien

3. Retinopathia pigmentosa-Formen mit drohendem Verlust des Sehvermögens

4. Familiäre Krebserkrankungen (wie familiäres Mamma-, Ovarial- so wie Colon- Carcinom), bei welchen im Rahmen einer humangenetischen Beratung vor bzw. nach prädiktiver Gendiagnostik eine Krisenintervention notwendig erscheint.“

Bezüglich der Einwilligung in medizinische Behandlungen und der Definition mündig, minderjährig und volljährig bestimmt das österreichische Allgemeine bürgerliche Gesetzbuch (ABGB) folgendes:

§ 21. (1) Minderjährige und Personen, die aus einem anderen Grund als dem ihrer Minderjährigkeit alle oder einzelne ihrer Angelegenheiten selbst gehörig zu besorgen nicht vermögen, stehen unter dem besonderen Schutz der Gesetze.

(2) Minderjährige sind Personen, die das achtzehnte Lebensjahr noch nicht vollendet haben; haben sie das vierzehnte Lebensjahr noch nicht vollendet, so sind sie unmündig.

„§ 146c. (1) Einwilligungen in medizinische Behandlungen kann das einsichts- und urteilsfähige Kind nur selbst erteilen; im Zweifel wird das Vorliegen dieser Einsichts- und Urteilsfähigkeit bei mündigen Minderjährigen vermutet. Mangelt es an der notwendigen Einsichts- und Urteilsfähigkeit, so ist die Zustimmung der Person erforderlich, die mit Pflege und Erziehung betraut ist.

(2) Willigt ein einsichts- und urteilsfähiges minderjähriges Kind in eine Behandlung ein, die gewöhnlich mit einer schweren oder nachhaltigen Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder der Persönlichkeit verbunden ist, so darf die Behandlung nur vorgenommen werden, wenn auch die Person zustimmt, die mit der Pflege und Erziehung betraut ist.

(3) Die Einwilligung des einsichts- und urteilsfähigen Kindes sowie die Zustimmung der Person, die mit Pflege und Erziehung betraut ist, sind nicht erforderlich, wenn die Behandlung so dringend notwendig ist, dass der mit der Einholung der Einwilligung oder der Zustimmung verbundene Aufschub das Leben des Kindes gefährden würde oder mit der Gefahr einer schweren Schädigung der Gesundheit verbunden wäre.“

Durch die Zunahme einerseits in der Komplexität der genetischen Analysen, andererseits der Existenz von „einfachen“ und gut etablierten Routinetests, wie z.B. Faktor V Leiden, ergibt sich auch die Notwendigkeit nach neuen oder anderen Beratungsformen. Punkt 5 der Leitlinien für die genetische Beratung lautet wie folgt:

„5. Die Beratung bei Genanalysen am Menschen obliegt ausschließlich einem/einer in Humangenetik ausgebildeten Facharzt/Fachärztin oder einem/einer für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Facharzt/Fachärztin (§ 65 Abs.1 GTG). Dabei darf der/die in Humangenetik ausgebildete Facharzt/Fachärztin die Beratung bei allgemeinen und/oder speziellen humangenetischen Erkrankungen und der/die für das betreffende Indikationsgebiet zuständige Facharzt/Fachärztin die Beratung bei Erkrankungen, die in das spezielle Indikationsgebiet fallen, durchführen. Der Nachweis einer entsprechenden Qualifikation auf dem jeweiligen Gebiet der Humangenetik (Humangenetiker/in bzw. Facharzt/Fachärztin für das betreffende Indikationsgebiet mit zu definierender Qualifikation auf dem

Gebiet der Humangenetik) sowie der regelmäßigen Teilnahme an einschlägigen Fortbildungsveranstaltungen, welche auch den Nachweis von Fähigkeiten in der nicht direktiven Beratung einschließt, ist erforderlich.“

Derzeitige Typisierung der Genetischen Analysen lt § 65 GTG

„(1) Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken dürfen nur nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden. Sie werden in vier Typen unterschieden:

1. Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten

2. Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht

3. Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind

4. Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind.

(2) Verwandtenuntersuchungen (§ 70) können Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 sein.“

Verwandtenuntersuchungen sind in § 70 GTG geregelt:

Einbeziehung von Verwandten

§ 70. Der die genetische Analyse veranlassende Arzt hat,

- 1. wenn zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder*

- 2. wenn anzunehmen ist, dass eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht, der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten.*

Nach dieser Bestimmung wird der untersuchten Person empfohlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten, wenn (1) zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder (2) wenn anzunehmen ist, dass eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht. Hierbei ist der Begriff der „ersten Gefahr einer Erkrankung“ nicht definiert und bietet sehr viel Interpretationsspielraum. Weiters werden Fälle, bei denen bei familiären genetischen Erkrankungen die Möglichkeit einer Prophylaxe besteht, nicht explizit erwähnt. Auch hier sollten, in Anlehnung an andere europäische Richtlinien, entsprechende Ergänzungen im GTG vorgenommen werden.

Bis dato sind, gemäß § 68 GTG, nur Einrichtungen, die Analysen vom Typ 3 und 4 durchführen, zulassungspflichtig. Eine Einwilligung zur Beratung gemäß § 69 GTG benötigt man für Untersuchungen nach Typ 2, Typ 3 und Typ 4. Da man jedoch auch bei Typ 1 Untersuchungen (z.B. genetische Analyse von Tumoren) immer mehr Rückschlüsse auf die Keimbahn ziehen kann, ist auch für diesen Typ eine schriftliche Bestätigung, soweit möglich, anzudenken. Darüberhinaus ist eine Zulassungspflicht für Typ 1 und Typ 2 Untersuchungen anzudenken, um einerseits eine Qualitätssteigerung zu erreichen und andererseits das (Beratungs-)Angebot für die untersuchten Personen zu verbessern.

Die Nichteinbeziehung von praktischen Ärzten bzw. zukünftigen Fachärzten für Allgemeinmedizin hat sich sowohl bei der Veranlassung von „einfachen und gut etablierten“ genetischen Analysen als auch bei der genetischen Beratung als nicht praxisgerecht erwiesen. Hier ist eine Anpassung an die Gegebenheiten erforderlich.

Durch die Einführung neuer komplexer genetischer Analysen, wie z.B. Arraytechnologien und Next Generation Sequencing (NGS), ergibt sich ein Überangebot an genetischen Informationen. Auch hier ist der Bedarf einer Neuregelung der genetischen Beratung gegeben und es muss evaluiert und definiert werden, wie genetische Beratungen in diesen Fällen ablaufen sollen.

Ebenso hat das Angebot an sogenannten präventiv-medizinischen Tests mit fraglichem wissenschaftlichen Hintergrund zugenommen. Auch hier soll überprüft werden, ob und in welcher Form das Gentechnikgesetz in Hinblick auf die Bewilligungs- und Beratungspflicht regulativ eingreifen soll.

Die Einwilligung und Beratung bei genetischen Analysen an Minderjährigen, unmündigen und besachwalteten Personen ist in § 69 Abs. 2 und 3 GTG und

auch in den Leitlinien relativ kurz, aber ausreichend, umschrieben. Die Einbeziehung von Verwandten in die genetische Beratung ist in § 70 geregelt (siehe oben).

1.2 RECHTLICHE GRUNDLAGEN - LEITLINIEN - STELLUNGNAHMEN IN DEUTSCHLAND bzw. EUROPA

In Deutschland wird die Thematik in der „Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 Gendiagnostikgesetz (GenDG)“ sowie der „Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG“ geregelt:

http://gfhev.de/de/leitlinien/Richtlinien_extern/RL-GenetischeBeratung.pdf

(Anhang-1-RL-GenetischeBeratung) und

http://gfhev.de/de/leitlinien/Richtlinien_extern/RL-GenetischeUntersuchung.pdf

(Anhang-2-RL-GenetischeUntersuchung)

In der erstgenannten Richtlinie wird darauf hingewiesen, dass die genetische Beratung der Unterstützung einer bewussten Ausübung des Selbstbestimmungsrechtes dient. Für die ratsuchende/betroffene Person ist die Inanspruchnahme der angebotenen Beratung freiwillig; es steht ihr frei, darauf zu verzichten. In diesem Zusammenhang wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Ergebnisse genetischer Untersuchungen unter Umständen schwerwiegende individuelle, familiäre und psychosoziale Auswirkungen zur Folge haben und erhebliche Bedeutung für reproduktive Entscheidungen erlangen können. Es werden die formalen Aspekte und Inhalte der genetischen

Beratung im Rahmen einer diagnostischen genetischen Untersuchung, einer prädiktiven genetischen Untersuchung und einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung beschrieben. Weiters werden detailliert die Qualifikationsinhalte der fachgebundenen genetischen Beratung, unterteilt in einen Basisteil (genetische Grundlagen, methodische Aspekte, Risikoermittlung), einen psychosozialen und ethischen Teil und einen fachspezifischen Teil, aufgelistet.

Die zweite Richtlinie behandelt die genetische Untersuchung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen. Als nicht-einwilligungsfähig werden Personen definiert, die z.B. wegen Minderjährigkeit, psychischer Krankheit oder geistiger Behinderung dauerhaft oder vorübergehend nicht in der Lage sind, den für die Entscheidung über eine genetische Untersuchung relevanten Sachverhalt zu verstehen, die sich daraus ergebenden Folgen und Risiken zu verarbeiten und auf der Basis ihrer Werthaltung zu beurteilen, um auf dieser Grundlage eine selbstbestimmte Entscheidung zu treffen. Es werden die Grundsätze für die Zulässigkeit von genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen festgelegt, wobei ein wesentlicher Unterschied zwischen genetischen Untersuchungen mit unmittelbarem Nutzen und ohne unmittelbaren Nutzen gemacht wird. Zusätzlich werden Verfahren zur Aufklärung, Einwilligung und genetischen Beratung der Vertreter und die Modalitäten der Befundmitteilung beschrieben.

Dazu gibt es zwei Stellungnahmen der Gesellschaft für Humangenetik (GfH):

„Stellungnahme der GfH zum Entwurf einer Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung nach § 7 Abs. 3 und an die Inhalte der genetischen Beratung“:

http://gfhev.de/de/startseite_news/2011_03_14_GenDG_GfH_qBq_Stellungnahme.pdf

(Anhang-3-StellungnahmeGenDG)

In dieser Stellungnahme begrüßt es die GfH prinzipiell, die Rahmenbedingungen für genetische Diagnostik am Menschen gesetzlich zu regeln. Die GfH äußert Verständnis für die Problematik, die sich für die GEKO aus den Vorschriften des GenDG zur Festlegung von Anforderungen an die Qualifikation und Inhalte der genetischen Beratung ergeben. Für die GfH sei nachvollziehbar, dass deren komplexe Inhalte einerseits nicht um wesentliche Bereiche gekürzt werden könnte, andererseits ist jedoch gänzlich ausgeschlossen, dass der hier vorgesehene Umfang der Fortbildung auch nur annähernd geeignet sein kann, Kenntnisse in Umfang und Tiefe zu vermitteln, wie dies die Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Humangenetik vorsieht. Somit werden einige Vorbehalte gegen die Richtlinie genannt. Diese Vorbehalte beziehen sich auf fehlende Qualifikationsinhalte, wie, dass beispielsweise die Erhebung der Familienanamnese über mindestens drei Generationen nicht als obligater Beratungsinhalt gefordert wird. Ein weiterer wesentlicher Vorbehalt richtet sich gegen Weiterbildungsinhalte. Es wird explizit darauf aufmerksam gemacht, dass – abgesehen von einzelnen hochkompetenten Ausnahmen - klinische Fachärzte anderer Fachgebiete in der Regel nur über begrenzte genetische Grundlagen auch für Krankheiten des eigenen Fachgebietes verfügen. Deshalb hält die GfH die in der Richtlinie (Ablauf und Nachweis der Qualifikationsmaßnahme) vorgesehenen vollumfänglichen Äquivalenz-Anerkennungen für problematisch. Zusätzlich wird eine Klarstellung (? , Satz unklar formuliert) der „Inhalte der genetischen Beratung“ auf die fachgebundene genetische Beratung gefordert.

sowie die

„Stellungnahme der GfH zum Entwurf einer Richtlinie zu genetischen Untersuchungen bei nichteinwilligungsfähigen Personen nach § 14 GenDG“:
http://gfhev.de/de/startseite_news/2011_03_25_GenDG_GfH_Nichteinwilligfaehig_Stellungnahme.pdf
(Anhang-4-Nichteinwilligfaehig)

In dieser Stellungnahme begrüßt es die GfH prinzipiell, die Rahmenbedingungen für genetische Diagnostik am Menschen gesetzlich zu regeln. Gleichwohl enthalte die GEKO Richtlinie einige Punkte, die einer Präzisierung/Ergänzung bedürften. Beispielsweise sei nicht klar genug definiert, welcher Arzt im Einzelfall die Einwilligungsfähigkeit beurteilen darf. Eine Beschreibung des Vorgehens bei dauerhaft nicht-einwilligungsfähigen Personen fehle in den Richtlinien. Zusätzlich wird eine Klarstellung gefordert, ob die Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Personen verboten und dieser Personenkreis somit vom medizinischen Fortschritt ausgeschlossen sei.

Die beiden Richtlinien werden von den Autoren grundsätzlich als sinnvoll eingeschätzt, sind aber auf Grund der unterschiedlichen gesetzlichen Regelungen nicht unmodifiziert auf die österreichische Situation anwendbar. So ist im § 69 (2) GTG klar geregelt, dass: *„Die Bestätigung gemäß Abs. 1 erteilt 1. für eine mündige minderjährige Person diese selbst nach Maßgabe des § 146c ABGB“* während in Deutschland folgende Regelung gilt: *„Bei Minderjährigen wird gemäß Punkt II. 2. Absatz die Einwilligungsfähigkeit „vom Arzt im Einzelfall unter Berücksichtigung der persönlichen Entwicklung des Minderjährigen und der Art und Bedeutung der genetischen Untersuchung beurteilt“*. D.h. es wird nicht zwischen mündigen und unmündigen Minderjährigen unterschieden.

Die Europäische Humangenetikgesellschaft (ESHG) hat folgende Dokumente veröffentlicht:

„Genetic testing in asymptomatic minors - Proposed recommendations of the European Society of Human Genetics“:

<https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/documents/TestingInMinorsRecommendations.pdf>

(Anhang-5-ESHG)

Diese Stellungnahme behandelt die genetische Untersuchung bei asymptomatischen Minderjährigen. Es werden Situationen behandelt, wann eine solche Testung zulässig ist, welche Vorgehensweise gewählt werden sollte, und welche Personen in dem Entscheidungsprozess eingebunden werden sollten. Eine beabsichtigte Untersuchung auf einen Überträgerstatus für eine Erkrankung, die erst im Erwachsenenalter ausbricht, sollte nicht durchgeführt werden. Die Hauptaussage ist, dass die Untersuchung nur dann durchgeführt werden sollte, wenn sie prinzipiell zum Wohle des asymptomatischen Minderjährigen dient, und dass der asymptotische Minderjährige auch Sinn und Zweck der Untersuchung versteht.

„Recommendations for genetic counselling related to genetic testing“

<http://www.eurogentest.org/web/files/public/unit3/guidelines%20of%20GC%20final.pdf> (Anhang-6-Eurogentest)

In diesen Empfehlungen werden die genetische Beratung definiert, die unterschiedlichen Beratungssituationen dargestellt und die gewünschte Form der genetischen Beratung beschrieben. In folgenden Situationen wird eine genetische Beratung als notwendig erachtet: diagnostische Untersuchung, prädiktive Untersuchung, Erstellung eines Risikoprofils, pharmakogenetische Untersuchung, Carrieruntersuchung, pränatale Untersuchung,

Präimplantationsuntersuchung und genetische Screeninguntersuchung. Die genetische Beratung sollte laut diesen Empfehlungen ein integrierter Bestandteil von genetischen Untersuchungsprozessen sein.

2. DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER NEUEN ANALYSETYPEN

Ein gemeinsames Charakteristikum der neuen Analysetypen ist, dass nicht mehr nur ein bestimmtes Gen, sondern in genomweiten Ansätzen, Informationen über zahlreiche Gene oder gleich das gesamte Genom erhoben werden. Dadurch steigt die Komplexität der Analyse, der Aussagekraft der Untersuchung und die Anforderungen an die genetische Beratung erheblich an. Beispielsweise können diese Untersuchungen, über eine spezifische, eng umschriebene Fragestellung hinaus, auch weitergehende Aussagen über eventuelle Erkrankungsrisiken ermöglichen, die nichts mit der ursprünglichen Fragestellung zu tun haben.

2.1 NEUE NICHT-INVASIVE PRÄNATALE VERFAHREN = NICHT INVASIVE PRÄNATALDIAGNOSTIK (NIPD)

Die pränatale Diagnostik ist ein integraler Bestandteil der geburtshilflichen Praxis. Um Zellen des ungeborenen Fetus zu gewinnen, werden üblicherweise invasive Verfahren, wie die Amniozentese oder die Chorionzottenbiopsie, eingesetzt. Diese Eingriffe sind jedoch mit einem Risiko für eine Fehlgeburt verbunden, das in der Regel für beide Verfahren jeweils bei ca. 0.5-1 Prozent liegt, sodass sie nur bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden. Typische Indikationen beinhalten den Verdacht auf eine fetale chromosomale Aneuploidie oder eine bekannte monogene Erkrankung in der betreffenden Familie. Für die chromosomalen Aneuploidien, wie die Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt, wurden nicht-invasive Screening-Tests, basierend auf Ultraschall und Messung von Hormonen und Proteinen im mütterlichen Serum implementiert, um Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren. Für bestimmte monogene Krankheiten, wie Mukoviszidose oder die Thalassämie, gehört bei einer positiven Familienanamnese die Bestätigung

des Trägerstatus der Eltern zu den Strategien, um entsprechende Risikoschwangerschaften zu identifizieren und gegebenenfalls eine invasive pränatale Diagnostik zu empfehlen.

Berücksichtigt man die Risiken, die mit der herkömmlichen invasiven Pränataldiagnostik verbunden sind, ist es nicht überraschend, dass verschiedenste Ansätze und Verfahren vorgeschlagen und getestet wurden, um eine genetische Analyse des Fetus nicht-invasiv durchführen zu können. Voraussetzung für eine nicht-invasive pränatale Diagnostik ist, dass fetales Untersuchungsmaterial ohne Schädigung des Fetus entnommen werden kann.

Im Jahr 1997 wurde erstmals die Existenz von zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Plasma und Serum von der Arbeitsgruppe von Dennis Lo nachgewiesen. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte dann später, dass der fetalen DNA etwa 10% der DNA im mütterlichen Plasma zukommen und relativ leicht durch molekulare Techniken nachgewiesen werden kann. Fetale DNA kann im mütterlichen Plasma bereits wenige Wochen nach Konzeption nachgewiesen werden. Die Elimination aus dem mütterlichen Plasma erfolgt rasch, ungefähr 2 Stunden nach einer Entbindung ist eine Bestimmung nicht mehr möglich. Aufgrund dieser Eigenschaften scheint zellfreie fetale DNA im mütterlichen Plasma eine vielversprechende Quelle für fetales genetisches Material zu sein. Hierbei ist es eine große Herausforderung, die fetale DNA, die nur einen kleinen Anteil an der Gesamt-DNA im maternalen Kreislauf ausmacht, eindeutig von der mütterlichen DNA zu unterscheiden und qualitative und quantitative Analysen durchzuführen.

Durch neue Techniken, die es erlauben, die Anzahl einzelner Moleküle zu zählen, können fetale Aneuploidien identifiziert werden ohne dass man von Fetus-spezifischen Nukleinsäuren im mütterlichen Plasma abhängig ist. Solche Einzelmolekül-Zähltechniken sind die Digitale-PCR und die massiv parallele

Sequenzierung einzelner Moleküle, die erst durch die neuen Sequenzierverfahren ermöglicht wurden. Diese Techniken erlauben die exakte Quantifizierung von Nukleinsäuren mit einer herausragenden analytischen Präzision im Vergleich zu herkömmlichen PCR-Methoden. Im Falle einer Aneuploidie sind sie in der Lage, den kleinen Anstieg von Molekülen des fetalen aneuploidien Chromosoms aus der gesamten, also mütterlichen und fetalen Plasma-DNA Menge, korrekt abzuleiten.

Durch neue massiv-parallele Sequenzierungsverfahren werden die Nukleotidsequenzen von Millionen bis Milliarden von DNA-Molekülen in jedem Lauf analysiert. Neben der Basensequenz kann dabei auch eine Häufigkeitsverteilung der DNA-Moleküle in der analysierten Probe bestimmt werden. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass der Anteil der DNA-Moleküle von Chromosom 21 im Plasma von Frauen, die mit einem Trisomie 21 Feten schwanger sind, im Vergleich zu euploiden Schwangerschaften erhöht ist. Mittlerweile wurde auch die Diagnose anderer autosomaler Trisomien, wie der Trisomie 13 oder 18, publiziert. Somit werden zurzeit existierende Sequenzierungs-Protokolle und Auswertalgorithmen noch für andere Chromosomenstörungen weiterentwickelt werden müssen.

Neben ersten Publikationen zu dieser Thematik, die nur „proof-of-principle“ Arbeiten waren, gibt es mittlerweile erste large-scale multizentrische Studien, die nahe legen, dass die Routinediagnostik zumindest der Trisomie 21 durch Next-Generation-Sequencing aus mütterlicher Plasma-DNA möglich und durchführbar ist.

Zudem erlaubt das Next-Generation-Sequencing nicht nur quantitative Aussagen, sondern, weil eben viele Sequenzinformationen erhoben werden, auch Aussagen über Mutationen bei der Mutter und potentiell auch den Mutationsstatus des Vaters. Darüber hinaus gelang es der Arbeitsgruppe von

Dennis Lo vor kurzem, eine genomweite Karte des Mutationsstatus des Feten aus maternaler DNA zu erstellen. Bei diesem Ansatz wurden Informationen des paternalen Genotyps und maternalen Haplotyps eingerechnet. Die Aussicht, dass mit einer pränatalen, nicht-invasiven Technik nicht nur auf fetale Aneuploidien, sondern genomweit auf Mutationen getestet werden kann, ist einerseits faszinierend, wirft aber andererseits ganz neue ethische Fragen auf über den Umfang, was pränatal getestet werden sollte und welche Informationen an die werdenden Eltern weitergegeben werden dürfen.

2.2 VERGLEICHENDE GENOMISCHE HYBRIDISIERUNG (CGH), ARRAY-CGH

Die vergleichende genomische Hybridisierung (engl. comparative genomic hybridization, CGH) ist ein sehr populäres Verfahren für eine hochauflösende Analyse des gesamten Genoms auf Kopienzahlveränderungen, also für die Kartierung von Gewinnen (gains) oder Verlusten (losses) in einem Testgenom. Das menschliche Genom besteht aus 23 Chromosomenpaaren, jedes Paar besteht aus einem maternalem und einem paternalem Chromosom. Deshalb sollte jede Region – mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen in männlichen Zellen - zweifach vorhanden sein, dies wird als „balanciertes Genom“ bezeichnet. Fehlende oder überrepräsentierte Regionen können Auswirkungen auf die normale Entwicklung und den Phänotyp haben. Deshalb wird die Array-CGH intensiv bei Kindern mit unklaren Entwicklungsverzögerungen oder Organfehlbildungen eingesetzt, da dieses Verfahren ein deutlich besseres Auflösungsvermögen als die klassische Chromosomenanalyse hat und dadurch die Ursache in vielen Fällen aufklären kann, in denen traditionelle Verfahren unauffällige Ergebnisse liefern.

Die Erkenntnis, dass auch das Genom von Menschen mit unauffälligem Phänotyp Variationen in Form von Gewinnen und Verlusten größerer Regionen aufweist, war eine der faszinierendsten Entdeckungen in der Humangenetik in

den vergangenen Jahren. Mittlerweile wurden erste Karten dieser „copy number variations“ (CNVs) erstellt. Zurzeit gibt es erste Hinweise, dass diese CNVs die Prädisposition für bestimmte Krankheitsbilder oder Phänotypmerkmale beeinflussen können. Dazu gehören beispielsweise Erkrankungen aus dem neurologischen Formenkreis, wie Autismus, Schizophrenie oder einige Formen der Alzheimer Erkrankung. Würde sich bei einer Person ein Verlust eines sogenannten „Tumor-Suppressorgens“ finden, wäre dies ein Hinweis, dass die betreffende Person eine erhöhte Suszeptibilität für eine Tumorerkrankung hat.

2.3 GENOMWEITE ASSOZIATIONSTUDIEN (GWAS)

Für genomweite Assoziationsstudien sind polymorphe Varianten, auch Marker genannt, im menschlichen Genom essentiell. Diese Marker sind einzelne Basenpaar - Veränderungen, sogenannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs). Ein SNP bezieht sich auf eine Variation innerhalb der DNA-Sequenz, wo ein einzelnes Nukleotid (A, T, C oder G) sich zwischen den beiden homologen Chromosomen einer Person oder zwischen den Mitgliedern einer Spezies unterscheiden kann. Beispielsweise könnte die Sequenzierung eines DNA-Fragments in einem Individuum an einem bestimmten Ort das gleichzeitige Auftreten der Sequenzen GAAAG**G**CACTG und GAAAG**T**CACTG zeigen. Damit hätte die betreffende Person einen Unterschied eines einzelnen Nukleotids (an der Stelle, die fett und kursiv gedruckt ist). In diesem Fall liegen zwei Allele, ein G- und T-Allel, vor. Fast alle gängigen SNPs haben nur zwei Allele, SNPs treten ungefähr alle 1000 Basenpaare auf. Aktuelle SNP Karten umfassen mehr als 10 Millionen SNPs wobei jeder SNP eine eindeutige Kennung hat. Eine SNP Identifizierung startet mit "rs" gefolgt von einer Nummer. Zum Beispiel zeigt die oben dargestellte Sequenz den SNP mit der Bezeichnung "rs6983267", der auf Chromosom 8q24 liegt. SNPs sind in entsprechenden Datenbanken katalogisiert (dbSNP Build-130; www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp).

Microarray- oder Bead-Chip-Technologien ermöglichen eine Multiplex-Genotypisierung von 500.000 bis 1 Million SNPs mit hoher Genauigkeit und zu erschwinglichen Kosten. Aufgrund meiotischer Rekombinationen sind SNPs eine Mischung aus väterlichen und mütterlichen Markern in Nachkommen. Somit können SNPs oder Marker eine „korrelierte Segregation“, d.h. "Verknüpfung", mit einer Eigenschaft oder dem Auftreten einer Erkrankung zeigen.

Während Kopplungs- (Linkage-) Analyse bei Mendelschen Erkrankungen, also bei Krankheiten, die innerhalb von Familien auftreten, eingesetzt werden, versucht man Loci im Genom, die mit komplexen Störungen im Zusammenhang stehen können, durch Assoziationsstudien zu kartieren. Wenn Assoziationsstudien in einem genomweiten Format durchgeführt werden, z.B. mit den vorgenannten Array-Plattformen, werden sie als genomweite Assoziationsstudien (GWAS) bezeichnet.

Im Prinzip basieren GWAS auf Vergleichen von Häufigkeiten von genetischen Varianten zwischen betroffenen und nicht betroffenen Personen, in der Regel sind das Case (Fallgruppen, also Betroffenen)-Control (Kontrollgruppen) Studien-Designs . Dabei handelt es sich um einen Vergleich zwischen Gruppen von Individuen mit einem bestimmten Phänotyp (Case oder Fälle oder Betroffene), und einer zweiten Gruppe ohne diesen Phänotyp. Die erste Gruppe sollte eine hohe Prävalenz von Allelen für eine Anfälligkeit für die zu untersuchende Erkrankung haben, während die Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Prävalenz solcher Allele haben sollte. Die Case- und Control-Gruppen bestehen jeweils aus Tausenden von Personen, um zu signifikanten Aussagen zu kommen. Strenge Grenzwerte für statistische Signifikanz wurden eingeführt, um falsch positive Assoziationen zu vermeiden.

Insgesamt können durch GWAS gängige Varianten, die das Auftreten von Erkrankungen modulieren, identifiziert werden. Im Gegensatz zu High-Penetranz Genen, sind die Auswirkungen von Genen oder Loci, die durch GWAS identifiziert wurden, oft nur mäßig und werden als Odds Ratio angegeben. Zum Beispiel ist das lebenslange Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken etwa 7%. Eine Variante bzw. SNP mit einer Odds Ratio von 1,0 bedeutet, dass diese Variante in der Fall- und der Kontrollgruppe gleichhäufig auftritt und deshalb das lebenslange Risiko an Dickdarmkrebs zu erkranken, nicht ändert. Im Gegensatz dazu zeigt eine Odds Ratio größer als 1, dass die jeweilige Variante mit größerer Wahrscheinlichkeit in der Fallgruppe auftritt, während umgekehrt eine Odds Ratio von weniger als 1 in der Fallgruppe seltener auftritt. Die Odds Ratios ermöglichen die Berechnung eines adjustierten lebenslangen Risikos für die untersuchte Erkrankung. Zum Beispiel würde der Nachweis einer Variante für das Colonkarzinom mit einer Odds Ratio von 1,2 zu einem bereinigten erhöhten Lebensdauer Risiko von $7\% * 1,2 = 8,4\%$ führen. Dabei muss hinzugefügt werden, dass die Odds Ratios anhand von Populationsdaten bestimmt wurden und deshalb nicht auf Individuen übertragen werden können.

Die Ergebnisse der GWAS sind ein wesentliches Element bei den Untersuchungen, die von Internet-Anbietern (z.B. 23andMe, deCODEme, Navigenics) im sogenannten „Direct-To-Consumer Genetic Testing“ (DTC) Modell angeboten werden.

2.4 NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

2.4.1 EXOME-SEQUENCING

Dieses Sequenzierungsverfahren wurde erst vor wenigen Jahren entwickelt. Das „Exome“ umfasst alle Regionen im menschlichen Genom, die Gene enthalten, also die wichtigen Abschnitte im Genom, die alle Abläufe in unseren Zellen und damit auch die Organe steuern. Das Exome macht ungefähr 1.5% des gesamten Genoms aus. Da es vollständig alle Protein-codierenden Regionen abdeckt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass krankheitsverursachende Veränderungen im Genom innerhalb des Exomes sind, sehr hoch. Noch vor wenigen Jahren wäre die vollständige Sequenzierung des Exoms aufgrund des Aufwands und der Kosten unvorstellbar gewesen. Durch neue Techniken des sogenannten „Next- Generation-Sequencing“ ist es jetzt möglich, das Exome in einem ersten Schritt anzureichern und dann anschließend auf einer Next-Generation- Sequencing Plattform zu sequenzieren.

Als Ergebnis erhält man die Sequenz von fast allen Genen. Unter einer solchen Sequenz kann man sich die Abfolge von vier verschiedenen Buchstaben (A, C, G und T) vorstellen. Diese vier Buchstaben stehen für die 4 Basen, aus denen unser Genom zusammengesetzt ist. Um die Bedeutung von Veränderungen in Ihrem Buchstabencode beurteilen zu können, wird dieser Buchstabencode mit einem sogenannten „Referenzcode“ verglichen. Falls sich Unterschiede zwischen dem untersuchten und dem Referenzbuchstabencode ergeben sollten, gibt es verschiedene Möglichkeiten diese zu interpretieren. Ein solcher Unterschied könnte einerseits tatsächlich eine Veränderung darstellen, die mit dem Auftreten der zu untersuchenden Erkrankung im Zusammenhang steht, in diesem Fall spricht man von einer „Mutation“. Manche Veränderungen sind aber auch völlig harmlos und haben überhaupt keine Auswirkungen für die betreffende Person, in diesem Fall spricht man von einer „Variante“ oder auch einen Polymorphismus“. Eine Veränderung kann aber auch ein Fehler sein, der

während der Sequenzierung aufgetreten ist und damit nicht die wirkliche Basensequenz widerspiegelt, sodass sie ein Artefakt ist.

Für die Exome-Sequenzierung wird eine spezielle Infrastruktur benötigt, die aus einer speziell konfigurierten Auswerte-Pipeline besteht, welche alle notwendigen Analysen in einer einheitlicher Applikation vereint. Eine solche Pipeline berechnet Qualitätsmerkmale der Sequenzdaten, ermöglicht Trimmen und Filtern von Sequenzen und detektiert die Position der aufgearbeiteten Daten im Referenzgenom. Folgeanalysen beinhalten die Berechnung von Alignment Statistiken, das Filtern anhand der Position im Genom und die Detektieren von Mutationen, welche in eine Liste von potentiellen Krankheitsauslösern resultieren.

Durch die vorgenannte Anreicherung werden im Schnitt mit einer Analyse mehr als 20.000 Gene untersucht. Dies entspricht ungefähr 37 MbH menschlicher Genomsequenzen. Da jede Region mehrfach untersucht wird, um genaue Ergebnisse zu erhalten, erreicht man ca. 3.1 Gb kartierbarer Sequenzen/Person. Diese Datenmengen können mit üblichen Sequenzierungsstandardprogrammen nicht mehr bearbeitet werden, die Rechnerkapazitäten vieler Standard-PCs reichen für eine Bearbeitung ebenfalls nicht aus. Damit werden spezielle Berechnungsalgorithmen benötigt, die auch für Labore mit Erfahrungen in der traditionellen Sequenzierung (der sogenannten „Sanger-Sequenzierung“) Neuland darstellen.

Die Qualität der Daten muss sorgfältig überprüft werden. Ein wichtiges Kriterium (neben anderen) ist die sogenannte „Cover Age“. Die Cover Age gibt an, wie oft ein bestimmter Abschnitt sequenziert wurde. Da alle Next-Generation Sequenzierungsverfahren relativ fehleranfällig sind, muss eine bestimmte Cover Age erreicht werden, um Sequenzierartefakte von tatsächlichen Mutationen unterscheiden zu können. Weiters ist eine

bestimmte Coverage Voraussetzung, um auch heterozygote Mutationen einwandfrei identifizieren zu können. Die Coverage ist in der Regel nicht für alle Exone gleich. Es kann sein, dass einige Exone eine besonders hohe Coverage haben, während andere vielleicht eine Coverage aufweisen, die so niedrig ist, dass eine zuverlässige Beurteilung der entsprechenden Region nicht mehr möglich ist. Deshalb ist eine solche Bestimmung der Coverage für jedes Exon wichtig, um überhaupt beurteilen zu können, ob tatsächlich das gesamte Exome untersucht wurde, oder ob wesentliche Abschnitte fehlen. Für Untersuchungen von konstitutioneller DNA wird in der Regel eine Coverage von mindestens 30x gefordert. Im Fall einer heterozygoten Mutation kann nicht erwartet werden, dass exakt 50% der sequenzierten Fragmente diese Mutation aufweisen, sondern der Prozentsatz von Fragmenten mit Mutationen kann stark variieren (z.B. statt der theoretischen 50% zu 50% kann auch eine Verteilung 20% zu 80% auftreten). Je nachdem, wie die Schwellwerte für die Identifizierung heterozygoter Mutationen gewählt werden, können diese dann vielleicht übersehen - oder umgekehrt - zu viele falsch positive erkannt werden. Von daher ist es essentiell, dass die Möglichkeit besteht, in Abhängigkeit von der Coverage oder anderen Qualitätsmerkmalen, diese Schwellwerte zu variieren, um mit größtmöglicher Sicherheit Mutationen zu identifizieren (schon allein deshalb ist oben genannte eigenständige Auswertung „vor Ort“ essentiell).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei jeder Exome-Sequenzierung zahlreiche Veränderungen nachgewiesen werden und dass dann neben Artefakten auch zwischen Varianten und Mutationen, die tatsächlich mit Erkrankungen im Zusammenhang stehen, unterschieden werden muss. Beispielsweise kann aufgrund bisher publizierter Daten davon ausgegangen werden, dass bei einer Exome Sequenzierung ca. 21.000-22.000 Varianten gefunden werden, deren biologische Relevanz beurteilt werden muss. Von daher werden Algorithmen benötigt, die ein Priorisierungsschema enthalten, um aus diesen Tausenden

von Varianten die wichtigen herauszufiltern. In der Regel werden Varianten, die außerhalb von Genen liegen oder in Introns und sogenannte „synonymous variants“ (Punktmutationen, die nicht die Aminosäurezusammensetzung des Proteins verändern) sind, zuerst herausgefiltert. Nach diesem Schritt werden noch ca. 5.000-6.000 Varianten übrig bleiben, die innerhalb von Exonen liegen und non-synonymous variants (also Veränderungen, die die Aminosäurestruktur des Proteins verändern können) darstellen. In nächsten Schritten werden diese mit Datenbanken (z.B. dbSNP database v130) verglichen, um alle Varianten, die bereits schon mal beschrieben wurden und somit wahrscheinlich Polymorphismen darstellen, die nicht mit einem bestimmten Phänotyp assoziiert sind, herauszufiltern. Im Schnitt werden dann ca. 150 Varianten verbleiben, die eventuell für eine Erkrankung oder für bestimmte Phänotypmerkmale ursächlich sind (diese Zahlen wurden aus der Publikation von Vissers et al. [2010] entnommen, sie entsprechen einem guten Durchschnitt dessen, was in vielen anderen Publikationen mit Exome Sequencing berichtet wurde).

Die Exome-Sequenzierung stellt somit einen Suchtest innerhalb eines Genoms dar, der helfen kann, eine Suche auf ein Gen oder auf eine geringe Anzahl von Genen einzuschränken. Dieser Suchtest ist jedoch relativ fehleranfällig: als erstes Ergebnis erhält man eine Liste von hunderten, vielleicht sogar von tausenden der vorgenannten Veränderungen. Im Prinzip kommt man bei der Suche nach dem krankheitsverursachenden Gen – wenn man 150 potentielle Mutationen zur Auswahl hat- nur dann weiter, wenn man eine gute Arbeitshypothese hat, um die Zahl weiter einzuschränken. Eine solche Arbeitshypothese könnte sein, dass man von einem bestimmten Erbgang (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv) ausgeht und mehrere Familienmitglieder (beispielsweise Trios, also Eltern mit einem betroffenen Kind) untersucht. Eine andere Möglichkeit wäre, dass man aufgrund vorausgegangener Kopplungsanalysen eine Kandidatenregion hat und die

weiteren Analysen auf Mutationen innerhalb dieser Kandidatenregion eingeschränkt werden.

Neben Mutationen, die für die zu untersuchende Erkrankung verantwortlich sein könnten, können natürlich auch andere nachgewiesen werden, die dann Aussagen über ganz andere Erkrankungen ermöglichen können.

2.4.2 WHOLE GENOME SEQUENCING

In den letzten Jahren wurden durch neue DNA-Sequenzier-Plattformen die Kosten für die DNA-Sequenzierungen um mehrere Größenordnungen reduziert. Diese High-Speed-Sequenzierungs Technologien werden auch als "Next-Generation"-Technologien bezeichnet. Bekannte Plattformen sind der Roche (454) Genome Sequencer 20/FLX Genome Analyzer, Illuminat Hase 2000, und das Solid-System von Applied Biosystem. Im April 2008 wurde mit dem 454 Life Science das gesamte Genom von James Watson innerhalb von zwei Monaten für weniger als 1 Million US \$ sequenziert. Seither haben sich diese Techniken enorm weiterentwickelt, sodass bereits im November 2009 die Firma Komplete Genoms unter Benutzung einer neuen Genom-Plattform die Analyse eines gesamten Genoms für \$ 4,400 publizierte.

Diese neuen Technologien legen die Sequenzierungskapazität eines großen Genom Zentrums in die Hände der einzelnen Forscher. Dies wird völlig neue Möglichkeiten eröffnen, um in naher Zukunft Informationen über Genome einzelner Personen oder von Personengruppen zu erhalten. Eine besondere Bedeutung diesbezüglich hat das "1000-Genome Projekt" (www.1000genomes.org), das darauf abzielt, Sequenzvariation in 1000 Personen zu charakterisieren, um eine Grundlage für Sequenzierungsstudien zu schaffen, die krankheitsrelevante Veränderungen identifizieren können.

Bislang überwiegen für Forschungs- und diagnostische Einsätze die Exome-Sequenzierungen. Diese werden mit großer Wahrscheinlichkeit mittelfristig durch wohle-genome Sequenzierungen ersetzt werden. Mit geeigneten Bioinformatischen Mitteln (?) kann man aus wohle-genome Sequenzierungsdaten auch alle CNVs und strukturellen Varianten (z.B. Translokation, Insertionen, Inversionen) neben Mutationen innerhalb von Genen erheben.

3. BEISPIELE VON FÄLLEN, BEI DENEN NEUE ODER ANDERE BERATUNGSFORMEN SINNVOLL SEIN WERDEN

In der klassischen humangenetischen Beratungssituation werden aufgrund einer bestimmten Fragestellung ein Gen oder eine bestimmte Anzahl von Genen untersucht, um eine Diagnose zu stellen oder auszuschließen. Das dafür eingesetzte Sequenzierungsverfahren ist die sogenannte Sanger-Sequenzierung (benannt nach Fred Sanger, der dieses Verfahren entwickelt hat und dafür 1983 den Nobelpreis erhielt). Dieses Verfahren wurde ohne große technische Änderungen in den letzten Jahrzehnten eingesetzt und liefert in der Regel sehr akkurate Ergebnisse. Die Sanger-Sequenzierung ist jedoch relativ langwierig und teuer, bei der Untersuchung von größeren Genen entstehen schnell Kosten von mehreren tausend Euros. Die humangenetische Beratung und das Aufklärungsgespräch beschränken sich bei dieser Untersuchung auf das bzw. die zu untersuchenden Gene und mögliche Konsequenzen, falls eine Mutation nachgewiesen werden sollte.

Da der Kostendruck durch die angespannte finanzielle Lage der Krankenkassen immer mehr steigt, ist es eine naheliegende Überlegung, statt der Sanger-Sequenzierung ein Verfahren des Next-Generation Sequencings, wie beispielsweise das oben beschriebene Exome-Sequencing, durchzuführen. Mit

den entsprechenden Gerätschaften kann das Exome-Sequencing bereits für ca. 2.000 € ausgeführt werden. In Konsequenz hätte man dann Sequenzierungsergebnisse aller beim Menschen bekannten Gene aufliegen, was dann weit über die eigentliche diagnostische Fragestellung hinausgeht. Statt alle Gene auszuwerten, könnte man mit Filteralgorithmen ausschließlich auf die Gene fokussieren, die für die Fragestellung von Relevanz sind und alle anderen nicht näher analysieren. Damit hätte man im wesentlichen Resultate, die der traditionellen Sanger-Sequenzierung entsprechen. Vorteil dieser Vorgehensweise wäre, dass Ergebnisse sehr viel schneller vorliegen und die Kosten deutlich gesenkt werden. Ungeklärt ist aber, inwieweit es überhaupt rechtens wäre, die zusätzliche vorhandene Sequenzinformation nicht näher zu analysieren, da diese eventuell wichtige Informationen für die Patientin/den Patienten enthalten könnte, wie beispielsweise für eine Erkrankung, die zu einem späteren Zeitpunkt ausbrechen könnte, deren Verlauf aber durch geeignete Präventivmaßnahmen positiv beeinflusst oder vielleicht ganz verhindert werden könnte. Zusätzlich ist es praktisch unmöglich, einen humangenetischen Laien vollständig über die Bedeutung, Tragweite und mögliche Konsequenzen der Sequenzierung aller Gene zu informieren.

Bislang wird die Exome-Sequenzierung in erster Linie für Forschungsprojekte eingesetzt. In der z.B. von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigten PatientInneninformation weisen wir immer darauf hin, dass wir nicht alle Gene anschauen, sondern je nach Fragestellung bestimmte Suchkriterien anwenden. Eine exemplarische Textpassage wäre hier von einer Studie in der wir versuchen, verursachende Gene bei der pulmonalen Lymphangiektasie zu finden):

„Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass wir Sequenzinformation über alle Gene Ihres Genoms und das Ihres Kindes / Ihrer Kinder erheben werden. Wie

oben bereits ausgeführt, setzen wir besondere Filtermethoden ein, um gerade die Gene einzugrenzen, die wahrscheinlich ursächlich für das Auftreten einer kongenitalen pulmonalen Lymphangiektasie verantwortlich sind. Dies bedeutet, dass zahlreiche andere Gene nicht näher untersucht werden. Die jeweilige Unterscheidung, ob es sich bei einer Veränderung um eine Mutation, eine Variante oder um einen Artefakt handelt, ist relativ aufwändig, sodass wir dies nicht für alle Abweichungen durchführen können. Deshalb könnte es sein, dass wir vielleicht eine Mutation übersehen, die zwar nicht im Zusammenhang mit der kongenitalen pulmonalen Lymphangiektasie steht, aber für eine andere Erkrankung von Bedeutung sein könnte oder eine Anlage für eine bestimmte Erkrankung, die zu einem späteren Zeitpunkt bei Ihnen ausbrechen könnte oder die Sie vielleicht an Ihre Nachkommen weitervererben können. Ihre Familienanamnese hat mit Ausnahme der kongenitalen pulmonalen Lymphangiektasie keine Hinweise für andere vererbte Erkrankungen ergeben, sodass aus humangenetischer Sicht zurzeit kein Grund besteht, ein bestimmtes Gen oder weitere Gene gezielt zu untersuchen. Wie oben bereits ausgeführt, könnte aus den Exom-Daten auch nicht unmittelbar eine solche Mutation identifiziert werden, vielmehr wären hier weiterführende Analysen unabdingbare Voraussetzung. Wenn sich aus Ihrer Sicht ein Grund ergeben sollte, bestimmte Gene doch einer gezielten Untersuchung zuzuführen, können wir dies gerne nach einem entsprechenden humangenetischen Aufklärungsgespräch veranlassen und durchführen.“

Aus diesen neuen technischen Möglichkeiten ergeben sich also folgende Fragestellungen oder Herausforderungen:

- Aufklärung darüber, dass nicht ein oder eine überschaubare Anzahl an Genen untersucht wird, sondern gleich alle

- Die gezielte „Nicht-Untersuchung“ zahlreicher Gene (in den meisten diagnostischen Fällen wird die deutliche Mehrheit der Gene nicht untersucht, da sie für die eigentliche Fragestellung irrelevant sind)
- Besteht trotzdem die Pflicht nach Mutationen/Varianten zu suchen, die nicht zur eigentlichen Fragestellung gehören, die aber Hinweise für Erkrankungssuszeptibilität enthalten, unabhängig davon, ob diese behandelbar sind oder nicht?
- Kann eine Patientin/ein Patient die Sequenzinformation von bestimmten Genen auf Verlangen einfordern?
- Können Eltern die Sequenzinformation von bestimmten Genen Ihrer Kinder einfordern?
- Aufbewahrung der Sequenzinformation

4. DETAILLIERTE AUFLISTUNG ALLER FÄLLE, BEI DENEN NEUE ODER ANDERE BERATUNGS-FORMEN SINNVOLL SIND UND BERATUNGS-INHALTE VOR / WÄHREND / NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN: WELCHE BERATUNG BRAUCHEN PATIENTEN/INNEN, DIE SICH EINER GENETISCHEN ANALYSE UNTERZIEHEN?

Im Folgenden beziehen wir uns auf die relevanten neuen Techniken (Array-CGH, GWAS, Next-Generation-Sequencing) und in welchen Fällen ihrer Anwendung eine neue/andere Beratungsform als bisher benötigt wird. Zu jeder Technik werden auch die einzelnen Beratungsinhalte aufgelistet.

Die einzelnen Techniken wurden im Kapitel „Detaillierte Beschreibung neuer Analysetypen“ dargestellt, zur einfachen Lesbarkeit wird jede dieser Techniken hier in einer Kurzfassung von 2 Sätzen noch einmal zusammengefasst. Weiters unterscheiden wir bei jeder Technik, ob sich Konsequenzen in einer prä-, postnatalen Beratungssituation und bei der Analyse auf somatische Veränderungen ergeben.

4.1. ARRAY-CGH

Die vergleichende genomische Hybridisierung (engl. comparative genomic hybridization, CGH) ist ein Verfahren, das eine hoch-auflösende Analyse des gesamten Genoms auf Kopienzahlveränderungen, also für die Kartierung von überrepräsentierten (gains) oder verlorenen (losses) Regionen in einem Testgenom, erlaubt. Fehlende oder überrepräsentierte Regionen können Auswirkungen auf die normale Entwicklung und den Phänotyp haben.

4.1.1 NOTWENDIGKEIT FÜR NEUE ODER ANDERE BERATUNGSFORMEN:

Für den Einsatz der Array-CGH ergeben sich Konsequenzen für die prä- und postnatale Beratungssituation, nicht aber für Analysen auf somatische Veränderungen.

Pränatale Diagnostik:

Die pränatale Diagnostik ist ein integraler Bestandteil der geburtshilflichen Praxis, um den Chromosomenstatus des Feten zu erheben. Mit Abstand die häufigste Fragestellung ist, ob eine chromosomale Aneuploidie, speziell die Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt, vorliegen könnte. Üblicherweise werden die Zellen des ungeborenen Fetus, die durch eine Amniozentese oder eine Chorionzottenbiopsie gewonnen werden, mit der traditionellen Chromosomenbänderungsanalyse untersucht. Diese erlaubt numerische Chromosomenveränderungen einfach zu erfassen, bei strukturellen Chromosomenumbauten liegt das Auflösungsvermögen jedoch im Bereich von 5-20 MbH. Damit werden beispielsweise Mikrodeletionssyndrome, also das Fehlen definierter chromosomaler Regionen, die in der Regel eine Größe zwischen 2-4 Mb haben, nicht erfasst. Einige dieser Mikrodeletionssyndrome haben bekannte Phänotypen, die zu Syndromen mit Organfehlbildungen und schwerwiegenden intellektuellen Einschränkungen führen können. Von daher werden wir zunehmend mit der Fragestellung konfrontiert, warum wir ein traditionelles Untersuchungsverfahren einsetzen, mit dem aufgrund seines schlechten Auflösungsvermögens eine Gruppe von bekannten krankheitsverursachenden Chromosomenstörungen gar nicht erst erkannt werden kann. Aus diesem Grund besteht der Wunsch die Array-CGH Technik vermehrt in der pränatalen Diagnostik einzusetzen.

Aufgrund des deutlich erhöhten Auflösungsvermögens und unseres Unwissens über viele Aspekte des menschlichen Genoms steigt aber auch die Wahrscheinlichkeit, dass im Genom eines Feten Imbalancen nachgewiesen werden, deren Bedeutung schwer oder nicht interpretiert werden kann. Dies liegt daran, dass auch das Genom von Menschen mit unauffälligem Phänotyp Variationen in Form von Gewinnen und Verlusten größerer Regionen aufweisen kann. Solche Regionen, deren Kopienzahl von 2 abweicht, werden „copy number variations“ (CNVs) genannt. Neben der Möglichkeit Regionen zu identifizieren, deren Relevanz schwer/nicht zu interpretieren ist, besteht auch die Möglichkeit der „incidental findings“ (zufällige Befunde), die z.B. das Risiko für das spätere Auftreten einer Erkrankung beeinflussen können. Dabei könnte es sich beispielsweise um den Verlust eines Tumorsuppressorgens handeln, was mit einer erhöhten Tumörprädisposition assoziiert ist, oder vielleicht um die Duplikation einer Region, die das Risiko an Alzheimer zu erkranken erhöhen kann.

Eine weitere Besonderheit des Einsatzes der Array-CGH in der pränatalen Diagnostik ist, dass für die Untersuchung auch das Blut der Eltern in der Regel mit untersucht werden muss, um zu unterscheiden, ob ein CNV neu aufgetreten (*de novo*), oder schon bei einem der Eltern vorhanden ist.

Aufgrund dieser offenen Fragen gibt es von den Fachgesellschaften zurzeit noch keine Empfehlungen die Array-CGH in der pränatalen Diagnostik einzusetzen. Trotzdem existieren bereits zahlreiche Publikationen in der Fachliteratur, die Erfahrungen mit der Array-CGH in der pränatalen Diagnostik beschreiben. Es entsteht zunehmend ein Konsensus, die Array-CGH zumindest in Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschall einzusetzen, weil es sich in diesen Fällen aufgrund des Ultraschallbefundes bereits um eine Problemschwangerschaft handelt und die Array-CGH eine höhere Wahrscheinlichkeit hat die Ursache aufzuklären als die Chromosomenanalyse. Der Einfluss auf die Beratungsinhalte wird unten erläutert.

Postnatale Diagnostik:

In der postnatalen Diagnostik wird die Array-CGH in erster Linie bei Kindern mit unklaren Entwicklungsverzögerungen oder Organfehlbildungen eingesetzt, da dieses Verfahren – wie bereits oben aufgeführt - ein deutlich besseres Auflösungsvermögen als die klassische Chromosomenanalyse hat und dadurch die Ursache in vielen Fällen aufklären kann, in denen traditionelle Verfahren, also die Chromosomenbänderungsanalyse, unauffällige Ergebnisse lieferten. Ein weiteres häufiges Einsatzgebiet ist die Untersuchung von Menschen mit psychiatrischen Störungen, wie beispielsweise Autismus oder Schizophrenie, weil neue Studien gezeigt haben, dass diese Personen eine erhöhte Anzahl an CNVs aufweisen können, die Gene, die an der ZNS Entwicklung beteiligt sind, beeinflussen können.

Zusammengefasst ergibt sich die Notwendigkeit für neue Beratungsformen aufgrund des besseren Auflösungsvermögens, unklarer Befunde und zufälliger Nebenbefunde.

4.1.2 BERATUNGSINHALTE VOR/WÄHREND/NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

Prä- und postnatale Diagnostik:

Die Beratungsinhalte sind für die prä- und postnatale Diagnostik was das Untersuchungsverfahren und seine Limitationen angeht, im Wesentlichen identisch. Die Konsequenzen eines Untersuchungsergebnisses können sich aber bei den Fragestellungen dramatisch unterscheiden: Während es bei der pränatalen Diagnostik um ein ungeborenes Leben geht und die Mutter/Eltern sich vielleicht aufgrund eines Untersuchungsergebnisses zu einem Abbruch entscheiden, geht es bei postnatalen Fragestellungen um eine Diagnosestellung oder –sicherung. Diese kann auch therapeutische Optionen

bieten und somit auch weitreichende Konsequenzen für das Wohlbefinden der jeweiligen Person haben. Daraus ergeben sich im Wesentlichen folgende Beratungsinhalte:

-Das Verfahren an sich muss erläutert werden

-Es wird ein deutlich erhöhtes Auflösungsvermögen erreicht im Vergleich zur konventionellen Chromosomenanalyse mittels Bänderungsverfahren

-Es ist eine Untersuchung auf Kopienzahlen im menschlichen Genom, balancierte Chromosomenumbauten oder abweichende Ploidiegrade (z.B. ein triploider Chromosomensatz in der Pränataldiagnostik) werden nicht erfasst

-In der Regel ist die Einbeziehung der elterlichen DNA zur Interpretation der Ergebnisse notwendig, sodass nicht nur Aussagen über das fetale/kindliche Genom sondern auch über das der Eltern möglich werden

-CNVs: auch das Genom von Menschen mit unauffälligem Phänotyp weist Variationen in Form von Gewinnen und Verlusten größerer Regionen auf, deshalb ist der Nachweis von CNVs nicht gleichzusetzen mit „Krankheitsursache gefunden“

-Unser derzeitiges Unwissen über viele Aspekte des menschlichen Genoms mit daraus resultierenden Interpretationsschwierigkeiten muss erläutert werden: Es gibt keine klaren, eindeutigen Richtlinien, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit ein CNV sicher als ursächlich für einen auffälligen Phänotyp eingestuft werden kann. In der Regel stützt sich die Beurteilung eines CNVs auf folgende Parameter:

a) ob ein CNV *de novo* aufgetreten ist oder schon bei einem der Eltern vorhanden war. CNVs, die schon bei einem der Eltern beobachtet wurden, neigt man eher als harmlose Variante einzustufen. Dabei handelt es sich aber nur um eine grobe Schätzung, weil beispielsweise eine Deletion bei einem Elternteil ohne Konsequenzen sein kann, während sie beim Kind einen auffälligen Phänotyp verursachen kann, beispielsweise, weil vielleicht beim Kind in der Deletionsregion eine Mutation in einem der hemizygoten Allelen zum völligen Ausfall des betreffenden Gens führen kann. Das 22q11 Mikrodeletionssyndrom ist das bekannteste, mit der höchsten publizierten Fallzahl. Dieses Mikrodeletionssyndrom ist mit einer hohen Phänotypvariabilität assoziiert, die auch innerhalb von Familien bestehen kann. Deshalb ist die oben aufgeführte Vorgehensweise, familiäre Imbalancen als eher harmlos einzustufen, nur etwas wie eine „Faustregel“, die nicht in allen Fällen zutreffend sein wird. Im Gegensatz zu familiären CNVs werden *de novo* CNVs eher als krankheitsverursachend eingestuft, was aber auch wieder ein „Faustregel“ ist.

b) Die Größe des CNVs ist wichtig. Die größten bisher beschriebenen CNVs, die als Varianten ohne Konsequenzen für den Phänotyp beschrieben wurden, hatten eine Größe von 1.28 Mb (Conrad et al. [2010] Nature 464:704-12). In der Regel wird angenommen, dass, je größer ein CNV ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass dieser für einen auffälligen Phänotyp verantwortlich sein kann. Jedoch können auch sehr kleine CNVs – auch mit einer Größe von weniger als die genannten 1.28 Mb - schwerwiegende Konsequenzen für einen Phänotyp haben, sodass die Größe des CNVs allein oft nicht beweisend für eine Pathogenität ist. In der Regel ist ein *de novo* CNV von mehreren Mb pathogen und je kleiner ein CNV ist, desto schwerer wird es, die Krankheitsrelevanz zu beurteilen.

c) Üblicherweise werden die Gene innerhalb einer CNV-Region überprüft und dann abgeschätzt, inwieweit bezogen auf das gegenwärtige Wissen über die Funktion dieser Gene, diese mit dem Phänotyp korreliert werden können.

d) Abgleich mit Datenbanken: es existieren mehrere öffentlich zugängliche Datenbanken, die helfen können die Relevanz von CNVs einzustufen.

Daraus folgt, dass die Beurteilung zahlreicher CNVs schwierig sein kann. Diese Limitationen der Interpretation müssen aber den Ratsuchenden vermittelt werden, damit die Array-CGH Ergebnisse später verständlich gemacht werden können. Im Wesentlichen gibt es 4 Einteilungen für CNVs:

1. Benigner CNV
2. CNV mit unklarer klinischer Relevanz
3. CNV mit möglicher klinischer Relevanz
4. Klinisch relevanter CNV

Konkret bedeutet das für den Einsatz der Array-CGH in pränatalen Beratungssituationen im Falle eines auffälligen Ultraschalls:

- die Array-CGH kann die Ursache des auffälligen Ultraschalls identifizieren
- es besteht aber auch die Möglichkeit weitere/andere Auffälligkeiten nachzuweisen, die nicht mit dem auffälligen Ultraschall zusammenhängen
- es kann problematisch sein einen Zusammenhang zwischen einem Array-CGH Befund und einem auffälligem Ultraschallbefund herzustellen

- es können CNVs nachgewiesen werden, die mit einer erhöhten Suszeptibilität für eine Krankheit, die erst in einem höheren Lebensalter ausbrechen wird, assoziiert sind

Deshalb ist es essentiell, vor Einleitung der Untersuchung abzuklären, welche der Untersuchungsergebnisse den Eltern mitgeteilt werden sollen. Sinnvoll wäre eine Regelung dahingehend, dass nur die Ergebnisse, die sicher mit dem Ultraschallbefund zusammenhängen, auch weitergegeben werden. Weiters sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass, durch die Einbeziehung der elterlichen DNA, Zufallsbefunde auch bei den Eltern erhoben werden können.

-Für den pränatalen Einsatz der Array-CGH ohne auffälligen Ultraschall besteht die Möglichkeit, dass trotzdem der Nachweis von sicher krankheitsassoziierten CNVs mit schweren Auswirkungen, die nicht im Ultraschall erkennbar sein müssen, gelingt. Weiters könnten sicher krankheitsassoziierte CNVs mit milden Auswirkungen auf den Phänotyp entdeckt werden, wobei sich hier die Frage stellt, wie „milde Auswirkungen“ definiert werden sollten. Auch in dieser Situation könnten CNVs mit einer erhöhten Suszeptibilität für eine Krankheit, die erst in einem höheren Lebensalter ausbrechen wird, entdeckt werden. Weiters können gerade in dieser Situation CNVs, deren Relevanz nicht sicher interpretiert werden kann, zu einer großen Verunsicherung der Schwangeren/Eltern führen.

-In der postnatalen Situation ergeben sich beispielsweise beim Einsatz der Array-CGH zur Abklärung eines auffälligen Phänotyps folgende Optionen:

- Es gibt die Möglichkeit, die Ursache des auffälligen Phänotyps zu identifizieren
- es können weitere/andere Auffälligkeiten nachgewiesen werden, die nicht mit dem auffälligen Phänotyp zusammenhängen

- es kann eventuell Probleme geben einen Zusammenhang zwischen Array-CGH Befunden und auffälligem Phänotyp herzustellen, und
- das Ergebnis kann ein normales, balanciertes Profil sein. In diesem Fall leistet die Array-CGH sicher keinen Beitrag zur Abklärung eines auffälligen Phänotyps.

In allen aufgeführten Fällen kann die Notwendigkeit entstehen, weiterführende Untersuchungen durchführen zu müssen, um die Relevanz eines CNVs abzuklären. Bei diesen zusätzlichen Untersuchungen kann es sich neben der Einbeziehung der Eltern auch um weitere Familienmitglieder handeln, um zu testen, ob ein CNV im erweiterten Familienkreis mit einem bestimmten Phänotyp segregiert (Segregationsmuster). Eventuell besteht die Notwendigkeit funktionelle Analysen durchführen zu müssen, z.B. durch Anlegen einer Zelllinie und entsprechend experimenteller Ansätze. Solche funktionellen Analysen gehen weit über das hinaus, was ein Routinediagnostiklabor leisten kann. Deshalb werden diese weiterführenden Analysen in der Regel im Rahmen eines Forschungsprojektes bearbeitet. Diese benötigen dann ein Votum der zuständigen Ethikkommission, wozu auch eine entsprechende Einverständniserklärung gehört, die alle relevanten Punkte zur Patienteninformation enthalten sollte.

4.2 GENOME-WEITE ASSOZIATIONSSTUDIEN (GWAS)

Durch genomweite Assoziationsstudien versucht man Loci im Genom, die mit komplexen Phänotypen, die „multifaktoriell“ (also durch eine Kombination mehrerer Gene und Umweltfaktoren) vererbt werden zu kartieren. Insgesamt können durch GWAS gängige Varianten, die das Auftreten von Erkrankungen modulieren, identifiziert werden. Im Gegensatz zu High-Penetranz Genen, sind

die Auswirkungen von Genen oder Loci, die durch GWAS identifiziert wurden, oft nur mäßig und werden als Odds Ratio angegeben.

4.2.1 NOTWENDIGKEIT FÜR NEUE ODER ANDERE BERATUNGSFORMEN:

Ergebnisse von GWAS Studien spielen nur in der postnatalen Beratungssituation eine Rolle.

Die Ergebnisse der GWAS Studien spielen in der humangenetischen Praxis eine eher untergeordnete Rolle, sind aber trotzdem aufgrund gezielter Werbung von bestimmten Anbietern (z.B. 23andMe, deCODEme, Navigenics) wichtig, die diese Untersuchungen im sogenannten „Direct-To-Consumer (DTC) Genetic Testing“ Modell anbieten. Aus diesem Grund sind sie in dem hier zu behandelnden Komplex von Bedeutung, und die Frage ist, inwieweit diese Tests in gesetzlichen Regelungen mit berücksichtigt werden müssen. Einige der untersuchten GWAS-Loci haben eine klinische Aussagekraft, während bei anderen Polymorphismen die Relevanz gering oder fragwürdig ist. Häufig gibt es bei diesen Tests keinen konkreten Grund für ihre Durchführung und oft wird eine Speichelprobe vom Kunden direkt an das Labor verschickt, sodass auf diese Weise eine entsprechende Aufklärung nicht vorgesehen ist. Kunden können sich über teilweise gut aufgemachte Web-Seiten über die Tests informieren, einige Anbieter bieten die Option an, dass man mit einem der Ärzte des Anbieters direkt Kontakt aufnehmen kann, um Fragen zu stellen.

Durch DTCs ist praktisch schon eine neue Beratungsform eingeführt worden, die von Humangenetikern in der Regel sehr kritisch gesehen wird, da durch den fehlenden direkten Kontakt zum Patienten keine Kontrolle existiert, inwieweit die Kunden überhaupt die Tragweite der Untersuchungen erfassen und wie häufig Tests ohne angemessene Beratung oder Wissen des Ratsuchenden durchgeführt werden. Weiters werden Untersuchungen ohne gegebenen Anlass durchgeführt, was ebenfalls Grund zur Sorge darstellt.

Die Europäische Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) hat im Jahr 2010 in einer Stellungnahme, die an jeden DTC-Genetest zu stellenden Minimalanforderungen definiert (Eur J Hum Genet 18:1271-1273).

Dazu gehört:

– dass der Test einen praktisch relevanten, nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft validierten gesundheitlichen Nutzen für die untersuchte Person haben muss

– dass die Informationen in der Werbung transparent, objektiv und angemessen sein müssen

– dass die in der biomedizinischen Forschung und Gesundheitsversorgung anerkannten ethischen Prinzipien sowie internationale Abkommen und Empfehlungen zu beachten sind

Weiters fordert die ESHG, dass der Umgang mit den Untersuchungsmaterialien und den genetischen Informationen geregelt werden muss.

Durch das spezielle Format der DTCs ist in der Regel keine Beratung gegeben. Unabhängig von der gängigen Praxis sollte auch bei Loci, die durch GWAS identifiziert wurden, eine vorherige Aufklärung der Betroffenen durch einen Arzt/Ärztin vorgeschrieben und sichergestellt werden, dass die Durchführung auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik und durch dafür qualifiziertes Personal vorgenommen wird. Soweit die Analysen einen prädiktiven Charakter haben, sollte die Einhaltung einer angemessenen Bedenkzeit verpflichtend sein.

Wichtig ist, dass sichergestellt wird, dass die Ergebnismitteilung nur durch den Arzt/Ärztin, der/die die Analyse veranlasst oder die genetische Beratung durchgeführt hat, direkt an den Betroffenen erfolgt. Ein kritischer Aspekt ist die Analyse bei nicht einwilligungsfähigen Personen (z.B. Minderjährigen), da der besondere Schutz, den nicht Einwilligungsfähige genießen, bei DTC-Gentests nicht eingehalten/kontrolliert werden kann.

Insgesamt sollte festgehalten werden, dass Gentests mit jedweder klinischen Relevanz als genetische Analysen zu medizinischen Zwecken für alle Anbieter gesetzlich verbindlich zu regeln sind. Ausnahmen zu Mindestanforderungen bezüglich Aufklärung, Einwilligung, Beratung und klaren Regelungen zum Umgang mit Untersuchungsmaterialien sollten unzulässig sein. In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die diesbezügliche Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Humangenetik:

http://gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_12_02_GfH-Stellungnahme_DTC-Gentests.pdf

(Anhang-7-DTC).

4.2.2 BERATUNGSINHALTE VOR/WÄHREND/NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

-Das Verfahren an sich sollte erläutert werden

-Es sollte dargestellt werden, worauf die Daten eigentlich beruhen (in der Regel GWAS), und dass viele der erhobenen Risikowerte sich auf die jeweiligen Populationen beziehen, die in den GWAS inkludiert wurden, diese Daten aber nicht auf Individuen ohne weiteres übertragen werden können

-Erläuterungen zu monogenen Erbgängen und multifaktoriellen Erkrankungen

-Erläuterungen der Risikowerte und Odds ratios

-Genaue Erläuterung der Aussagekraft, auch im Hinblick darauf, wieviele Loci im Genom das zu untersuchende Phänotypmerkmal beeinflussen können

-Gegenwärtig noch unvollständiger Wissensstand, sodass auch dadurch Ungenauigkeiten bei der Risikoabschätzung entstehen können. Wesentlich ist zu vermitteln, dass sich Risikoabschätzungen durch Aktualisierungen neu hinzukommender Loci, auch wieder ändern können. Hierzu gehört die Frage, ob solche Aktualisierungen überhaupt regelmäßig vorgenommen werden und wie im Falle gravierender Änderungen betroffene Personen informiert werden würden.

-Diskussion möglicher Konsequenzen und ob sich tatsächlich neue therapeutische Optionen ergeben würden

-Die Möglichkeit, dass sich Konsequenzen für weitere Familienangehörige ergeben könnten, sollte erörtert werden

-Tests, aus deren Ergebnissen lediglich life style Empfehlungen abgeleitet werden können, sind als fragwürdig einzustufen, da ein „gesunder Lebensstil“ generell jedem zu empfehlen ist

4.3 NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS; FÜR GENANALYSEN UND KOPIENZAHL-VERÄNDERUNGEN, LETZTERES INSBESONDERE FÜR NICHT-INVASIVE, PRÄNATALE VERFAHREN)

NEXT-GENERATION SEQUENCING

Im Wesentlichen sollten beim NGS die nachfolgenden drei Untersuchungstechniken unterschieden werden.

TARGETED ENRICHMENT

Beim „targeted enrichment“ werden aufgrund einer Fragestellung die betreffenden Abschnitte einer bestimmten Gengruppe aus der genomischen DNA isoliert und dann mittels NGS sequenziert. Ein Beispiel wäre in der Kardiologie die Anreicherung aller Gene, die mit Kardiomyopathien assoziiert sind, um die krankheitsverursachende Mutation, die in einem der Gene vorhanden sein könnte, nachweisen zu können.

EXOME-SEQUENCING

Das „Exome“ umfasst alle Regionen im menschlichen Genom, die Gene enthalten, also die wichtigen Abschnitte im Genom, die alle Abläufe in unseren Zellen und damit auch Organen steuern und ungefähr 1.5% des gesamten Genoms ausmachen. Bei diesem Verfahren wird das Exome in einem ersten Schritt angereichert und dann anschließend auf einer Next-Generation Sequencing Plattform sequenziert.

WHOLE GENOME SEQUENCING

Hierbei wird das gesamte Genom sequenziert.

Ein gemeinsames Charakteristikum dieser neuen Analysetypen ist, dass nicht mehr nur ein bestimmtes Gen, sondern Informationen über zahlreiche Gene oder gleich das gesamte Genom erhoben werden. Dadurch steigen die Komplexität der Analyse und die Anforderungen an die genetische Beratung erheblich. Durch Einsatz geeigneter Algorithmen lassen sich aus den Sequenzierungsdaten auch Aussagen über die Kopienzahl der jeweiligen Regionen ableiten. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen kann weit über die eigentliche, eng umschriebene Fragestellung hinausgehen und auch weitergehende Aussagen über eventuelle Erkrankungsrisiken ermöglichen, die nichts mit der ursprünglichen Fragestellung zu tun haben.

4.3.1 NOTWENDIGKEIT FÜR NEUE ODER ANDERE BERATUNGSFORMEN:

Die neuen Sequenzierungstechniken sind für prä- und postnatale Beratungssituationen, aber auch für die Analyse von somatischen Veränderungen von Relevanz.

Pränatale nicht-invasive Verfahren aus maternalem Plasma für die Analyse auf fetale Aneuploidien

Neue pränatale nicht-invasive pränatale NGS Verfahren (NIPD), wie die Diagnose einer Trisomie 21 aus mütterlichem Blut (die es erlauben, eine Häufigkeitsverteilung der DNA-Moleküle in der analysierten Probe zu bestimmen), sind bereits im Einsatz und werden auch in Österreich angeboten. Eine Erweiterung dieser Methoden auf die Diagnose einer Trisomie 13 und 18 sowie anderer genetischer Veränderungen ist nur mehr eine Frage der Zeit.

wurden bereits im Zwischenbericht erläutert. In Kürze handelt es sich um NGS-Verfahren, die es erlauben, eine Häufigkeitsverteilung der DNA-Moleküle in der analysierten Probe so zu bestimmen, dass die Diagnose fetaler autosomaler Trisomien aus dem mütterlichem Blut möglich wird. (Bitte kein Hinweis auf Zwischenbericht, sondern her sagen, was zu sagen ist!)

4.3.2 BERATUNGSINHALTE VOR / WÄHREND / NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

Momentan werden diese Analysen noch im Rahmen von wissenschaftlichen Studien durchgeführt. Aufgrund bisheriger Publikationen sind die Ergebnisse aber so vielversprechend, dass es nur eine Frage der Zeit zu sein scheint, bis diese Verfahren auch für die Routinediagnostik eingesetzt werden. Dann sollten die Beratungsinhalte folgende sein:

- Das Verfahren an sich sollte erläutert werden
- Sensitivität/Spezifität des gewählten Verfahrens und Auflösungsgrenzen
- Eventuell Notwendigkeit doch eine invasive Diagnostik (Amniozentese/CVS) durchführen zu müssen (zur Bestätigung oder weil kleinere Imbalancen nicht erkannt werden können)
- Das Auflösungsvermögen des Verfahrens, beispielsweise, dass Mikrodeletionen wahrscheinlich nicht erkannt werden können
- Wie bei allen pränatalen Fragestellungen: mögliche Konsequenzen im Falle eines auffälligen Befundes

4.4 PRÄNATALE NICHT-INVASIVE VERFAHREN AUS MATERNALEM PLASMA FÜR MUTATIONSANALYSEN

Mittels NGS können auch Sequenzinformationen erhoben werden, sodass Aussagen über Mutationen beim Feten und somit auch bei der Mutter ,sowie potentiell auch den Mutationsstatus des Vaters aus dem Blut der Schwangeren möglich sind. Vor kurzem wurde eine erste Genom-weite Karte des Mutationsstatus des Fetus aus maternaler DNA publiziert (Lo et al. [2010] Sci Transl Med 2:61ra91).

4.4.1 BERATUNGSINHALTE VOR/WÄHREND/NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

Die Erhebung eines Genom-weiten Mutationsstatus des Feten aus dem mütterlichen Blut ist für den Routineeinsatz, obwohl es schon erste Publikationen gibt, momentan noch Zukunftsmusik und wird sich auf absehbare Zeit wahrscheinlich auf Studien beschränken. Von daher ist es zurzeit noch zu früh, bereits jetzt mögliche Beratungsinhalte zu definieren.

4.5 POSTNATALE NGS UNTERSUCHUNGEN FÜR DIE DIAGNOSTIK

Die Sequenzierung eines kompletten Genoms könnte bald so preiswert werden, wie die Sequenzierung einzelner Gene mittels Sanger-Sequenzierung. Beispielsweise hat Life Technologies angekündigt, mit dem Ion Proton Sequenzierer eine Geräteplattform zur Verfügung zu stellen, die noch 2012 ein gesamtes Genom innerhalb von 2 Stunden für ca. 1.000 \$ Materialkosten sequenzieren kann (News in Nat Biotech, Feb. 2012; Vol. 30, p. 126). Weiters sind auch die Kosten für Exome-Sequenzierungen mittlerweile so günstig, dass sie von einzelnen Anbietern für deutlich weniger als 1.000 € angeboten

werden. Da das Exome alle Protein-codierenden Gene beinhaltet, spielt das Exome Sequenzieren gerade für diagnostische humangenetische Fragestellungen eine große Rolle. Auch weil bei der Exome Sequenzierung die anfallenden Datenmengen geringer und somit leichter handhabbar sind, wird es momentan von vielen als Methode der Wahl für diagnostische Applikationen angesehen. Eine dritte Option wäre die Anreicherung von Gengruppen für eine bestimmte Fragestellung. Beispiele hierfür sind Fragestellungen in der Kardio- oder Neurogenetik, wo regelmäßig ganze Gruppen von Genen zur Abklärung bestimmter Phänotypen, die klinisch nicht weiter unterschieden werden können, in Frage kommen. Diese können mittels Anreicherungstechniken aus genomischer DNA isoliert und dann mittels NGS sequenziert werden.

Alle drei Sequenzierungsstrategien haben gemeinsam, dass eine große Anzahl an Genen sequenziert wird, um in der Regel eine krankheitsverursachende Mutation zu finden. Damit liegen Sequenzinformationen von zahlreichen anderen Genen vor, die die Wahrscheinlichkeit unbeabsichtigter Nebenbefunde deutlich erhöhen können. Diese Wahrscheinlichkeit steigt natürlich, je mehr sequenziert wird und ist ungleich höher beim whole-genome Sequencing als bei der Sequenzierung von krankheitsspezifischen Gengruppen.

Auch der zunehmende Kostendruck durch die Krankenkassen und Sozialversicherungsverbände könnte dazu führen, dass die neuen Sequenzierungsverfahren zunehmend die traditionelle Sanger Sequenzierung verdrängen. In diesem Szenario würden neue/andere Beratungsformen in allen Fällen, bei denen diese molekulargenetischen Analysen durchgeführt werden, notwendig sein.

4.5.1 BERATUNGSINHALTE VOR/WÄHREND/NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

-Das jeweils gewählte Verfahren (targeted sequencing, exome sequencing, whole genome sequencing)

-Dass zahlreiche Varianten gefunden werden (z.B. beim exome sequencing 20.000 Sequenzvarianten), die nicht alle aus zeitlichen und Kostengründen kontrolliert und abgeklärt werden können

-Die größte Herausforderung der NGS-Verfahren ist es herauszufinden, welche DNA-Variante die Ursache für einen bestimmten Phänotyp darstellt

-Aufklärung darüber, dass nicht ein oder eine überschaubare Anzahl an Genen untersucht wird, sondern sehr viele

-Unterscheidung von Sequenzieren vs. Analysieren: Dass zwar viele Gene sequenziert werden, aber aufgrund der großen Anzahl untersuchter Gene schlussendlich nur ein kleiner Prozentsatz detailliert analysiert wird, also auf mögliche Mutationen hin genau abgeprüft wird. Nur über diese analysierten Gene lassen sich tatsächlich Aussagen ableiten.

-Dass NGS Daten mit der traditionellen Sanger-Sequenzierung noch einmal validiert werden müssen und sich daraus allein ergibt, dass nicht alle Varianten überprüft werden können

-Daraus folgt, dass es eine gezielte „Nicht-Untersuchung“ zahlreicher Gene gibt (in den meisten diagnostischen Fällen wird die deutliche Mehrheit der Gene nicht untersucht, da sie für die eigentliche Fragestellung irrelevant sind).

- Detaillierte Auflistung der Gene, die analysiert werden
- In welcher Form die Sequenzinformation aufbewahrt wird und inwieweit zu einem späteren Zeitpunkt noch andere Gene analysiert werden könnten
- Unter welchen Umständen/bei welchen Fragestellungen andere Gene, die mit der ursprünglichen Fragestellung nichts zu tun haben, untersucht werden könnten
- Möglichkeiten der Interpretationsprobleme durch Varianten wie CNVs, oder strukturelle Umbauten (z.B. Inversionen), deren Signifikanz häufig unklar ist
- Möglichkeit unsicherer Befunde wie beispielsweise Grauzonenmutationen

4.6 TYP 1 UNTERSUCHUNGEN NACH GTG

Bei Typ 1 Untersuchungen ist bislang keine vorausgehende humangenetische Beratung vorgeschrieben. Diese könnte aber notwendig werden, wenn NGS Verfahren zunehmend für eine molekulargenetische Analyse von Tumormaterial eingesetzt wird. Zurzeit wird diskutiert, inwieweit die hauptsächlich histopathologische Untersuchung von Tumormaterial durch eine molekulare verdrängt werden wird. Einer molekularen Klassifizierung wird eher eingeräumt, prognostische und prädiktive Biomarker zu identifizieren, was eine Voraussetzung für die vielbeschworene „Personalisierte Medizin“, z.B. bei Patienten mit malignen Erkrankungen, wäre. Aufgrund der sinkenden Sequenzierkosten können dann immer mehr potentielle Biomarker untersucht werden, wobei die zunehmenden Sequenzierinformationen dann aber auch automatisch zunehmend Rückschlüsse über den Mutationsstatus in der Keimbahn erlauben würden. In vielen Fällen wird man wahrscheinlich

Keimbahn-DNA gleich mitsequenzieren müssen, um überhaupt sicher zwischen somatischen und Keimbahnmutationen unterscheiden zu können.

4.6.1 BERATUNGSINHALTE VOR/WÄHREND/NACH DURCHFÜHRUNG DER GENETISCHEN ANALYSEN:

Die Beratungsinhalte sind prinzipiell sehr ähnlich wie oben aufgeführt für den Einsatz von NGS bei postnatalen Applikationen. Zusätzlich müsste hinzukommen:

-Unterscheidung Keimbahn- somatische Mutationen

5 BESCHREIBUNG NOTWENDIGER ÄNDERUNGEN DES IST-ZUSTANDES DER AKTUELLEN EINWILLIGUNGS- UND BERATUNGSREGELUNGEN DES GTG

Wir gehen davon aus, dass NGS-Sequenzierungen in den nächsten 5 Jahren ein integraler Teil der Routinediagnostik in der Humangenetik werden. Die Bedeutung und Relevanz der Sequenzierungsanalysen wird weit über die Humangenetik hinausgehen und für viele andere medizinische Fächer von großer Bedeutung werden. Damit ergeben sich folgende Aspekte bzgl. mögliche Änderungen der Einwilligungs- und Beratungsregelungen:

§ 69 (1) GTG: Die schriftliche Bestätigung der zu untersuchenden Person wird zurzeit nur bei genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 verlangt. Dies müsste auf Typ1 Analysen ausgeweitet werden, wenn der Analyseumfang derart ist, dass Rückschlüsse auf Mutationen in der Keimbahn möglich werden.

Die Aufklärung kann derzeit durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt durchgeführt werden. Durch die neuen Analyseverfahren steigt aber die Komplexität des Verfahrens an sich und kann nur dann korrekt vermittelt werden, wenn umfangreiche Kenntnisse über das Genom, seine hohe Variabilität und Plastizität vorhanden sind. Weiters müssen die einzelnen Untersuchungsverfahren beherrscht werden. Dabei wird es nicht ausreichen zu wissen, dass beim Exome sequencing das Exome untersucht wird. Zur Beurteilung der Datenqualität wird es essentiell sein, dass man das gewählte Anreicherungsverfahren versteht, welche Teile des „Exomes“ tatsächlich angereichert werden, man muss Begriffe wie „Coverage“ kennen, um die Datenqualität beurteilen zu können und man muss abschätzen können, welche Bereiche des Exomes unzureichend angereichert wurden und somit in

der Untersuchung nicht inkludiert sind und vieles mehr. Von daher wird sich automatisch die Frage stellen, ob ein für das Indikationsgebiet zuständiger Facharzt überhaupt das Wissen haben kann, diese komplexen Sachverhalte zu vermitteln. In diesem Bereich wechseln momentan Techniken extrem schnell und unser Wissen über das Genom, Varianten und Mutationen wächst fast exponentiell, sodass es fraglich ist, ob ein für das Indikationsgebiet zuständiger Facharzt ohne entsprechende Fortbildungen diese komplexen Bereiche noch beherrschen kann. Selbst für Personen, die ausschließlich in der Humangenetik arbeiten, ist es schwer mit den rasanten Entwicklungen mitzuhalten. Somit ergibt sich die Frage, inwieweit man die Aufklärung dieser komplexen Analysen ganz den in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Fachärzten überlässt oder inwieweit man von für Indikationsgebiete zuständigen Fachärzten den Nachweis regelmäßiger Fortbildungen verlangt.

Ein wichtiger Aspekt des § 69 (1) und (3) GTG ist, dass eine Person „über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der genetischen Analyse aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat.“ Dies ist für Whole Genome sequencing oder Exome sequencing kaum oder nicht mehr zu bewältigen. Deshalb wird es diesbezüglich essentiell werden, die Ratsuchenden genau darüber aufzuklären, welche mittels NGS sequenzierten Gene tatsächlich analysiert werden, um diesen Aspekt auf überschaubare Fragestellungen zu reduzieren. D.h. Ratsuchende müssen einmal darüber aufgeklärt werden, welche Gene sequenziert werden und über welche Gene sie hinterher ein Ergebnis erhalten werden. In der Regel sollten Ratsuchende nur über den Status von Genen informiert werden, die mit der eigentlichen Fragestellung zzu tun haben. Damit gehört zum Aufklärungsgespräch der Hinweis, dass über alle anderen Gene keine Aussagen gemacht werden können. Zum Aufklärungsgespräch müsste dann auch gehören, wo und unter welcher Verantwortlichkeit die Sequenzierdaten gelagert werden, sodass

Ratsuchende wissen, an wen sie sich wenden können, wenn sich zu einem späteren Zeitpunkt eine neue Fragestellung ergeben sollte, und wer Ansprechpartner für weiterführende Analysen ist.

§ 69 (4) GTG bestimmt, dass die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen muss. Hier muss der Begriff „aller Untersuchungsergebnisse“ definiert werden. Wie schon oben ausgeführt, wird man im Schnitt bei jeder Exome Sequenzierung ca. 20.000 Varianten finden. Bei vielen dieser Varianten sind die möglichen Konsequenzen für den Phänotyp völlig unklar und werden es wahrscheinlich auch auf Jahre hinaus bleiben. Deshalb ist die Frage, ob die Forderung nach „umfassender Erörterung aller Untersuchungsergebnisse“ aufrecht erhalten bleiben kann, da „mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen“ für die Mehrheit der Varianten nicht bekannt sind. In einer diagnostischen Situation sollte Exome Sequenzierung nur aufgrund einer wohl definierten Fragestellung durchgeführt werden. Daraus ergeben sich die Gene, die für die Fragestellung relevant sind. Die umfassende Erörterung „aller Untersuchungsergebnisse“ sollte sich auf die Gene beschränken, die aufgrund der Fragestellung detailliert analysiert werden und nur für diese sollten „mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen“ diskutiert werden.

In diesem Zusammenhang wird immer wieder die Frage diskutiert, inwieweit andere Befunde, die für den Ratsuchenden von Relevanz sein könnten, aber mit der eigentlichen Fragestellung nichts zu haben, mitgeteilt werden sollten. Dazu könnte der Überträgerstatus für autosomal rezessive Erkrankungen gehören oder vielleicht auch Mutationen in einem Tumorsuszeptibilitätsgen, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Tumors erhöhen. Hier könnte der Ratsuchende durch ein entsprechendes Vorsorgeprogramm

profitieren. Die Notwendigkeit der Mitteilung solcher Befunde wird auch in Humangenetikerkreisen kontrovers diskutiert. Ein Problem ist, dass es nicht einfach zu definieren ist, welche Befunde wirklich von Relevanz sind. Jeder Mensch ist nach heutigem Kenntnisstand Überträger für ca. 15-20 autosomal rezessive Erkrankungen. Würde man diese in die Erörterungen inkludieren, würde jeder Ratsuchende über zahlreiche, zumeist sehr seltene Erkrankungen aufgeklärt werden müssen und darüber, dass diese nur dann eine Relevanz haben, wenn der Partner/die Partnerin Anlageträger für die gleiche autosomal rezessive Erkrankung wäre und Kinderwunsch besteht. Auch wenn man definieren würde, dass jeder Ratsuchende über die Mutationen, aus denen sich therapeutische Konsequenzen ergeben, aufgeklärt werden sollte, würde sich sofort die Frage stellen, wie diese therapeutischen Konsequenzen definiert werden sollten. Beispielsweise hat ein hoher Prozentsatz der österreichischen Bevölkerung Varianten, die das Risiko für Thrombosen beeinflussen. Sollte über solche Risiken informiert werden, auch dann wenn die Wahrscheinlichkeit für eine Thrombose letztendlich auch bei Vorhandensein dieser Varianten gering bleibt? Selbst in den Fällen einer erhöhten Tumorprädisposition, bei denen man argumentieren könnte, dass der Ratsuchende durch Einschluss in ein Vorsorgeprogramm profitieren könnte, wird durch Mitteilung als Nebenbefund einer Exome Sequenzierung das Recht auf Nichtwissen übergangen und auch die vorgeschriebene Aufklärung und Bedenkzeit vor der Einleitung der Untersuchung nicht eingehalten.

Daraus ergibt sich die Frage, wie „alle Untersuchungsergebnisse“ definiert werden: Bei den NGS-Verfahren wäre eine Vorgehensweise sinnvoll, bei der festgelegt wird, welche der sequenzierten Gene einer genaueren Analyse aufgrund der Fragestellung unterzogen werden wird und nur die Ergebnisse dieser Gene sollten erörtert werden.

An § 69 (5) und (6) müssen keine Änderungen vorgenommen werden.

In Punkt 3.1 Genetechnikbuch 1. Kapitel sind die Anforderungen an Aufklärung, Veranlassung und Beratung abgehandelt, hier heißt es, dass „ein Untersuchungsauftrag nur dann angenommen werden darf, wenn er hinreichend präzise formuliert ist“. Ein Auftrag „Whole Genome sequencing“ oder „Exome sequencing“ ist aus unserer Sicht keine präzise Formulierung. Wie oben ausgeführt, müsste inkludiert werden, welche Gene, bzw. welche Regionen genau einer detaillierten Untersuchung unterzogen werden.

Da das Labor „vom Untersuchungsauftrag nicht einseitig abweichen darf“, würde dies bedeuten, dass die detaillierten Analysen auch nur mit den Genen durchgeführt werden dürfen, die vorher mit dem Ratsuchenden entsprechend abgesprochen waren. Dies inkludiert, dass die entsprechenden Gene/Regionen schriftlich fixiert werden müssen.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Passus „Ist ein zur Veranlassung einer prädiktiven genetischen Analyse berechtigter Arzt nicht in der Lage, den spezifischen inhaltlichen Anforderungen an einen Untersuchungsauftrag nachzukommen, so hat er einen dazu befähigten Fachmann beizuziehen.“ Bei der Komplexität der NGS Analysen, ergibt sich die Frage, inwieweit die Beratungen noch von Ärzten, die nicht in der Humangenetik arbeiten, geleistet werden können und ob der Nachweis entsprechender Weiterbildungen von Ärzten außerhalb der Humangenetik eingefordert werden muss.

In den Leitlinien für die genetische Beratung heißt es unter Punkt 4 „Der/Die Ratsuchende hat grundsätzlich das Recht auf Wissen in Bezug auf alle über seine/ihre Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten.“ Wie schon oben aufgeführt, muss hier der Begriff „Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten“ exakt definiert werden, speziell ob er sich auf alle

sequenzierten Gene bezieht oder nur auf die, die einer intensiven Analyse unterzogen werden.

6 AUSBILDUNGS- UND ERFAHRUNGS-ERFORDERNISSE DER BERATER UND BERATERINNEN: WELCHE AUSBILDUNG UND ERFAHRUNG IST ERFORDERLICH?

Aufgrund der Ausbildungsinhalte der ÄAO 2006 der einzelnen Sonderfächer bzw. Additivfächer und der jeweiligen Rasterzeugnisse ergibt sich folgende Situation:

Nur im Sonderfach Medizinische Genetik werden ausreichend Erfahrungen und Fertigkeiten in Genetischer Beratung in der Ausbildung (Punkt 5) gefordert:

„5 Genetische Beratung

5.1 Grundlagen der genetischen Beratung, einschließlich deren ethischen und psychologischen Aspekten, insbesondere Konzepte genetischer Beratung und Technik der Gesprächsführung, hierzu gehören Theorie/Praxisseminare

5.2 Durchführung von genetischer Beratung aus dem gesamten Gebiet genetisch bedingter sowie durch Einwirkung teratogener Noxen hervorgerufener Erkrankungen bei zumindestens 30 verschiedenen Krankheiten, jeweils unter Berücksichtigung der relevanten Differentialdiagnosen, Erhebung der Familienanamnese über drei Generationen und ausführlicher schriftlicher epikritischer Würdigung für die behandelnden Ärzte und Darstellung der Beratung für die Ratsuchenden. Die Beratungen können gegebenenfalls in Zusammenhang mit der Diagnostik und Risikoberechnung, d.h. bei den gleichen Patienten/Familien durchgeführt werden (Fallzahl 200).“

Ansonsten werden in einigen Additivfächern v.a. Kenntnisse in Humangenetik aber kaum Fertigkeiten in genetischer Beratung (z.B. Neuropädiatrie - Fertigkeiten in Neurogenetik) gefordert.

Im Diplom Genetik, das von der ÖÄK und der Akademie der Ärzte angeboten wird, werden in Frontalvorträgen in geringem Ausmaß ausschließlich v.a. Kenntnisse in der genetischen Beratung vermittelt (Schwangerschaftsberatung , Psychologische Betreuung, Führung eines Patientengesprächs , Stammbaumerstellung und der molekulargenetische Befund). Erfahrungen und Fertigkeiten können hier nicht erworben werden.

Eine fundierte Ausbildung in genetischer Beratung erfolgt also nur im Sonderfach Medizinische Genetik. Dies impliziert auch, dass komplexe genetische Beratungen ausschließlich von Fachärztinnen und Fachärzten für Medizinische Genetik durchgeführt werden sollten, da eigentlich nur von diesen die im 2. Kapitel des Gentechnikbuches in den Leitlinien für die genetische Beratung aufgeführten Erfordernisse eingehalten werden können.

Da jedoch nicht alle genetischen Beratungen von Fachärztinnen und Fachärzten für Medizinische Genetik durchgeführt werden können und es sehr wohl sinnvoll ist, wenn Beratungen vor genetischen Analysen von einem/einer für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Fach-arzt/Fachärztin (§ 65 Abs. 1 GTG) durchgeführt werden, sollten hier die Ausbildungs- und Erfahrungserfordernisse genauer definiert werden.

In Deutschland hat die GfH in Ihrer „Stellungnahme der GfH zum Entwurf einer Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung nach § 7 Abs. 3 und an die Inhalte der genetischen Beratung“, welche auf der nächsten Seite beschrieben werden, unter anderem aufgeführt:

„Wir haben Verständnis für die Problematik, die sich für die GEKO aus den Vorschriften des GenDG zur Festlegung von Anforderungen an die Qualifikation und Inhalte der genetischen Beratung ergeben. Es ist nachvollziehbar, dass deren komplexe Inhalte einerseits nicht um wesentliche Bereiche gekürzt werden können, andererseits ist jedoch gänzlich ausgeschlossen, dass der jetzt vorgesehene Umfang der Fortbildung auch nur annähernd geeignet sein kann, Kenntnisse in Umfang und Tiefe zu vermitteln, wie dies die Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Humangenetik vorsieht. Ziele der Fortbildung, wie sie der jetzt vorliegende Entwurf der Richtlinie vorsieht, könnten sein: Problemstellungen sicherer zu erkennen, übersichtliche Fragen selbst zu lösen, vor allem aber bei komplexeren Fragestellungen eigene Grenzen besser einzuschätzen und dann gegebenenfalls einen Facharzt/ eine Fachärztin für Humangenetik oder Arzt/Ärztin mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik einzubeziehen.“

In Deutschland sind folgende Qualifikationsmaßnahmen vorgesehen:

„Zum Erwerb der theoretischen Qualifikation sind in der Richtlinie folgende Qualifikationsmaßnahmen vorgesehen: ein Kurs mit 72 Fortbildungseinheiten für die fachgebundene genetische Beratung und ein Kurs mit 8 Fortbildungseinheiten zur fachgebundenen genetischen Beratung speziell im Kontext der vorgeburtlichen Risikoabklärung. In fast allen Bundesländern ist der auf Grund der Richtlinie zulässige direkte Zugang zu einer Wissenskontrolle für den theoretischen Fortbildungsteil zur fachgebundenen genetischen Beratung und zur fachgebundenen genetischen Beratung im Kontext der vorgeburtlichen Risikoabklärung eröffnet worden. In zumindest einem Bundesland (Niedersachsen) ist die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung sogar bereits in die Weiterbildungsordnung aufgenommen worden (1). In den meisten Bundesländern werden als gesonderte freiwillige Möglichkeit zur Vorbereitung auf die Wissenskontrolle 6-

stündige sogenannte „Refresherkurse“ angeboten. Das Curriculum dieser „Refresherkurse“ beinhaltet typischerweise allgemeine Themen der Humangenetik, das Gendiagnostikgesetz und relevante Richtlinien.“

Da die vorgeburtlichen Screeninguntersuchungen im GTG nicht abgebildet sind, ist somit die vorgeburtliche Risikoabklärung und die dafür vorgesehenen 8 Fortbildungseinheiten zur fachgebundenen genetischen Beratung, speziell im Kontext der vorgeburtlichen Risikoabklärung, in Österreich kein Thema.

Um Fertigkeiten und Erfahrungen für die für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Fachärztinnen/Fachärzte zu verbessern, sollten die Ausbildungs- und Erfahrungs-erfordernisse genau definiert und erweitert werden. Dazu bieten sich aus Sicht der Autoren zwei Möglichkeiten an:

Erweiterung des Diplom Genetik der ÖÄK um ein 72 Stundenmodul für die fachgebundene genetische Beratung. Dieses Modul sollte die in den Leitlinien für die genetische Beratung aufgeführten Erfordernisse in der Praxis vermitteln. Es sollte von der Bundesfachgruppe Medizinische Genetik und der ÖGH organisiert werden und an den lt. ÖGH definierten Zentren für Medizinische Genetik in Österreich absolviert werden können.

Als zweite Möglichkeit bietet sich die Absolvierung des Moduls „Genetische Beratung“ der Facharztausbildung für Medizinische Genetik an. Da ja die ÄAO und die Rasterzeugnisse zur Zeit überarbeitet werden und ein Modulsystem eingeführt werden soll, öffnen sich hier zusätzliche Möglichkeiten zur praxisorientierten Ausbildung in genetischer Beratung.(

7 INHALT VON BERATUNGSBRIEFEN

Dies ist in der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, die in der Medgen 2011:23:281–323 publiziert ist und die auf der Homepage der GfH unter

http://gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_06_24_S2_LL_Humangenetik.pdf

abrufbar ist, erläutert und definiert (siehe auch Anhang-8-S2Leitlinie). Diese S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung wurde von der ÖGH mitentwickelt und wird von dieser vollinhaltlich unterstützt. Punkt 13 des Moduls Genetische Beratung, welches sich mit dem Inhalt von Beratungsbriefen beschäftigt, lautet inklusive Kommentaren folgendermaßen und kann vollinhaltlich übernommen werden:

„13. Humangenetische Stellungnahme

K = Kommentar

% Angabe = Zustimmungsrate im Rahmen der Delphikonferenz

13.1. (100%) Integraler Bestandteil der Genetischen Beratung ist eine schriftliche humangenetische Stellungnahme.

K: Die humangenetische Stellungnahme im Sinne dieser Leitlinie ist eine gutachtliche Stellungnahme. Sie entspricht der humangenetischen Beurteilung nach dem aktuell gültigen EBM (= einheitlicher Bewertungsmaßstab = Vergütungssystem der ambulanten Versorgung in Deutschland).

13.2. (98%) Der Patient erhält eine schriftliche Darstellung der Genetischen Beratung, in der die Beratungsinhalte allgemeinverständlich aufgeführt sind.

K: Eine übersichtliche Gliederung sowie eine kurze Zusammenfassung der Stellungnahme werden empfohlen. Medizinische Fachbegriffe sollen soweit wie möglich adäquat umschrieben oder erläutert werden.

13.3. (100%) Es ist im Einvernehmen mit den Patienten schriftlich festzulegen, welche Ärzte über die stattgefundenene Beratung, die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und die Beratungsinhalte informiert werden.

K: Auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten kann von dem bei GKV-Patienten geforderten Bericht an den überweisenden Fach- und Hausarzt abgesehen werden.

13.4. (98%) Die äußere Form kann vom beratenden Arzt frei gewählt werden. Die Beurteilung muss jedoch auf den Einzelfall bezogene, wissenschaftlich begründete Schlussfolgerungen enthalten.

13.5. (98%) Von Aussagen im Beratungsgespräch abweichende oder das Beratungsgespräch ergänzende Stellungnahmen sollen in der schriftlichen Beurteilung als solche kenntlich gemacht werden [Expertenmeinung].

13.6. (98%) Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Stellungnahme folgende Inhalte umfassen:

13.6.1. (100%) – das Datum der Beratung(en) und die an der/den Beratung(en) teilnehmenden Personen;

K: Die teilnehmende(n) Person(en) sollten nur dann nicht erwähnt werden, wenn dies ausdrücklich gewünscht wird;

13.6.2. (100%) – eine Zusammenfassung des Beratungsanlasses und der Fragestellung;

13.6.3. (100%) – eine Zusammenfassung der Eigenanamnese und Vorbefunde in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit;

13.6.4. (96%) – eine Zusammenfassung der Familienanamnese über mindestens 3 Generationen in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit;

- 13.6.5. (100%) – eine Zusammenfassung der persönlich erhobenen bzw. veranlassten Befunde (z. B. körperlicher Untersuchungsbefund, Laborbefunde);
- 13.6.6. (98%) – eine der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessene Zusammenfassung der medizinisch genetischen Informationen betreffend die in Frage stehende Erkrankung, Entwicklungsstörung bzw. Veranlagung;
- 13.6.7. (100%) – eine auf die Fragestellung und das Beratungsziel bezogene, zusammenfassende Interpretation von Eigenanamnese, Familienanamnese und (Vor-) Befunden;
- 13.6.8. (96%) – eine für den Patienten möglichst verständliche Darstellung der diagnostischen Möglichkeiten und ihrer Grenzen bzw. Risiken;
- 13.6.9. (100%) – in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Interpretation der wissenschaftlichen Daten zu einem Krankheitsbild und den diagnostischen und (ggf.) präventiven und therapeutischen Möglichkeiten einschließlich der Konsequenzen solcher Maßnahmen;
- 13.6.10. (100%) – in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Aussage zu den persönlichen Erkrankungs-wahrscheinlichkeiten (und/oder Wahrscheinlichkeiten für eine Anlageträgerschaft) bzw. zu denjenigen von Nachkommen oder sonstigen Angehörigen;
- 13.6.11. (93%) – ggf. eine Feststellung darüber, ob und warum auf bestimmte Auffälligkeiten in Anamnese und Befund nicht eingegangen wird;
- 13.6.12. (93%) – ggf. eine Zusammenfassung der Beurteilung und eine kurz gefasste Stellungnahme zum weiteren Vorgehen.

K1: Bei Genetischer Beratung zu Pränataldiagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Einstellungen, Tendenzen und Bewertungen der Patientin bzw. beider Partner schriftlich festgehalten werden.

K2: Bei Genetischer Beratung zu prädiktiver Diagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Gründe für oder wider die Inanspruchnahme der

prädiktiven Diagnostik sowie ggf. die soziale Situation bzw. psychische Besonderheiten des Patienten schriftlich festgehalten werden.

K3: Zumindest bei monogenen und chromosomal bedingten Erkrankungen soll der Verweis auf konkrete Selbsthilfegruppen festgehalten werden.“

8 ZUGANG ZU MEDIZINISCHER UND NICHT-MEDIZINISCHER (PSYCHOLOGISCHER, SOZIALER) BERATUNG

Der Zugang zur medizinischen genetischen Beratung ist in Österreich durch die Zentren für Medizinische Genetik gegeben: Diese sind laut ÖGH folgendermaßen definiert:

http://www.oegh.at/images/stories/pdf/ZentrenMedizinische%20Genetik_Pr%C3%A4ambel.pdf

(Anhang-9-Zentren-MedGen)

„Die Medizinische Genetik als fachärztliche Disziplin beschäftigt sich mit den genetischen Grundlagen von Krankheit und Gesundheit beim Menschen, wobei sie in Forschung, Lehre und Patientenversorgung eine besondere Brückenfunktion zwischen molekularer Grundlagenforschung und deren Umsetzung in die klinische Praxis erfüllt. Wesentliche Aufgaben in der Medizin umfassen

- *die klinische Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten (speziell Multisystemkrankheiten, Dysmorphiesyndromen oder Entwicklungsstörungen),*
- *die gezielte genetische Laboranalyse als weiterführende Spezialdiagnostik,*
- *die prädiktive genetische Diagnostik zur Abklärung familiärer Krankheitsrisiken,*
- *die humangenetischer Beratung zu den genetischen Grundlagen von Krankheiten sowie dem Umgang mit krankheitsspezifischen Risiken, sowie*
- *die Übernahme von Aufgaben der klinischen Betreuung und interdisziplinären Koordination bei genetischen Krankheiten.*

Daraus ergeben sich im Vergleich zu anderen ärztlichen Sonderfächern einige Besonderheiten:

- *Fachärzte für Medizinische Genetik sind Spezialisten für genetische Krankheiten aus allen medizinischen Fachbereichen. Dazu benötigen sie sehr breite Kenntnisse über nahezu alle Krankheitsbilder des Menschen. Davon ungeachtet ist für eine optimale Patientenversorgung eine zusätzliche klinisch-diagnostische Spezialisierung der einzelnen Fachärzte auf bestimmte Krankheitsgruppen sinnvoll.*
- *Ein medizinisch-genetischer Versorgungsauftrag ist optimal nur durch Etablierung von Zentren zu erfüllen, in denen mehrere Fachärzte für medizinische Genetik als Team zusammenarbeiten, und in denen alle wesentlichen Methoden der spezialisierten humangenetischen Labordiagnostik zur Verfügung stehen.*
- *Die Medizinische Genetik ist ein dogmatisch interdisziplinäres ärztliches Fach, da eine optimale Diagnose und Betreuung von Patienten mit genetischen Krankheiten nur durch enge kollegiale Zusammenarbeit mit Ärzten aller anderen Fachdisziplinen möglich ist. Dies wird durch Einbindung von medizinisch-genetischen Zentren in Universitätskliniken oder große Krankenhäuser der Maximalversorgung gefördert. Um humangenetische Leistungen effizient auf höchstem Niveau anbieten zu können, ist eine regionale Versorgungsstruktur sinnvoll, wie sie in vielen Ländern (z.B. Großbritannien, Niederlande) erfolgreich etabliert wurde.*
- *Die Medizinische Genetik übernimmt zwar auch konsiliarische Aufgaben im Rahmen der stationären Versorgung von Patienten, ist aber an sich ein ausschließlich ambulantes Fach. Die übliche Aufteilung in ambulante Patientenversorgung durch niedergelassene Fachärzte einerseits, und stationäre Patientenversorgung an Krankenhäusern und Kliniken andererseits, ist für die Medizinische Genetik unpassend (in Österreich gibt es folglich auch keine niedergelassenen Vertragsärzte für Medizinische Genetik). Diese Besonderheit ist bei der Strukturierung der humangenetischen Patientenversorgung zu berücksichtigen.*

- *Angesichts der Vielzahl ungeklärter Fragen bezüglich genetischer Krankheiten ist auch für die optimale Patientenversorgung eine enge Verzahnung mit der molekularen Grundlagenforschung an den medizinischen Universitäten anzustreben. Eine systematische Erfassung von Patienten mit genetischen Krankheiten für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen dient sowohl der individuellen Diagnosefindung als auch dem besseren medizinischen Verständnis dieser Krankheiten und ist grundsätzlich zu fördern.*
- *Die Vielzahl von genetischen Spezialanalysen in allen medizinischen Fachbereichen lässt sich nur durch eine enge Zusammenarbeit und kollegiale Aufgabenteilung zwischen den medizinisch-genetischen Zentren realisieren. Zentren für Medizinische Genetik sollten folgende Minimalkriterien bzw. Aufgaben erfüllen:*
 - *Leiter/in und stellvertretende/r Leiter/in des Zentrums für Medizinische Genetik müssen Fachärztinnen/Fachärzte für Medizinische Genetik sein. Auch bei Anbindung an eine Universitätsklinik oder ein großes Krankenhaus muss die ärztliche und finanzielle Unabhängigkeit der Leitung des Zentrums sichergestellt sein.*
 - *Angesichts der noch begrenzten Zahl von Fachärztinnen/Fachärzten für Medizinische Genetik sollte in jedem Zentrum Medizinische Genetik mindestens eine Ausbildungsstelle im Sonderfach zur Verfügung stehen.*
 - *Die Zentren übernehmen (die Bundesländer übergreifend) innerhalb von Österreich einen flächendeckenden Versorgungsauftrag bezüglich medizinisch-genetischer Leistungen.*
 - *In den Zentren muss eine kompetente klinisch-genetische Diagnostik sowie humangenetische Beratung in ausreichendem Umfang angeboten werden. Dafür ist u.a. ein eigenes Beratungsstellensekretariat notwendig.*
 - *Die Durchführung medizinisch-genetischer Sprechstunden außerhalb des Zentrums bzw. in anderen Städten der Region könnte zur Verbesserung der regionalen Versorgung beitragen*

- *Das Zentrum muss alle Methoden der humangenetischen Labordiagnostik (Zytogenetik, Molekulargenetik, DNA-Array) vorhalten. Es sollte dabei in Zusammenarbeit mit den anderen Zentren wesentliche Versorgungsaufgaben innerhalb von Österreich erfüllen.*
- *Die diagnostischen Labors müssen von Fachärztinnen/Fachärzten für Medizinische Genetik oder von Fachhumangenetikern (ÖGH) geleitet werden. Entsprechende Ausbildungsstellen für Fachhumangenetiker sind einzurichten.*
- *Die Qualität der medizinisch-genetischen Versorgung muss durch ein etabliertes Qualitätsmanagement sowie Zertifizierung bzw. Akkreditierung sichergestellt werden. Alle relevanten Bereiche müssen durch das Bundesministerium für Gesundheit nach §68 GTG zugelassen sein.*
- *Die besondere Stellung eines Zentrums als ambulante Einrichtung, welche zwar an ein Klinikum oder Krankenhaus angebunden ist, jedoch unabhängig von diesem Aufgaben der Patientenversorgung erfüllt, muss in den Verträgen mit den Sozialversicherungsträgern berücksichtigt werden“*

Es gibt in Österreich solche Zentren in Wien, Linz, Salzburg, Graz und Innsbruck, was im Vergleich zu anderen Ländern, wo die humangenetische Versorgung durch mehrere Zentren (z.B. Holland mit 8 Zentren) erfolgt, ausreichend ist.

Der Zugang zur nichtmedizinischen (psychologischen, sozialen) Beratung ist in Österreich im GTG geregelt:

§ 69 (4) GTG lautet:

„Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen. Dabei ist bei entsprechender Disposition

für eine erbliche Erkrankung mit gravierenden physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen auch auf die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen nichtmedizinischen Beratung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten oder durch einen Sozialarbeiter schriftlich hinzuweisen. Zusätzlich kann auf andere Beratungseinrichtungen und Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.“

Im 2. Kapitel des Gentechnikbuches gibt es darüber folgende Ausführungen:

„6. Für die ergänzende psychotherapeutische Beratung sind nach dem Psychotherapiegesetz zugelassene PsychotherapeutInnen mit einer entsprechenden zusätzlichen Qualifikation auf dem Gebiet der Humangenetik heranzuziehen. Dabei ist eine einschlägige Tätigkeit sowie die regelmäßige Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen, welche auch den Nachweis der Fortbildung auf dem Gebiet der Humangenetik einschließt, erforderlich. Es sind in Übereinstimmung mit § 14 Abs. 5 Psychotherapiegesetz jene Personen heranzuziehen, die die von den einschlägigen Berufsvertretungen festgelegten Ausbildungskriterien erfüllen.

Anlage: Beispielliste gemäß Abs. 3

Beispielliste für humangenetische Fragestellungen, bei denen eine psychotherapeutische Beratung im Zusammenhang mit prädiktiver Gendiagnostik im Allgemeinen anzuraten wäre.

- 1. Chorea Huntington, bei präsymptomatischen Personen und symptomatischen Patienten in der frühen Manifestationsphase*
- 2. Neurodegenerative Erkrankungen bei präsymptomatischen Personen und symptomatischen Patienten in der frühen Manifestationsphase aus dem Bereich der spinocerebellären Ataxien*

3. *Retinopathia pigmentosa-Formen mit drohendem Verlust des Sehvermögens*
4. *Familiäre Krebserkrankungen (wie familiäres Mamma-, Ovarial- sowie Colon-Karzinom), bei welchen im Rahmen einer humangenetischen Beratung vor bzw. nach prädiktiver Gendiagnostik eine Krisenintervention notwendig erscheint.“*

Die S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung äußert sich dazu wie folgt (siehe Anhang-8-S2Leitlinie):

8.3.1. (100%) Gegebenenfalls soll auf psychosoziale Unterstützungsangebote durch andere Einrichtungen hingewiesen werden

8.3.2. (98%) Gegebenenfalls soll auf für die Fragestellung relevante Selbsthilfeorganisationen hingewiesen werden, und - sofern möglich und vom Patienten gewünscht - sollen Kontakte vermittelt werden.

Durch die genetische Beratung in Zentren ist auch der Zugang zur nichtmedizinischen (psychologischen, sozialen) Beratung in Österreich gut möglich, da diese Zentren über die entsprechenden Ressourcen und Netzwerke verfügen. Für viele seltene Erkrankungen gibt es in Österreich keine Selbsthilfegruppen. In diesen Fällen wird auf Selbsthilfegruppen in Deutschland verwiesen.

9 KONKRETE LÖSUNGSVORSCHLÄGE ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG DER BERATUNG, DIE ALS GRUNDLAGE FÜR DIE NEUREGELUNG DER EINSCHLÄGIGEN BESTIMMUNGEN DES GTG DIENEN KÖNNEN

Aus den oben aufgeführten neuen technischen Möglichkeiten ergeben sich Konsequenzen für die Durchführung der Beratung. Dies bezieht sich zum einen darauf, *wie* die Beratung durchgeführt werden sollte und auch auf die Frage, *wer* Beratungen, insbesondere solche mit komplexem Hintergrund, durchführen sollte.

9.1 LÖSUNGSVORSCHLÄGE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG DER BERATUNG

Bei Lösungsvorschlägen für die Durchführung der Beratung haben wir uns in erster Linie auf die derzeitigen LEITLINIEN FÜR DIE GENETISCHE BERATUNG aus dem GENTECHNIKBUCH: 2. KAPITEL gestützt.

„Die Beratung aus Anlass einer Genanalyse soll Ratsuchenden helfen, auf der Basis der erforderlichen Informationen zu autonomen und möglichst auch langfristig akzeptierbaren Entscheidungen zu gelangen. Diese Beratung darf nicht direktiv durchgeführt werden.“

„Die Beratung vor Durchführung einer Genanalyse umfasst die Klärung der persönlichen Fragestellung und des Beratungszieles.“

Kommentar: Diese Aussagen bleiben nach wie uneingeschränkt richtig und stellen eine wichtige Vorgabe für das Beratungsgespräch dar.

„Spezielle genetische Risiken sind dabei besonders zu berücksichtigen. Insbesondere hat eine ausführliche Beratung über das Wesen, die Tragweite, die Aussagekraft und mögliche Fehlerquellen einer geplanten Untersuchung

(Gen-Analyse) und über deren mögliche Bedeutung für Lebens- und Familienplanung zu erfolgen.“

Kommentar: Dieser Passus trifft nach wie vor für traditionelle Untersuchungen, also der Analyse eines einzelnen oder weniger Gene, zu. Änderungen gibt es aber bei den neuen Techniken:

a) mögliche Fehlerquellen: Die Sanger Sequenzierung stellt bezüglich der Sequenzierungsqualität nach wie so etwas wie einen Goldstandard dar. Bei NGS ist die Fehlerrate höher und wird in der Literatur mit Qualitätswerten wie „Q20“ (bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer falsch gelesenen Base 1 in 100 ist, oder dass die Sequenzgenauigkeit bei 99% liegt) oder „Q30“ (Wahrscheinlichkeit einer falschen Base: 1:1000; Sequenzgenauigkeit: 99,9%) angegeben. Beispielsweise wird die Genauigkeit beim „Ion Torrent“ der Firma Life Technologies mit Q20, die des HiSeq 1000 oder 2000 von Illumina mit Q30 angegeben. Diese Angaben müssen aber vom jeweiligen Anwender überprüft werden und können je nach verwendetem Sequenzierungskit variieren. Es besteht ein Konsens, dass Sequenzierfehler beim NGS häufiger auftreten als bei der Sanger Sequenzierung. Auf diesen Sachverhalt müssen Ratsuchende hingewiesen werden, weil dadurch die Notwendigkeit besteht, NGS-Resultate mit einem zweiten Verfahren, in der Regel Sanger Sequenzierung, zu verifizieren. Erst durch eine solche Verifizierung wird es möglich, zwischen einem Sequenzierungsartefakt und einer tatsächlichen Mutation zu unterscheiden. Die Vermittlung dieser Fehlerquellen ist essentiell, weil beispielsweise bei einer Exome Sequenzierung im Schnitt 20.000 Varianten gefunden werden. Deshalb sollte Ratsuchenden vermittelt werden, dass allein aus Kosten- und Zeitgründen nicht alle diese Varianten mit einem anderen Verfahren validiert werden können. Somit werden mit Exome- und Whole Genome sequencing zwar alle proteinkodierenden Gene sequenziert, eine detaillierte Analyse, die Ergebnisse von einer Qualität liefert, die einem

Ratsuchenden vermittelt werden kann, wird aber nur für eine kleine Minderheit der Gene erstellt. Deshalb muss in einem Beratungsgespräch bei NGS-Techniken der Unterschied zwischen „Sequenzieren“ und „detaillierter Analyse“ erläutert und dargelegt werden, dass aufgrund der erhöhten Fehlerrate beim NGS nicht Informationen für alle Gene aufliegen. Weil die Qualität der Untersuchung mit dem zunehmenden Umfang eine immer größere Rolle spielt, sollten im diagnostischen Bereich die Analysen nur von zertifizierten und akkreditierten Laboren durchgeführt werden dürfen. Im Beratungsgespräch sollte darauf hingewiesen werden, wo die Analysen tatsächlich durchgeführt werden (eigenes Labor oder Versand in ein Fremdlabor) und ob es sich dabei um eine zertifizierte/akkreditierte Einrichtung handelt.

b) Aussagekraft: Aus dem Vorgesagten folgt, dass sich die Aussagekraft der Analyse nicht auf alle sequenzierte Abschnitte des Genoms beziehen kann, sondern dass diese nur für die Gene gegeben sind, die aufgrund einer definierten Fragestellung analysiert werden.

c) Wesen und Tragweite einer geplanten Untersuchung: Für diagnostische Applikationen kann das Wesen und die Tragweite der geplanten NGS Untersuchung realistischer Weise nur noch dann vermittelt werden, wenn es aufgrund einer wohldefinierten Fragestellung mit einer umschriebenen Anzahl an Genen, die analysiert werden soll, durchgeführt wird. Dies bedeutet, dass Exome- oder Whole-genome Sequencing in der Diagnostik nicht durchgeführt werden, um Informationen über das gesamte Genom oder aller Proteinkodierenden Gene zu erheben. Vielmehr ist die Motivation NGS in der Diagnostik durchzuführen Kosten (weil die Verfahren gerade bei größeren Genen deutlich billiger sind) und Zeit (weil mit einer Analyse Informationen zu allen in Frage kommenden Genen gewonnen werden können; bei der traditionellen Sanger Sequenzierung werden statt dessen Gene sequentiell

nacheinander abgearbeitet, bis die Mutation gefunden wird, was Monate, teilweise auch Jahre dauern kann) zu sparen. Vorteile für den Ratsuchenden sind die Kostenersparnis, insbesondere wenn ein Selbstbehalt eingefordert wird, und die verringerte Wartezeit, bis eine mögliche Ursache für ein Phänotypmerkmal gefunden wurde. Somit ist es wesentlich, im Beratungsgespräch exakt zu vermitteln, welche Gene aufgrund der Fragestellung mit den hinreichenden Qualitätsanforderungen detailliert analysiert werden. Diese Gene sollten schriftlich fixiert werden. Wenn diese Informationen vermittelt und die genannten Vorgaben eingehalten werden, würde der Beratungsumfang bezüglich Wesen und Tragweite der Untersuchung wieder dem der traditionellen Sequenzierungsverfahren ähnlich sein.

„Die Beratung nach Durchführung einer Genanalyse muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen und darf nicht direktiv erfolgen.“

Kommentar: Diese Aussagen bleibt nach wie vor uneingeschränkt richtig, wobei zum Begriff „aller Untersuchungsergebnisse“ bereits oben und noch einmal im nächsten Abschnitt Stellung bezogen wird. Da der Umfang des Beratungsgesprächs erheblich ist, sollte zu jedem Gespräch auch detailliert der Inhalt des Gesprächs und auch die Zeitdauer dokumentiert werden.

„Der/Die Ratsuchende hat grundsätzlich das Recht auf Wissen in Bezug auf alle über seine/ihre Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten. Der/Die Ratsuchende ist aber darauf hinzuweisen, dass er/sie auch das Recht hat, alle oder einzelne Ergebnisse nicht zu erfahren. Diesem Wunsch ist zu entsprechen, wenn der/die Ratsuchende seinen/ihren Wunsch auf Nichtwissen ausdrücklich und dokumentiert geäußert hat.“

Kommentar: Gravierende Änderungen ergeben sich durch den Passus „Der/Die Ratsuchende hat grundsätzlich das Recht auf Wissen in Bezug auf alle über seine/ihre Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten.“ Dieser Passus muss auf die Gene/Abschnitte des Genoms, die wirklich einer detaillierten Analyse unterzogen wurden, eingeschränkt werden. Das Beratungsgespräch sollte aber ausreichende Hinweise enthalten, die auch im Beratungsbrief schriftlich fixiert werden sollten, wie lange die gesamten Sequenzierinformationen aufgehoben werden und eine Person sollte benannt werden, die für die Aufbewahrung der Sequenzinformation verantwortlich ist, um sicherzustellen, dass einer/einem Ratsuchenden bekannt ist, wohin/wohin er/sie sich wenden kann, wenn es Gründe gäbe, zu einem späteren Zeitpunkt weitere Informationen aus den aufliegenden Sequenzierdaten zu extrahieren. Dies beinhaltet, dass dem/der Ratsuchenden nicht das Recht auf Wissen in Bezug auf alle über seine/ihre Ergebnisse aus der Genanalyse stammenden Daten abgesprochen wird, dass aber detaillierte Analysen, die eine Voraussetzung für eine sinnvolle und verantwortungsvolle Weitergabe von Daten sind, nur dann durchgeführt werden, wenn ein gegebener Anlass besteht.

Das Beratungsgespräch sollte auch beinhalten, welche Mutationen/Varianten mitgeteilt werden, die nicht zur eigentlichen Fragestellung gehören, die aber Hinweise für Erkrankungssuszeptibilität enthalten, unabhängig davon, ob diese behandelbar sind oder nicht, oder die Überträgerschaft für autosomal-rezessive Erkrankungen. Wie schon oben ausgeführt, wäre die Mitteilung aller solchen Befunde nicht sinnvoll und alle Optionen wären in einem Beratungsgespräch auch kaum zu vermitteln. Diesbezüglich wären Vorgaben vom Gesetzgeber notwendig. Weiters sollte ein Beratungsgespräch auch beinhalten, ob eine Patientin/ein Patient die Sequenzinformation von bestimmten Genen auf Verlangen einfordern kann und inwieweit Eltern die

Sequenzinformation von bestimmten Genen Ihrer Kinder einfordern können. Auch diesbezüglich wären gesetzliche Regelungen zu schaffen.

„Die Inhalte des/der Beratungsgespräches(e) und seine/r Ergebnisse sind in schriftlicher Form in einem für den/die Ratsuchenden/e verständlichen Brief zusammenzufassen, den der/die Ratsuchende und mit dessen/deren Einverständnis auch der/die veranlassende Arzt/Ärztin erhält.“

Kommentar: Diese Aussagen bleiben nach wie uneingeschränkt richtig.

9.2 PERSONENKREIS, DER DIE BERATUNG DURCHFÜHREN SOLLTE

„Die Beratung bei Genanalysen am Menschen obliegt ausschließlich einem/einer in Humangenetik ausgebildeten Facharzt/Fachärztin oder einem/einer für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Facharzt/Fachärztin (§ 65 Abs. 1 GTG).

Dabei darf der/die in Humangenetik ausgebildete Facharzt/Fachärztin die Beratung bei allgemeinen und/oder speziellen humangenetischen Erkrankungen und der/die für das betreffende Indikationsgebiet zuständige Facharzt/Fachärztin die Beratung bei Erkrankungen, die in das spezielle Indikationsgebiet fallen, durchführen.“

„Der Nachweis einer entsprechenden Qualifikation auf dem jeweiligen Gebiet der Humangenetik (Humangenetiker/in bzw. Facharzt/Fachärztin für das betreffende Indikationsgebiet mit zu definierender Qualifikation auf dem Gebiet der Humangenetik) sowie der regelmäßigen Teilnahme an einschlägigen Fortbildungsveranstaltungen, welche auch den Nachweis von Fähigkeiten in der nicht direktiven Beratung einschließt, ist erforderlich.“

Kommentar: Wie schon oben erwähnt, ist es fraglich, inwieweit ein/eine für das betreffende Indikationsgebiet zuständiger Facharzt/Fachärztin diese komplexen und sich schnell entwickelnden Bereiche der Humangenetik überblicken kann. Ein ausführliches Beratungsgespräch, das die oben genannten Aspekte berücksichtigt, wird mindestens eine Stunde, in vielen Fällen deutlich mehr benötigen. Schon allein deshalb ergibt sich die Frage, ob ein/eine für das betreffende Indikationsgebiet zuständige/r Facharzt/Fachärztin überhaupt die zeitlichen Ressourcen haben wird, ein entsprechendes Beratungsgespräch durchzuführen. Deshalb betonen wir hier noch einmal die Wichtigkeit sowohl Beratungsinhalt als auch Zeitdauer des Gespräches zu dokumentieren. Da das Gebiet immer umfangreicher wird, müssen Fortbildungsinhalte, insbesondere bezogen auf die neuen Untersuchungsformate, definiert werden.

10 DARLEGUNG NOTWENDIGER ÄNDERUNGS-ERFORDERNISSE IM VERGLEICH MIT DER AKTUELLEN RECHTSLAGE (GTG)

10.1 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 65:

§ 65 samt Überschrift lautet:

„Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken“

§ 65. (1) Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken dürfen nur nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden. Sie werden in vier Typen unterschieden:

- 1. Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten*
- 2. Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht*
- 3. Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind*

4. Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind.

(2) Verwandtenuntersuchungen (§ 70) können Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 sein.

Auf Grund der neuen oben angeführten Verfahren ist eine Änderung der Typisierung bzw. eine Erweiterung des § 65 GTG erforderlich. Es muss zwischen „einfachen“ und komplexen genetischen Analysen unterschieden werden. Eine mögliche Anpassung könnte z.B. durch die Erweiterung des § 65 durch einen Punkt 3 erfolgen, welcher z.B. lauten könnte:

Komplexe genetische Analysen wie z.B. Array-CGH, GWAS (Genomweite Assoziationsstudien) und NGS (Next-Generation-Sequencing) welche zusätzliche, über die eigentliche Fragestellung hinausgehende Informationen über den genetischen Status der Untersuchten liefern, bedürfen einer speziellen Aufklärung in der genetischen Beratung und einer speziellen Einverständniserklärung. Diese Analysen können vom Typ 1, 2, 3, oder 4 sein.

Diese spezielle Aufklärung in der genetischen Beratung und der speziellen Einverständniserklärung sollten gemäß den o.a. Ausführungen in einem eigenen neuen Kapitel des Gentechnikbuches erläutert werden.

10.2 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 68:

§ 68 samt Überschrift lautet:

„Durchführung von genetischen Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken - Behördliches Verfahren

. (1) Die Durchführung von genetischen Analysen im Sinne des § 65 Abs. 1 Z 3 und 4 darf nur in hierfür zugelassenen Einrichtungen und nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes erfolgen.

(2) Die Zulassung ist vom Leiter der Einrichtung, in der die Durchführung von derartigen genetischen Analysen beabsichtigt ist, beim Bundesminister für Gesundheit und Frauen zu beantragen.

(3) Die Zulassung ist vom Bundesminister für Gesundheit und Frauen nach Anhörung des zuständigen wissenschaftlichen Ausschusses - erforderlichenfalls unter Festlegung geeigneter Auflagen und Bedingungen - zu erteilen, wenn auf Grund der personellen und sachlichen Ausstattung eine dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Durchführung der genetischen Analysen und der Schutz der dabei anfallenden genetischen Daten gemäß § 71 sichergestellt ist.

(4) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat die Zulassung, wenn die Voraussetzungen für ihre Erteilung nicht mehr gegeben sind, zu widerrufen oder bei Vorliegen schwerer Mängel sonst geeignete Auflagen, verbunden mit der Anordnung aufzuerlegen, bis zur Erfüllung dieser Auflagen keine genetischen Analysen gemäß § 65 Abs. 1 Z 3 oder 4 mehr durchzuführen.“

Hintergrund:

a) Die Praxis hat gezeigt, dass auch praktische Ärztinnen und Ärzte mit Situationen konfrontiert sind, in denen die Veranlassung einer genetischen Analyse sinnvoll ist.

b) Auch bei Typ 1 Untersuchungen können Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen mit erheblicher Auswirkung auf die Untersuchten gezogen werden.

c)) In der Praxis ist es so, dass eine Typ 2 Untersuchung oft eine Typ 3 Untersuchung nach sich zieht (z.B. Faktor V Leiden) , und Labore, die Typ 2 Untersuchungen anbieten, wenn sie über eine entsprechende Zulassung verfügen, dann auch diese Untersuchungen durchführen.

Punkt 1 könnte daher folgendermaßen lauten:

(1) Die Durchführung von genetischen Analysen im Sinne des **§ 65 Abs. 1 Z 1 bis 4** darf nur in hierfür zugelassenen Einrichtungen und nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden **Arztes** erfolgen.

D.h. dass die Zulassung auf Typ 1 und 2 ausgeweitet werden sollte und durch Änderung auf diagnosestellenden Arzt, auch der praktische Arzt eine genetische Analyse veranlassen kann.

Punkt 4 sollte demensprechend folgendermaßen abgeändert werden:

(4) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat die Zulassung, wenn die Voraussetzungen für ihre Erteilung nicht mehr gegeben sind, zu widerrufen

oder bei Vorliegen schwerer Mängel sonst geeignete Auflagen, verbunden mit der Anordnung aufzuerlegen, bis zur Erfüllung dieser Auflagen keine genetischen Analysen gemäß § 65 Abs. 1 **Z 1 bis 4** mehr durchzuführen.“

D.h., dass wie in Punkt 1, eine Ausweitung auf Typ 1 und 2 vorgenommen werden sollte.

10.3 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 68 a:

§ 68a samt Überschrift lautet:

„Leiter der Einrichtung und Laborleiter

§ 68a. (1) Der Leiter der Einrichtung hat für jede Einrichtung zur Durchführung von genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 einen Laborleiter zu bestellen. Dieser kann mit dem Leiter der Einrichtung ident sein. Der Leiter der Einrichtung hat der Behörde den Laborleiter unter Anschluss der für die bestellte Person erforderlichen Nachweise (Abs. 2) schriftlich bekannt zu geben.

(2) Der Laborleiter muss

1. ein Facharzt für Humangenetik/medizinische Genetik oder für medizinisch-chemische Labordiagnostik sein, oder

2. über einen Universitätsabschluss aus einem naturwissenschaftlichen Fach, das eine Ausbildung in Molekulargenetik oder Molekularbiologie einschließt, und über eine mindestens zweijährige Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen verfügen, oder

3. über eine Facharztausbildung, die eine Ausbildung aus Humangenetik/Medizinischer Genetik einschließt, und eine mindestens zweijährige Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen verfügen, oder

4. sofern er sich auf genetische Analysen im Rahmen eines medizinischen Sonderfaches beschränkt, über die für dieses Sonderfach erforderliche Facharztausbildung und eine mindestens zweijährige Erfahrung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Untersuchung am Menschen verfügen.

(3) Dem Laborleiter obliegt die laufende Unterweisung der Mitarbeiter und die Leitung und Beaufsichtigung der Durchführung der genetischen Analysen. Er hat dabei die für das Labor geeigneten Datenschutz- und Qualitätssicherungsmaßnahmen, insbesondere die Teilnahme an Ringversuchen, zu treffen und für deren Einhaltung zu sorgen. Er hat sich hierzu, wenn zum Zeitpunkt der Zulassung der Einrichtung (§ 68 Abs. 3) keine Ringversuche angeboten wurden, regelmäßig in höchstens sechsmonatigen Abständen bei der Behörde zu erkundigen, ob bereits geeignete Ringversuche angeboten werden.

(4) Scheidet der Laborleiter aus dieser Funktion aus oder wird seine Bestellung vom Leiter der Einrichtung widerrufen, so ist unverzüglich ein neuer Laborleiter zu bestellen.

(5) Der Leiter der Einrichtung hat der Behörde das Ausscheiden und jeden Wechsel des Laborleiters unverzüglich unter Anschluss der für die vom Leiter der Einrichtung bestellte Ersatzperson erforderlichen Nachweise (Abs. 2) schriftlich bekannt zu geben.

(6) Durch die Bestellung eines Laborleiters wird die Verantwortung des Leiters der Einrichtung für die Einhaltung der Bestimmungen dieses Bundesgesetzes und der darauf beruhenden Verwaltungsakte nicht berührt.“

10.3 Änderungserfordernisse bei § 68a Abs. 1 GTG:

Der Leiter der Einrichtung hat für jede Einrichtung zur Durchführung von genetischen Analysen des **Typs 1, 2, 3 oder 4** einen Laborleiter zu bestellen.

D.h. dass die Analysen um Typ 1 zu ergänzen sind.

Anmerkung:

a) Generell sollte überlegt werden, bei den in Punkt 2 angeführten Naturwissenschaftlern eine abgeschlossene Ausbildung zum Fachhumangenetiker, wie sie in z.B. in Österreich, Deutschland und der Schweiz angeboten wird, zu verlangen. Diese Ausbildung entspricht in ihrem Umfang einer Facharztausbildung für Medizinische Genetik, ausgenommen die auf Ärzte eingeschränkten Tätigkeiten, wie z.B. die genetische Beratung.

b) Die Qualifikationserfordernisse in genetischer Diagnostik für Ärzte anderer Fachrichtungen als den Fachärzten für Medizinische Genetik sollten in den Rasterzeugnissen abgebildet werden, was zur Zeit nicht oder nur in eingeschränktem Umfang der Fall ist. Dies wäre im Rahmen der zur Zeit stattfindenden Überarbeitung der ÄAO möglich.

10.4 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 69:

§ 69 samt Überschrift lautet:

Einwilligung und Beratung

§ 69. (1) Eine genetische Analyse des Typs 2, 3 oder 4 einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung, darf nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, dass sie zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen.

(2) Die Bestätigung gemäß Abs. 1 erteilt

1. für eine mündige minderjährige Person diese selbst nach Maßgabe des § 146c ABGB,

2. für eine unmündige Person ein Erziehungsberechtigter und

3. für eine Person, der ein Sachwalter bestellt ist, dessen Wirkungsbereich die Zustimmung zur genetischen Analyse umfasst, der Sachwalter.

(3) Vor Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs. 1 hat eine ausführliche Beratung der zu untersuchenden Person sowie des allenfalls

gemäß Abs. 2_ vertretungsbefugten Erziehungsberechtigten oder Sachwalters über das Wesen, die Tragweite und die Aussagekraft der Analyse durch den diese genetische Analyse veranlassenden in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt bzw. den für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt stattzufinden.

(4) Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen. Dabei ist bei entsprechender Disposition für eine erbliche Erkrankung mit gravierenden physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen auch auf die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen nichtmedizinischen Beratung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten oder durch einen Sozialarbeiter schriftlich hinzuweisen. Zusätzlich kann auf andere Beratungseinrichtungen und Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.

(5) Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 dürfen nicht direktiv erfolgen. Der Ratsuchende ist bereits bei Beginn der Beratungsgespräche darauf hinzuweisen, dass er - auch nach erfolgter Einwilligung zur genetischen Analyse oder nach erfolgter Beratung - jederzeit mitteilen kann, dass er das Ergebnis der Analyse und der daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte.

(6) Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgesprächs in allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind.“

10.4 Änderungserfordernisse bei „ 69:

(1) Eine genetische Analyse des **Typs 1 - wenn sie Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen zu lässt**, weiters des Typs 2, 3 oder 4, einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung, darf nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden. Diese Person muss zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt **mit entsprechender Ausbildung, über die auf Grund der medizinischen Indikation im Rahmen der genetischen Analyse behandelten und im Befundergebnis aufgeführten Fragestellung und über das Wesen, die Tragweite und Aussagekraft der genetischen Analyse aufgeklärt werden** und hat aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zuzustimmen. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen.

D.h., dass es sinnvoll wäre, dass

a) Punkt 1 um Analysen des Typs 1 - wenn sie Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen zu lässt - erweitert wird

b) dass bei den für das Indikationsgebiet zuständigen Fachärzten eine wie oben unter....angeführt entsprechende Qualifikation verlangt wird:

- 1) Diese könnte in einer Erweiterung des Diploms Genetik der ÖÄK um ein 72 Stundenmodul für die fachgebundene genetische Beratung bestehen. Dieses Modul sollte die in den Leitlinien für die genetische Beratung aufgeführten Erfordernisse in der Praxis vermitteln. Es könnte von der Bundesfachgruppe Medizinische Genetik und der ÖGH

organisiert werden und an den lt. ÖGH definierten Zentren für Medizinische Genetik in Österreich absolviert werden können.

- 2) Als zweite Möglichkeit bietet sich die Absolvierung des Moduls „Genetische Beratung“ der Facharztausbildung für Medizinische Genetik an. Da ja die ÄAO und die Rasterzeugnisse zur Zeit überarbeitet werden und ein Modulsystem eingeführt werden soll, öffnen sich hier zusätzliche Möglichkeiten zur praxisorientierten Ausbildung in genetischer Beratung.

c) dass durch die Formulierung

„über die auf Grund der medizinischen Indikation im Rahmen der genetischen Analyse behandelten und im Befundergebnis aufgeführten Fragestellung und über das Wesen, die Tragweite und Aussagekraft der genetischen Analyse aufgeklärt werden“

die weiter oben angeführten Beratungserfordernisse auf Grund der neuen Untersuchungsmethoden im Gesetz angeführt sind. Detailliert sollte dies in einem eigenen Kapitel des Gentechnikbuches behandelt werden.

Punkt 3 und Punkt 4 sollten, wie schon angeführt, überarbeitet werden, wobei in Punkt 3 die Ergänzung auf **„Facharzt mit entsprechender Ausbildung, über die auf Grund der medizinischen Indikation im Rahmen der genetischen Analyse behandelten und im Befundergebnis aufgeführten Fragestellung und über das Wesen, die Tragweite und Aussagekraft der genetischen Analyse aufgeklärt werden.....“** sinnvoll erscheint.

In Punkt 4 ist der Satz „Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs.1 muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller

Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen.“ zu hinterfragen.

Ein möglicher Änderungsvorschlag wäre:

„Die Beratung nach Durchführung einer genetischen Analyse gemäß Abs. 1 muss die sachbezogene umfassende Erörterung aller für die auf Grund der medizinischen Indikation erhobenen Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen.“

Die weiter oben angeführte Problematik der durch die neuen Analysen entstehende Datenflut sollte ebenfalls in einem Kapitel des Genetechnikbuches ausführlich erläutert werden.

10.5 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 70:

§ 70 GTG lautet:

„Einbeziehung von Verwandten“

§ 70. Der die genetische Analyse veranlassende Arzt hat,

- 1. wenn zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder*
- 2. wenn anzunehmen ist, dass eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht, der untersuchten Person zu*

empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten.

Nach diesen Bestimmungen wird der untersuchten Person empfohlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten, wenn (1) zur Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erforderlich ist, oder (2) wenn anzunehmen ist, dass eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person besteht. Hierbei ist der Begriff der „ernsten Gefahr einer Erkrankung“ nicht definiert und bietet sehr viel Interpretationsspielraum. Weiters werden Fälle, wo bei familiären genetischen Erkrankungen die Möglichkeit einer Prophylaxe besteht, nicht explizit erwähnt. Auch hier sollten, in Anlehnung an andere europäische Richtlinien, entsprechende Ergänzungen im GTG vorgenommen werden.

Die Richtlinie der deutschen Gentechnikkommission (GEKO) lautet (siehe Anhang_1_RL_GenetischeBeratung):

„Zur genetischen Beratung nach erfolgter genetischer Untersuchung gehört die Interpretation der Untersuchungsergebnisse für die Patientin oder den Patienten und die Erläuterung der Konsequenz, die diese Untersuchung für genetische Verwandte der ratsuchenden Person haben.“

„Ergeben sich aus dem Befund bzw. aus dem Beratungsgespräch Hinweise, dass genetische Verwandte der betroffenen Person Trägerinnen oder Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaft sein können, sollten die genetische Verwandten durch die ratsuchende Person auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden; im Fall einer vermeidbaren oder

behandelbaren Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung ist der betroffenen Person zu empfehlen, den Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen.“

Es sollte überlegt werden, ob es sinnvoll ist, in § 70(2) GTG die Definitionen exakter zu formulieren (was ist die „ernste Gefahr einer Erkrankung“, Einbeziehung von Erkrankungen, wo es eine Prophylaxe gibt) und die Notwendigkeit einer genetischen Beratung bei Verwandten implizierender darzustellen. Eine einheitliche Vorgehensweise wird sich nicht festlegen lassen, da es insbesondere, im Hinblick auf die ärztliche Schweigepflicht nicht möglich ist, aktiv auf Verwandte zuzugehen und sich auch ethische Bedenken ergeben. Dieser Punkt sollte noch ausführlich diskutiert werden. Ein ausformulierter Änderungsvorschlag wird daher nicht vorgelegt.

10.6 ÄNDERUNGSERFORDERNISSE BEI § 71 a:

§ 71a samt Überschrift lautet:

„Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

§ 71 a (1) Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 1 dürfen in jedem Fall, Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2 und 3 nur sofern der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat, in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Auf die Möglichkeit des Widerspruches ist in der Beratung gem. § 69 Abs. 3 hinzuweisen.

(2) Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 4, ebenso wie Ergebnisse des Typs 2 oder 3, wenn die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten wegen Widerspruches des Patienten nicht zulässig ist, dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden; sie sind von

anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.“

Die Erfahrung hat gezeigt, dass die genetische Absicherung einer klinischen Diagnose heutzutage „State of the art“ ist. V.a. Vor allem in Krankenanstalten gibt es eine große Verunsicherung, wie § 71a zu handhaben ist. Die Aufklärung der Patienten über die Möglichkeit, der Dokumentation von genetischen Ergebnissen des Typs 2 und 3 zu widersprechen wird vor allem im klinischen Bereich nur eingeschränkt durchgeführt. Zusätzlich ist die Administration oft nicht durchführbar, da durch die meist große Anzahl der involvierten Ärztinnen und Ärzten der Informationsfluss beeinträchtigt ist, und genetische Ergebnisse vom Typ 2 und Typ 3 oft in die Arztbriefe hinein diktiert werden. Da die Sicherung einer klinischen Diagnose mittels genetischer Methoden in den meisten Fällen für den Patienten positive Konsequenzen im Hinblick auf Therapie, Vorsorge etc. hat sollte folgende Änderung ins Auge gefasst werden:

§ 71 a (1) Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 1 dürfen in jedem Fall in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2 und 3 sollten folgendermaßen dokumentiert werden: „die klinische Diagnose wurde mittels genetischer Methoden bestätigt (siehe Befund Untersuchungsstelle XY vom). Der genetische Befund sollte im Falle der elektronischen Archivierung als solcher gekennzeichnet sein und nur einem eingeschränkten Personenkreis zugänglich sein.

(2) Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 4 dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden; sie sind

von anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen, die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.“

11 ZUSAMMENFASSUNG DES EXPERTENGUTACHTENS „BERATUNG BEI GENETISCHEN ANALYSEN“

Die genetische Beratung ist ein unverzichtbarer, integraler Bestandteil der humangenetischen Diagnostik. Ihr kommt eine außerordentliche Bedeutung zu, weil die Ergebnisse genetischer Untersuchungen möglicherweise schwerwiegende individuelle, familiäre und psychosoziale Auswirkungen zur Folge haben können. Weiterhin können genetische Untersuchungsergebnisse eine erhebliche Bedeutung für reproduktive Entscheidungen und auch für andere Familienmitglieder eine hohe Relevanz haben. Aus diesem Grund verlangt die derzeit gültige Form des österreichischen Gentechnikgesetzes, dass zu untersuchende Personen über Wesen, Tragweite und Aussagekraft genetischer Analysen aufgeklärt werden müssen.

In den vergangenen Jahren wurden die Möglichkeiten humangenetischer Untersuchungen durch die Einführungen neuer Techniken revolutioniert. Diese Techniken haben gemeinsam, dass sie das gesamte Genom oder zumindest große Teile des Genoms in einem Untersuchungsschritt erfassen können. Eine dieser Techniken, die in den vergangenen Monaten auch immer wieder in den Medien diskutiert wurde, ist das sogenannte „Next-Generation-Sequencing“. Dabei handelt es sich um ein Sequenzierungsverfahren, das relativ kostengünstig in einem kurzen Zeitraum die Analyse des gesamten menschlichen Erbgutes erlaubt. Bislang werden diese neue Techniken hauptsächlich für definierte Forschungsfragen eingesetzt, sie drängen aber mehr und mehr auch in den diagnostischen Bereich hinein. Dadurch wird sich die humangenetische Diagnostik dramatisch ändern. Bislang wurde aufgrund einer umschriebenen Fragestellung eine Diagnostik durchgeführt, welche nur Regionen im Erbgut untersuchte, die mit der eigentlichen Fragestellung unmittelbar zu tun haben. Durch genomweite Untersuchungstechniken wird

diese Vorgehensweise abgelöst und eine mögliche Konsequenz ist, dass aus dem Erbgut Informationen extrahiert werden können, die mit der ursprünglichen Fragestellung nichts zu tun haben.

Da diese Techniken potenziell kostengünstiger sind als die traditionellen bislang eingesetzten Verfahren, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie in naher Zukunft zunehmend für diagnostische Zwecke eingesetzt werden. Damit ergeben sich wesentliche Änderungen für die Beratungssituation und ganz neue Fragestellungen, die verschiedenste ethische Aspekte mit einbeziehen. In diesem Gutachten wurde die Ist-Situation mit ihrer gesetzlichen Verankerung dargestellt. Ein Schwerpunkt waren die neuen Techniken, die Darstellung ihrer Aussagekraft und Einsatzgebiete und inwieweit sich dadurch Beratungssituationen ändern. Schließlich wurden Empfehlungen aufgelistet, wie die Gesetzeslage den neuen Gegebenheiten angepasst werden sollte.

12 ABKÜRZUNGEN:

ABGB	Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch
ÄrzteG	Ärztegesetz
CGH	Comparative Genomic Hybridisation (Vergleichende Genomhybridisierung)
CNV	Copy Numer Variation
DTC	Direct to Consumer Genetic Testing
EBM	Einheitlicher Bewertungs Maßstab = Vergütungssystem der ambulanten Versorgung in Deutschland
ESHG	European Society of Human Genetics
GenDG	Gendiagnostikgesetz (Deutschland) (Anmerkung: Deutsches Gendiagnostikgesetz)
GEKO	Gentechnikkommission (Deutschland)
GfH	Gesellschaft für Humangenetik (Anmerkung: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik)
GTG	Gentechnikgesetz (Anmerkung: Österreichisches Gentechnikgesetz)
GWAS	Genome Wide Association Study (Genomweite Assoziationsstudie)
NGS	Next Generation Sequencing
NIPD	Nicht Invasive Pränataldiagnostik
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus

13 ANHÄNGE:

Anhang-1-RL-GenetischeBeratung

Anhang-2-RL-GenetischeUntersuchung

Anhang-3-StellungnahmeGenDG

Anhang-4-Stellungnahme-Nichteinwilligfaehig

Anhang-5-ESHG

Anhang-6-Eurogentest

Anhang-7-DTC

Anhang-8-S2Leitlinie

Anhang-9-ZentrenMed-Gen

www.bmg.gv.at

Das vorliegende Gutachten befasst sich mit Fragen der genetischen Beratung von Patienten und Patientinnen nach dem Gentechnikgesetz im Kontext der Anwendung neuer Analysemethoden.