

Neue Entwicklungen bei der Anwendung genetischer Analysen

Expertengutachten

Im Auftrag der Republik Österreich, vertreten durch den Bundesminister für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Stubenring 1, 1010 Wien
GZ: 2024-0.483.112

Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Zschocke, Ph.D., Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck (*verantwortlicher Autor*)

Prof. Dr. med. Sabine Rudnik, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. med. Gökhan Uyanik, Zentrum für Medizinische Genetik, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Dr. med. univ. Sarah Verheyen, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzanschrift

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Zschocke, Ph.D.
Institut für Humangenetik
Medizinische Universität Innsbruck
Peter-Mayr-Str. 1
6020 Innsbruck
Tel. 0512-9003-70500
johannes.zschocke@i-med.ac.at

Vorgelegt am 4. Dezember 2024

1 Einleitung

1.1 Umfang des Gutachtens

Dem vertraglich geregelten Auftrag entsprechend behandelt das vorliegende Dokument spezifisch folgende Aspekte:

- Evaluierung der derzeitigen vier Analyse-Typen unter Berücksichtigung der mit diesen jeweils in Zusammenhang stehenden rechtlichen Konsequenzen, insbesondere auch im Hinblick auf die Untersuchung genetischer Varianten (SNPs), wie sie im Rahmen von pharmakogenetischen Analysen, aber auch im Zuge häufig angebotener Risikoanalysen für multifaktorielle Erkrankungen durchgeführt werden
- Umgang mit Zusatz- oder Zufallsbefunden im Rahmen des Einsatzes neuer Techniken, wie Exomsequenzierung und Genomsequenzierung
- Beleuchtung der immer stärkeren Vernetzung von Labors (Stichwort: Globalisierung) und die damit einhergehenden qualitätsspezifischen und rechtlichen Maßgaben und Konsequenzen bei Versendung von Proben ins Ausland
- Umgang mit pharmakogenetischen Analysen sowie Eingehen auf die Möglichkeiten und Auswirkungen der Zulassung von Screening-Untersuchungen (Neugeborenen-Screening, Screening von Personengruppen)
- Evaluierung der Bestimmung über die Aufklärung und Beratung von Patient:innen (opt-out, genetische Beratung durch Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin)

Um diesen Auftrag zu erfüllen, werden zunächst die Grundlagen der genetischen Diagnostik kurz zusammengefasst, wobei auf die genetisch-genomische Variabilität und die analytisch zur Verfügung stehenden Verfahren sowie speziell die Möglichkeiten der massiv-parallelen Sequenzierung (Exomsequenzierung, Genomsequenzierung) eingegangen wird. Die nachfolgenden Abschnitte erörtern verschiedene Aspekte, die für die Revision des Gentechnikgesetzes relevant sind, darunter genetische Analysen bei multifaktoriellen Erkrankungen, pharmakogenetische Analysen, Konzepte von Aufklärung und Beratung, genetisches Screening, den Umgang mit Zusatz- und Zufallsbefunden, sowie standortüberschreitende und internationale Aspekte der genetischen Diagnostik. Abschließend werden Empfehlungen zur Aktualisierung der Regelungen des Gentechnikgesetzes dargestellt und erläutert.

Das vorliegende Gutachten bezieht sich auf folgende Paragraphen des Gentechnikgesetzes (GTG):

- § 4 GTG: Begriffsbestimmungen
- §§ 65-71 GTG: Genetische Analyse

1.2 Glossar

1.2.1 Grundlagen

Autosomen: die im männlichen und weiblichen Geschlecht jeweils paarweise vorliegenden Chromosomen (Adjektiv: autosomal).

Gonosomen (Geschlechtschromosomen): das X- und Y-Chromosom, welche im männlichen und weiblichen Geschlecht in unterschiedlichen Konstellationen vorliegen: im weiblichen Geschlecht liegen zwei X-Chromosomen vor, im männlichen Geschlecht ein X- und ein Y-Chromosom (Adjektiv: gonosomal).

Genom: die Gesamtheit des genetischen Materials eines Menschen.

Exom: die für die Proteinsynthese relevanten Sequenzen aller proteinkodierenden Gene eines Menschen.

Gen: Genomische Sequenz, welche die Information für ein bestimmtes Genprodukt oder eine bestimmte biologische Funktion enthält

Genotyp: die Konstellation genetischer Varianten in einem bestimmten Gen oder im Genom.

Phänotyp: die erkennbaren oder messbaren Folgen einer genetischen Variante auf Protein-, Zell-, Organ- oder klinischer Ebene.

Homozygot: eine Variante liegt auf beiden Exemplaren eines Gens (biallelisch) vor.

Heterozygot: eine Variante liegt nur auf einem der beiden Exemplare eines Gens (monoallelisch) vor.

Compound heterozygot: Zwei unterschiedliche pathogene Varianten liegen verteilt auf den beiden Exemplaren desselben Gens; die Wirkung ähnelt in der Regel homozygoten pathogenen Varianten.

Monosomie: das Vorliegen von einem Exemplar eines Chromosoms; Beispiel Monosomie X = das X-Chromosom liegt nur einmal vor, Ursache des Turner-Syndroms.

Trisomie: das Vorliegen von drei (statt normalerweise zwei) Exemplaren eines Chromosoms; Beispiel Trisomie 21 = das Chromosom 21 liegt dreimal vor, Ursache des Down-Syndroms.

Population: Gruppe von Menschen, die gemeinsam in einer bestimmten Region leben und sich untereinander fortpflanzen.

Epigenetik: Lehre von der Steuerung der Gene durch reversible, potenziell vererbare Veränderungen, die nicht in der genomischen Sequenz kodiert sind, d.h. die Nukleotidsequenz nicht verändern.

1.2.2 Genetische Variabilität und ihre funktionelle Bedeutung

Genetische Variante: eine Abweichung der Sequenz, Struktur oder Anzahl eines Gens, des Genoms oder der Chromosomen von der als „normal“ definierten Sequenz, Struktur oder Anzahl; es handelt sich um eine neutrale Bezeichnung ohne funktionelle oder klinische Bewertung.

Epigenetische Variante: eine konkrete chemische Modifikation von Nukleinsäuren oder Proteinen im Bereich eines Gens, des Genoms oder der Chromosomen.

Genetischer Polymorphismus: eine in einer Population häufige genetische Variante, definiert über eine Allelfrequenz $\geq 1\%$ (d. h. vorliegend bei $\geq 2\%$ der Personen in der Allgemeinbevölkerung); definitionsgemäß handelt es sich um eine neutrale Bezeichnung ohne funktionelle oder klinische Bewertung, im Sprachgebrauch wird der Begriff inkorrekt auch für „Varianten ohne klinische Relevanz“ verwendet, was grundsätzlich vermieden werden sollte.

Einzelnukleotid-Polymorphismus: ein genetischer Polymorphismus, der ein einzelnes Nukleotid betrifft, typischerweise der Austausch einer Base A, C, G, oder T durch eine andere Base; die häufigste Form der genetischen Variante (englisch *single nucleotide polymorphism, SNP*).

Mutation: eine stattfindende genetische Veränderung oder das Produkt einer stattgefundenen genetischen Veränderung; im medizinischen Sprachgebrauch wird der Begriff für eine „gesichert krankheitsrelevante genetische Variante“ verwendet, was in den Empfehlungen anderer Länder zugunsten des Begriffs „pathogene Variante“ abgelehnt wird.

Genetische Modifikatoren: genetische Varianten, welche zusammen mit anderen ggf. nicht-genetischen Faktoren die Penetranz und Expressivität von primär monogenen Krankheiten beeinflussen (englisch *genetic modifiers*, auch *modifier genes*).

Variante unbekannter Signifikanz (VUS): genetische Variante ohne ausreichende Begründung für Pathogenität oder Gutartigkeit, d.h. mit möglicher, aber nicht sicherer Krankheitsbedeutung; sollte nicht für klinische Entscheidungen herangezogen werden und kann nicht für eine prädiktive Diagnostik verwendet werden.

Somatische Variante: eine genetische oder epigenetische Variante, welche nur in einem Teil der Körperzellen vorliegt und erst nach der Befruchtung entstanden ist.

Konstitutionelle Variante: eine genetische oder epigenetische Variante, welche in allen Zellen des Organismus nachweisbar ist, in der Regel bereits in der befruchteten Eizelle (Zygote) vorlag und ggf. an Nachkommen weitergegeben werden kann; eine konstitutionelle Variante wurde insofern von einem der Eltern geerbt, auch wenn sie möglicherweise erst in der Keimbahn eines der Eltern entstanden ist (der Begriff wird oft synonym mit Keimbahnvariante [s.u.] verwendet, sollte jedoch davon abgegrenzt werden).

Keimbahnvariante: eine genetische Variante in der Keimbahn einer Person; im engeren Sinne eine Variante, welche nicht in den Körperzellen (nicht konstitutionell) vorliegt und insofern während der Keimzellenentwicklung aufgetreten ist.

Gain-of-function (GoF)-Variante: Eine genetische Variante, welche eine neue oder verstärkte Funktion des kodierten Genprodukts verursacht, z. B. unkontrollierte Aktivierung oder Verlust der Regulation des kodierten Proteins, ein verändertes ggf. organ- und/oder zellspezifisches Expressionsmuster oder eine neuartige (z.B. toxische) Protein- oder RNA-Funktion.

Loss-of-function (LoF)-Variante: Eine genetische Variante, die einen vollständigen Verlust des kodierten Genprodukts verursacht. Auch als Nullvariante bekannt.

Hypomorphe Variante: Eine genetische Variante, die die Funktion des kodierten Genprodukts reduziert, aber nicht vollständig aufhebt.

1.2.3 Genetische Untersuchungen und Analysen, Befunde und Erbgänge

Genetische Analyse: eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse der Gene, des Genoms oder der Chromosomen einschließlich epigenetischer Modifikationen, sowie ein Analyse der von den Genen abgeleiteten RNA Transkripte oder der davon abgeleiteten Proteine (Genprodukte).

Genetische Untersuchung: eine auf die Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen individuellen Merkmalen (Phänotypen) und der individuellen genetischen Information (Genotyp) gerichtete Untersuchung; eine genetische Untersuchung kann sowohl auf Genotyp-Ebene als auch Phänotyp-Ebene erfolgen.

Genetische Testung: gezielte Untersuchung auf eine bestimmte genetische Variante zur Überprüfung, ob diese Variante vorliegt oder nicht.

Diagnostische genetische Analyse: eine genetische Analyse bei Vorliegen von klinischen Symptomen oder anderen phänotypischen Auffälligkeiten zur Klärung der Ursache bzw. Diagnose speziell im Blick auf Management, Verlauf und Prognose.

Prädiktive genetische Analyse: eine genetische Analyse ohne klinische Symptome oder andere relevante phänotypische Auffälligkeiten zur Klärung von zukünftigen Krankheitsrisiken speziell zur Früherkennung, Prophylaxe und Lebensplanung.

Segregationsanalyse: Überprüfung des Vorliegens einer genetischen Variante unter Berücksichtigung klinischer Merkmale innerhalb einer Familie zur Prüfung eines möglichen Zusammenhangs einer genetischen Varianten mit einem Krankheitsbild.

Autosomal dominanter Erbgang: eine Krankheit tritt bereits dann auf, wenn lediglich eines von zwei Exemplaren eines autosomalen Gens durch eine (heterozygote) Mutation verändert ist; diese Variante wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % von der betroffenen Person an die nächste Generation weitergegeben.

Autosomal rezessiver Erbgang: eine Krankheit tritt nur dann auf, wenn beide Exemplare eines autosomalen Gens durch jeweils eine Mutation (homozygot oder compound heterozygot) verändert sind; beide Eltern tragen in der Regel eine Mutation auf einem der beiden Exemplare des entsprechenden Gens und sind heterozygote Anlageträger für die entsprechende Krankheit.

X-chromosomaler Erbgang: eine Mutation befindet sich in einem Gen auf einem X-Chromosom. Die klinischen Merkmale sind abhängig vom Geschlecht: männliche Personen haben nur ein X-Chromosom und zeigen typischerweise das Vollbild der Krankheit, weibliche Personen haben zwei X-Chromosomen und sind typischerweise variabel oder gar nicht betroffen (im letzteren Fall werden sie Anlageträgerinnen oder Konduktorinnen bezeichnet).

Monogene Krankheit: eine Krankheit, welche überwiegend durch genetische Veränderungen in einem einzelnen Gen verursacht wird.

Digene Krankheit: eine Krankheit, welche überwiegend durch genetische Veränderungen in zwei unterschiedlichen Genen verursacht wird.

Polygene Krankheit: eine Krankheit, welche durch die Kombination genetischer Veränderungen in zahlreichen unterschiedlichen Genen verursacht wird.

Multifaktorielle Krankheit: eine Krankheit, welche durch die Kombination unterschiedlicher genetischer und nicht-genetischer Faktoren verursacht wird und bei deren Entstehung bekannte genetische Faktoren keine überwiegende Rolle spielen.

Polygener Score: Kombination der Risikobewertung zahlreicher funktioneller genetischer Polymorphismen zur Berechnung von polygenen Krankheitswahrscheinlichkeiten.

Penetranz: Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Manifestation bei Personen mit einer pathogenen Variante eines bestimmten Gens, die häufig altersabhängig ist; die Penetranz kann vollständig (100 %) oder unvollständig (verringert) sein.

Expressivität: Schweregrad oder Ausmaß der klinischen Manifestation bei Personen mit einer pathogenen Variante eines bestimmten Gens; eine variable Expressivität bedeutet, dass Personen mit demselben Genotyp (z. B. in derselben Familie) unterschiedliche Phänotypen aufweisen können.

Zufallsbefund (englisch incidental or unsolicited finding): ein für die untersuchte Person relevanter Befund, der in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung steht und der nicht gezielt erhoben wurde.

Zusatzbefund (englisch *secondary finding*): eine beabsichtigte und erweiterte Auswertung eines Datensatzes zur Erhebung von für die untersuchte Person relevanten Befunden, die nicht im Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen und meist prädiktiv sind.

Screening: Reihenuntersuchung für die individuelle Früherkennung von Krankheiten bzw. Krankheitsrisiken mit dem Ziel einer verbesserten, effizienteren und effektiveren Prophylaxe und Therapie.

Carrier screening: Untersuchung auf einer möglichen Anlageträgerschaft für autosomal rezessive oder (bei Frauen) X-chromosomale Krankheiten vor oder während einer Schwangerschaft, um Konstellationen zu identifizieren, in denen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren genetischen Krankheit bei einem Kind stark erhöht ist.

Genetische Aufklärung: Aufklärung einer Person über Wesen, Tragweite und Aussagekraft einer geplanten genetischen Untersuchung sowie mögliche unerwartete Befunde und die damit verbundenen Konsequenzen als Grundlage für eine informierte Einverständniserklärung (englisch *informed consent*).

Genetische Beratung: ein Kommunikationsprozess im Zusammenhang mit genetischen Krankheiten oder Befunden bei einer ratsuchenden Person oder in deren Familie, in dessen Rahmen komplexe genetische Informationen auch im Blick auf ggf. gravierende physische, psychische und soziale Auswirkungen vermittelt werden sowie ggf. herausfordernde persönliche Entscheidungen unterstützt und begleitet werden.

1.2.4 Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Pharmakogenetische Analyse: genetische Analyse mit dem Ziel der Abklärung, ob eine konstitutionelle genetische Variante vorliegt, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen könnte.

Pharmakogenetik: die Lehre von genetischen Varianten, welche Unterschiede in der Wirksamkeit und im Auftreten von Nebenwirkungen eines bestimmten Medikamentes bei einem Individuum erklären; dabei handelt sich in der Regel um konstitutionelle Varianten in spezifischen Genen.

Pharmakogenomik: die Lehre von den genetischen Varianten im gesamten Genom, welche das Ansprechen von bestimmten Krankheitsbildern auf spezifische Medikamente vorhersagen; die Pharmakogenomik beschreibt besonders auch die Auswirkung von somatischen Varianten, d.h. genetischen Varianten, die nur in einem bestimmten Gewebe (z.B. Tumorgewebe) vorliegen.

Pharmakokinetik: die Wirkungen des Körpers auf ein Medikament bzw. die Verarbeitung eines Medikaments im Körper über den Stoffwechsel, um z.B. aus einer Vorläufersubstanz

(„Prodrug“) die aktive Substanz (die eigentliche Wirksubstanz) herzustellen oder die aktive Substanz abzubauen.

Pharmakodynamik: die Wirkung(en) eines Medikaments auf das Zielgewebe; dabei können z.B. Unterschiede in Rezeptoren oder Zielproteinen von Medikamenten die Wirkung oder Nebenwirkungen eines Medikaments beeinflussen.

Phase-I-Reaktion: speziell im pharmakologischen Kontext die chemische Modifikation eines Moleküls, das dadurch meist (stärker) polar wird und dadurch für die Phase-II-Reaktion vorbereitet wird.

Phase-II-Reaktion: speziell im pharmakologischen Kontext die Konjugation (Verknüpfung) einer polaren, ionisierbaren Seitengruppe an ein Molekül.

2 Grundlagen genetischer Analysen beim Menschen

2.1 Vom Genotyp zum Phänotyp

Die Humangenetik beschäftigt sich mit den Mechanismen und Prinzipien, mittels derer die genetische Information Gesundheit und Krankheit des Menschen beeinflusst; die Medizinische Genetik umfasst die Anwendung dieses Wissens in der Medizin. Grundlage der Verwendung genetischer Analysen im medizinischen Kontext ist insofern der Zusammenhang zwischen der individuellen genetischen Information und dem individuellen klinischen Bild, also persönliche Charakteristika und Krankheiten. Das Schließen dieser in Abbildung 1 dargestellten vielschrittigen Kausalkette unter Berücksichtigung sowohl von exogenen Faktoren (einschließlich Therapien) als auch von Zufallsfaktoren ist die zentrale Herausforderung der genetischen Diagnostik.

Dabei lassen sich mehrere Elemente unterscheiden:

- Der *Genotyp* beschreibt die Gesamtheit der relevanten genetischen Information (DNA) im individuellen Erbgut, im Gegensatz zu den davon beeinflussten Phänotypen, den mess- oder beobachtbaren Manifestationen auf unterschiedlichen Ebenen. Der Genotyp umfasst zum Beispiel die relevanten Veränderungen in einem spezifischen krankheitsassoziierten Gen, aber auch andere genetische Informationen oder Konstellationen; er wird über genetische Laboranalysen ermittelt. Die kompetente Bewertung des Genotyps im Blick auf die Transkripte bzw. die funktionellen und klinischen Konsequenzen einzelner Varianten ist die eigentliche Herausforderung der genetischen Diagnostik.
- *Transkripte* sind quasi die Arbeitskopien der im Zellkern vorliegenden Gene, welche bei proteinkodierenden Genen (mRNA) in das Zellplasma transportiert werden und dort für die Proteinsynthese verwendet werden. Transkripte anderer, nicht proteinkodierender Gene (ncRNA) werden typischerweise für regulatorische Aufgaben im Zellkern verwendet. Lediglich ca. 2 % des menschlichen Erbguts sind Sequenzen, welche unmittelbar für die Proteinsynthese kodieren; die Gesamtheit dieser Sequenzen wird als Exom bezeichnet.
- Die *Proteine* des Körpers werden unter Verwendung der mRNA als Vorlage an den Ribosomen im Zellplasma synthetisiert und anschließend oft weiterverarbeitet und modifiziert. Genetische Krankheiten können häufig auch über eine veränderte Struktur oder Funktion der spezifischen, von bestimmten Genen kodierten Proteine nachgewiesen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass von den meisten Genen des Menschen zwei Exemplare im Erbgut vorliegen, welche meist summativ verwendet werden. Abhängig davon, ob eine Krankheit bereits durch ein einzelnes verändertes Genexemplar verursacht wird oder nur dann auftritt, wenn beide Exemplare des relevanten Gens verändert sind, werden dominante und rezessive Erbgänge unterschieden.

- Die *Struktur und Funktion der Zellen und Organe* bzw. relevanter Moleküle im Körper wird durch vielfältige medizinische Untersuchungen bzw. Analysen erfasst (Bildgebung, klinische Chemie, klinisch-chemische Laboranalysen, neurophysiologische Untersuchungen usw.) und liefert wichtige Informationen zur möglichen Krankheitsursächlichkeit genetischer Varianten.
- Der *klinische Phänotyp*, also die von der Person selber wahrgenommenen Symptome und Zeichen, ist die zentrale Komponente der Medizin. Die Identifikation genetischer Varianten und die Ermittlung einer in sich geschlossenen Kausalkette von der genetischen Variante zur klinischen Manifestation ist die Kernaufgabe der medizinisch-genetischen Diagnostik.

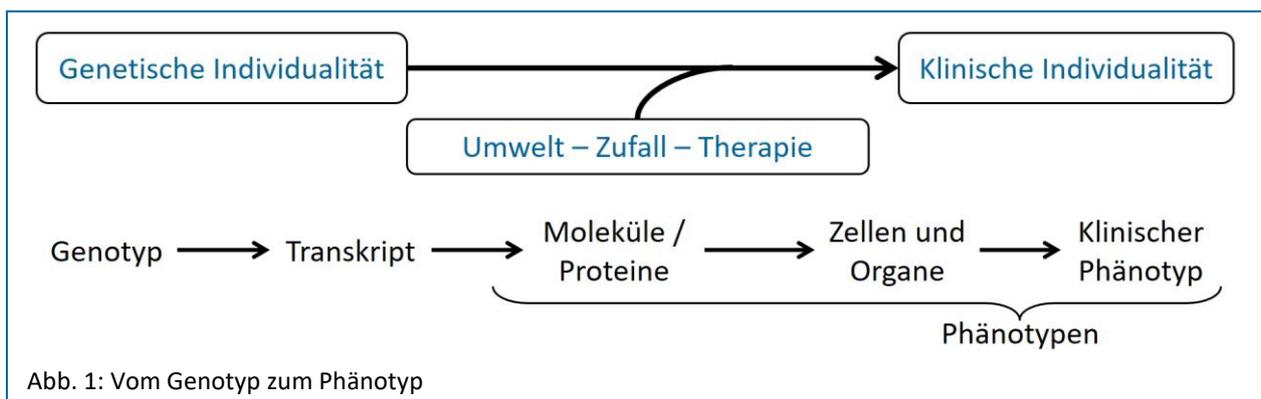


Abb. 1: Vom Genotyp zum Phänotyp

Eine genetische Krankheit lässt sich grundsätzlich sowohl auf Genotyp-Ebene als auch auf einer der Phänotyp-Ebenen diagnostizieren. Eine *genetische Untersuchung* lässt sich insofern definieren als eine Untersuchung, die auf die Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen individuellen Merkmalen (Phänotypen) und der individuellen genetischen Information abzielt. Eine *genetische Analyse* im engeren Sinne ist dagegen die auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse der Gene oder des Genoms (DNA und epigenetische Modifikationen, Chromosomen), der von den Genen abgeleiteten Transkripte (RNA) oder der davon abgeleiteten Proteine (Genprodukte). Eine *Genproduktanalyse*, also die Bestimmung der Menge und Funktion eines bestimmten Proteins oder Proteinkomplexes (z.B. eine gezielte Analyse der Aktivität eines bestimmten Enzyms), welche unmittelbare, direkte Rückschlüsse auf die zugrundeliegende genetische Information erlaubt und ggf. eine erhebliche prädiktive Bedeutung haben kann, ist insofern *zu den genetischen Analysen zu zählen, auch wenn es sich konzeptionell um eine phänotypische Analyse handelt*. Für die gesetzliche Regelung relevant ist, dass Untersuchungen, welche klinische Symptome und Zeichen oder typische Organveränderungen bei einer genetischen Krankheit erfassen, die tatsächliche Manifestation voraussetzen. Genetische Analysen haben dagegen eine potentielle erhebliche prädiktive Relevanz, welche eine besondere Regulierung rechtfertigt.

2.2 Genetische Variabilität

Das humane Genom, also die Gesamtheit des genetischen Materials beim Menschen, besteht aus zwei Sätzen von jeweils 23 Chromosomen im Zellkern sowie multiplen Exemplaren des

kleinen mitochondrialen Genoms (mtDNA) in den Mitochondrien. Ein einfacher Chromosomensatz mit X- und Y-Chromosomen umfasst insgesamt ca. 3,1 Milliarden Nukleotide. Gene sind Sequenzen im Genom, welche die Information für ein bestimmtes Genprodukt und dadurch eine bestimmte Funktion tragen. Das humane Genom enthält ca. 20.100 proteinkodierende Gene und ca. 21.000 nicht-proteinkodierende Gene. Es besteht eine enorme Variabilität der Sequenz und Struktur des humanen Genoms zwischen Menschen: in internationalen Datenbanken sind mehr als 1,1 Milliarden kurze bzw. kleine Varianten (1-50 Nukleotide) und mehr als 7,8 Millionen große bzw. strukturelle Varianten registriert, mit kontinuierlich wachsender Zahl. Jeder Mensch hat zahlreiche Abweichungen von der „Normsequenz“ – ca. 5 Millionen Sequenzvarianten und mindestens 7500 größere strukturelle Varianten – welche die eigene erbliche Individualität und gegebenenfalls Krankheiten bzw. Krankheitsrisiken begründen. Für mehr als die Hälfte der humanen Gene sind die genaue Funktion und Krankheitsbedeutung bislang noch weitgehend unbekannt, und die funktionelle bzw. klinische Bedeutung der allermeisten genetischen Varianten ist ungeklärt.

2.3 Laborverfahren für genetische Analysen

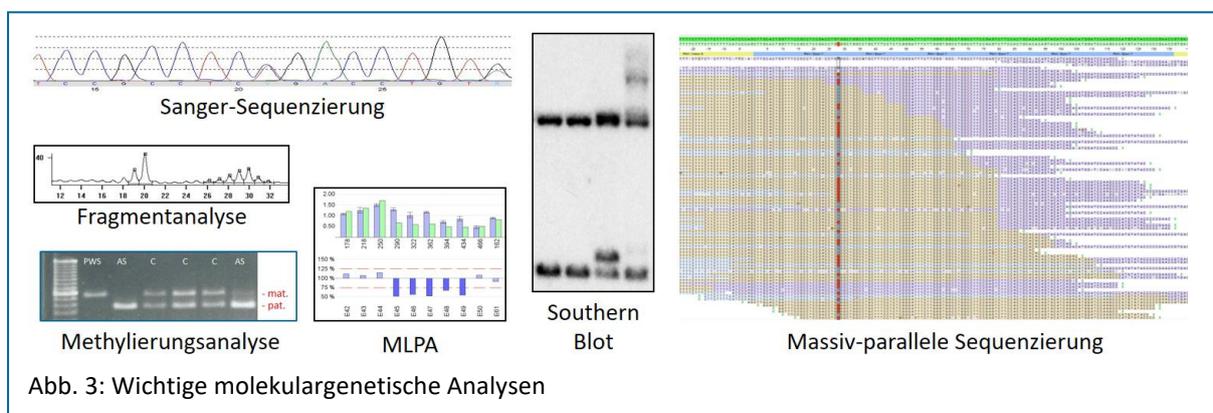
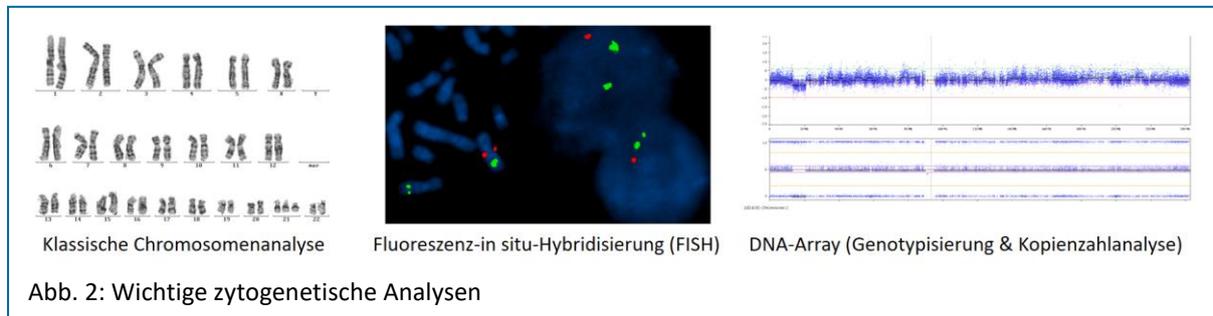
Genetische Analysen haben als Ziel den Nachweis von genetischen Varianten bei der einzelnen Person, welche individuelle klinische Besonderheiten erklären können. Der Nachweis zahlenmäßiger oder struktureller Varianten der Chromosomen ist die Domäne der Zytogenetik, während Sequenzvarianten durch molekulargenetische Verfahren erfasst werden. Durch neuere genomweite Verfahren, die sowohl Sequenzinformationen als auch strukturelle Informationen erfassen, verschwimmt die Grenze zwischen den klassischen Laborverfahren.

2.3.1 Zytogenetische Analysen

Der Begriff Zytogenetik leitet sich von der Zellkultur ab, welche für die lichtmikroskopische Darstellung der Chromosomen notwendig ist, und umfasst genetische Laborverfahren, welche die Darstellung der Zahl und Struktur der Chromosomen zum Ziel haben. Es gibt drei wichtige zytogenetische Analyseverfahren (Abb. 2):

- *Klassische Chromosomenanalyse (Bänderungsanalyse)*: teilungsfähige Zellen werden für mehrere Tage im Labor kultiviert, in der Zellteilung arretiert und auf Objektträgern so fixiert, dass die Zahl und Struktur der Chromosomen einzelner Zellen evaluiert werden kann. Es handelt sich insofern um eine genomische Einzelzellanalyse, mit der Veränderungen der Chromosomen auch dann sehr gut dargestellt werden können, wenn sie nicht alle Zellen betreffen. Strukturvarianten von einer Größe unter 5-10 Millionen Nukleotiden (Megabasen) werden von der klassischen Chromosomenanalyse nicht erfasst.
- *Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH)*: Darstellung spezifischer Chromosomenabschnitte bzw. Chromosomen auf einem Objektträger durch fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden, was eine gezielte Analyse auch kleinerer genomischer Strukturveränderungen auf Einzelzellebene erlaubt.

- **DNA-Array:** Quantitative Analyse zahlreicher (vieler 100.000 bis mehrerer Millionen) genomischer Positionen zum Nachweis von Kopienzahlvarianten, beispielsweise Verlusten oder Zugewinnen größerer, jedoch lichtmikroskopisch nicht sichtbarer genomischer Abschnitte.



2.3.2 Molekulargenetische Analysen

Es gibt zahlreiche unterschiedliche Methoden, mit denen individuelle Sequenzunterschiede des Erbguts erfasst werden können (Abb. 3):

- Die *Sanger-Sequenzierung* nach PCR-Amplifikation von genetischen Zielregionen war für mehrere Jahrzehnte das wichtigste genetische Sequenzierverfahren; es wird immer noch für die Analyse einzelner Varianten verwendet, wurde aber für die meisten diagnostischen Fragestellungen durch die massiv-parallele Sequenzierung ersetzt.
- *Fragmentanalyse* bzw. *Southern Blot* sind Spezialverfahren für die Analyse von variablen Sequenzwiederholungen (speziell Repeatexpansionen) mit kleinen bzw. großen Repeatzahlen.
- *Methylierungsanalysen* dienen dem Nachweis von epigenetischen Veränderungen, also DNA-Modifikationen, welche eine zentrale Rolle bei der Genregulation spielen.
- *Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)* erlaubt den gezielten Nachweis von größeren Verlusten oder Zugewinnen innerhalb einzelner Gene.
- Diverse, zum Teil automatisierte Spezialverfahren können für die *Genotypisierung*, also die gezielte Testung einzelner Sequenzvarianten eingesetzt werden. Manche davon werden für die Bestimmung funktionell relevanter Polymorphismen in der Labormedizin verwendet, andere erlauben die kostengünstige gleichzeitige

Typisierung einer sehr großen Zahl von genetischen Varianten. Auch DNA-Arrays können für diesen Zweck eingesetzt werden.

2.3.3 Massiv-parallele Sequenzierung

Zahlreiche herkömmliche genetische Analyseverfahren wurden durch die leistungsstarke massiv-parallele Sequenzierung (auch als "Next generation sequencing" (NGS) oder Hochdurchsatz-Sequenzierung bezeichnet) ersetzt, bei der eine extrem große Zahl von Sequenzreaktionen parallel auf einem Mikrochip durchgeführt wird. Die dabei erzeugten Sequenzinformationen werden der Referenzsequenz zugeordnet (Alignment) und auf das Vorliegen von Varianten geprüft. Mit dem Verfahren werden vergleichsweise kostengünstig sehr große Datensätze generiert, die sowohl detaillierte Sequenzinformationen als auch quantitative bzw. strukturelle Informationen liefern. Mit der Einführung der massiv-parallelen Sequenzierung haben sich die Herausforderungen der genetischen Diagnostik vom technischen Nachweis genetischer Varianten zur funktionell-klinischen Interpretation verschoben.

Abhängig von der apparativen Ausstattung sowie von Bedarf und Kosten kann die Effizienz der massiv-parallelen Sequenzierung durch Anreicherung von Zielsequenzen gesteigert werden. Dabei werden folgende Ansätze unterschieden:

- Die *Exomsequenzierung* beruht auf der Anreicherung aller proteinkodierenden Abschnitte des Genoms und erfasst insofern die relevanten Sequenzen aller proteinkodierenden Gene; sie ist die aktuelle Methode der Wahl für die meisten klinischen Fragestellungen, bei denen alle möglichen Veränderungen von krankheitsrelevanten Genen geprüft werden müssen.
- Bei der *Panelsequenzierung* wird nur eine begrenzte, mehr oder weniger große Zahl von bekannten Zielgenen für eine bestimmte klinische Fragestellung untersucht; aufgrund der gesunkenen Kosten für die Exomsequenzierung wird dieser Ansatz generell nur noch für wenige Fragestellungen verwendet.
- Bei der *Genomsequenzierung* wird das gesamte Erbgut einer Person analysiert; im Vergleich zur Exomsequenzierung ist das Verfahren noch relativ teuer und in der Datenverarbeitung aufwendiger, erfasst jedoch auch Varianten in den nicht-kodierenden Abschnitten der Gene sowie gegebenenfalls auch strukturelle Varianten. Die klinisch-funktionelle Bedeutung der bei der Genomsequenzierung zusätzlich identifizierten Varianten ist meist noch unklar, sodass der Zusatznutzen im Vergleich zur Exomsequenzierung aktuell für die meisten Fragestellungen begrenzt ist. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich dies in den nächsten Jahren ändern wird, sodass die Genomsequenzierung bald die Methode der Wahl für umfassende genetische Analysen sein wird.

Ein wichtiger Aspekt bei der massiv-parallelen Sequenzierung ist die Länge der einzelnen gelesenen Sequenzen:

- Die *Short-Read-Sequenzierung*, das aktuelle Standardverfahren, beruht auf der massiv-parallelen Sequenzierung vergleichsweise kurzer genomischer Abschnitten

von 100-150 Nukleotiden. Die Methode reicht für die Analyse der meisten klinisch relevanten Gene aus, ist jedoch für einige Fragestellungen – insbesondere bei Vorliegen repetitiver Sequenzen oder multipler Abschnitte mit hoher Sequenzidentität – ungeeignet. Ein „Short-Read Genom“ erlaubt also nicht (gut genug) das Lesen eines *vollständigen* Genoms und ist insofern für die vollständige Erfassung des Erbguts eines Menschen unzureichend.

- Bei der *Long-Read-Sequenzierung* werden dagegen genomische Abschnitte von z.T. vielen 10.000 Nukleotiden am Stück erfasst. Damit lassen sich unterschiedliche Fragestellungen klären, die bei der Short-Read-Sequenzierung bislang offenblieben. Die aktuell zur Verfügung stehenden Verfahren sind momentan noch etwas teurer und haben z.T. noch technische Herausforderungen; es ist zu erwarten, dass sich die Long-Read-Sequenzierung früher oder später als Standardverfahren durchsetzen wird.

Für eine umfassende Erörterung der massiv-parallelen Sequenzierung verweisen wir auf das aktuelle, detaillierte Dokument des Austrian Institute for Health Technology Assessment, zugänglich unter <https://eprints.aihta.at/1536/> (Jeindl and Mayer-Ferbas 2024).

2.3.4 Bewertung genetischer Varianten

Eine zentrale Herausforderung speziell bei der Generierung von großen Datensätzen durch massiv-parallele Sequenzierung ist die korrekte Interpretation der nachgewiesenen Varianten. Zunächst wird auch unter Verwendung von spezialisierten computerbasierten Algorithmen die erwartete Auswirkung auf Transkription und Translation geprüft, einschließlich der Konsequenzen für das Spleißen (Zusammenstellung des Transkripts). Zentrale Kriterien sind die Häufigkeit einer Variante in der Allgemeinbevölkerung, welche aus internationalen Datenbanken ablesbar ist, sowie die Auflistung in internationalen krankheitsbezogenen Variantendatenbanken. Bei früherer Erwähnung einer seltenen genetischen Variante in der medizinischen Fachliteratur muss geprüft werden, ob das klinische Bild bei der früher berichteten Personen mit dem aktuell untersuchten Fall kompatibel ist. Von zentraler Bedeutung ist speziell bei heterozygoten, mit einem dominanten Erbgang assoziierten Varianten eine Untersuchung von weiteren Familienangehörigen (Segregationsanalyse), um zu prüfen, ob sich ein Kausalzusammenhang zwischen einer genetischen Variante und dem Auftreten von klinischen Manifestationen in der Familie bestätigen lässt. Als Ergebnis der Evaluation wird eine Variante entsprechend internationaler Empfehlungen als (wahrscheinlich) benigne oder (wahrscheinlich) pathogen eingestuft; falls dies nicht möglich ist, wird sie als Variante unklarer Signifikanz (VUS) bewertet (Plon et al. 2008). Varianten unklarer Signifikanz sind in der genetischen Diagnostik eine besondere Herausforderung, da sie keine abschließende genetische Diagnose-sicherung erlauben und auch nicht für prädiktive Untersuchungen in einer Familie verwendet werden können.

Die übliche Einstufung von Varianten als entweder (wahrscheinlich) pathogen oder benigne erlaubt allerdings keine differenzierte Beschreibung der molekularen Pathogenese und ist in

der klinischen Praxis unzureichend. Unterschiedliche Varianten im selben Gen können sehr unterschiedliche funktionelle Effekte haben und auch mit unterschiedlichen Erbgängen assoziiert sein. Ein gutes Verständnis der Auswirkungen einer genetischen Veränderung auf molekulare Funktionen (zum Beispiel einer veränderten Aminosäuren auf die Proteinfunktion) mit Durchdringung pathogenetischer Mechanismen in der Krankheitsentstehung erlaubt eine fundierte Beschreibung von Varianteneffekten auf Protein- und Zellfunktionsebene mit Unterscheidung von variablen quantitativen Dosis-Effekten und diversen qualitativen Funktions- und Regulations-Effekten (Zschocke et al. 2023).

Die individuelle Beurteilung der im Rahmen der genetischen Diagnostik ermittelten Varianten mit Blick auf individuelle klinische Konsequenzen und die Weitergabe in der Familie sind die eigentlichen Herausforderungen der genetischen Diagnostik, welche eine fundierte Expertise voraussetzen.

2.4 Genetische Laboranalysen im klinischen Kontext

2.4.1 Rolle einzelner Gene in der Krankheitsentstehung

In der Betrachtung der Kausalkette zwischen genetischer Veränderung und Auftreten klinischer Merkmale bzw. eines Krankheitsbildes ist grundsätzlich immer zu prüfen, in welchem Ausmaß der klinische Phänotyp durch relevante genetische Varianten erklärbar ist. Abhängig von der Zahl der bei der Krankheitsentstehung involvierten Gene bzw. exogener Faktoren werden unterschiedliche Krankheitstypen unterschieden:

- *Monogene Krankheiten* sind solche, bei denen eine Veränderung eines einzelnen Gens für die Krankheitsentstehung ausreicht, wobei auch in diesem Fall andere genetische oder nicht-genetische Faktoren sowie Zufall einen Einfluss auf die individuelle klinische Manifestation haben. Als Penetranz wird dabei bezeichnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit irgendwelche Krankheitssymptome auftreten, während mit Expressivität das Auftreten unterschiedlicher Manifestationsmuster bei unterschiedlichen Personen mit der gleichen Krankheit bezeichnet wird. Monogene Krankheiten werden mit den Regeln der Mendelschen Vererbung innerhalb von Familien weitergegeben.
- Bei *digenen und polygenen Krankheiten* sind Veränderungen in zwei oder mehr unterschiedlichen Genen für die Entstehung einer Krankheit notwendig.
- *Multifaktorielle Krankheiten* entstehen durch das Zusammenwirken von verschiedenen, im Einzelnen oft unbekanntem häufigen genetischen Risikofaktoren und nicht-genetischen Faktoren (z.B. Umweltfaktoren oder Zufall). Für das Auftreten solcher Krankheiten lassen sich oft nur Wahrscheinlichkeiten angeben, ohne dass die Zuordnung zu einem bestimmten Erbgang in einer Familie möglich ist. Die Rolle polygener Faktoren als Ursache von Krankheiten bzw. bei der variablen Manifestation monogener Krankheiten wird in Abschnitt 0 genauer behandelt.

2.4.2 Diagnostische oder prädiktive Analyse

Für die Einordnung genetischer Analysen sowohl im Blick auf die individuelle Bedeutung eines Befundes als auch den notwendigen Beratungsaufwand – und insofern die Notwendigkeit einer gesetzlichen Regulierung – ist von zentraler Bedeutung, ob die genetische Analyse dazu dienen soll, die genetische Ursache eines bestehenden klinischen Krankheitsbildes zu klären (diagnostische Analyse) oder die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines klinischen Krankheitsbildes in der Zukunft zu bestimmen (prädiktive Analyse).

- Eine *diagnostische genetische Analyse* dient der Ursachenklärung bzw. Diagnosestellung bei bereits vorliegenden klinischen Symptomen bzw. Krankheitsmerkmalen oder auch bei auffälligen bildgebenden oder funktionellen Untersuchungsbefunden. Die diagnostische Analyse dient insofern primär dem besseren Verständnis eines bestehenden Krankheitsbildes mit Blick auf Ursache, Verlauf und Prognose sowie zur Optimierung von Therapie und Management. Die gelegentlich verwendete Einordnung als therapeutische Analyse bezeichnet lediglich eine Spezifizierung einer diagnostischen Analyse im Blick auf ihre potenzielle Anwendung.
- Eine *prädiktive genetische Analyse* dient dagegen der Vorhersage des Risikos für eine zukünftig auftretende Erkrankung im Einzelfall, ohne Vorliegen von klinischen Symptomen oder anderen relevanten phänotypischen Auffälligkeiten. Ziel ist insofern eine spezifische Früherkennung, Prophylaxe oder Lebensplanung im Fall eines erhöhten zukünftigen Krankheitsrisikos bei der untersuchten Person oder deren Nachkommen. Eine prädiktive genetische Analyse kann im Prinzip in zwei unterschiedlichen Konstellationen durchgeführt werden:
 - Bei Vorliegen von genetischen Krankheiten oder auffälligen genetischen Befunden in der Familie, aus denen sich ein spezifisch erhöhtes Risiko für die zu untersuchende Person oder ihre Nachkommen ergeben könnte;
 - Als Screeninguntersuchung ohne individuelle oder familiäre Indikation; dies wird in Abschnitt 6.2.5 genauer erörtert.

Eine strikte Trennung zwischen diagnostischen und prädiktiven Analysen ist nicht immer möglich, da auch diagnostische Analysen substanzielle prädiktive Komponenten enthalten, welche einen besonderen Umgang mit genetischen Analysen rechtfertigen und welche bei der Aufklärung vor der Analyse berücksichtigt werden müssen. Nichtsdestotrotz ergeben sich grundsätzliche Unterschiede bezüglich der Anforderungen für Aufklärung und Beratung in den beiden konzeptionellen Kontexten, was in § 65 GTG berücksichtigt wird.

3 Genetische Analysen bei multifaktoriellen Krankheiten

3.1 Grundlagen

Genetische Analysen zielen traditionell meist auf den Nachweis von monogenen Krankheiten, bei denen pathogene Varianten in einzelnen Genen die klinischen Auffälligkeiten mehr oder weniger vollständig erklären. Die meisten individuellen Merkmale eines Menschen werden jedoch summativ durch eine Vielzahl von funktionellen Varianten in unterschiedlichen Genen bestimmt, wobei diese Varianten für sich alleine oft nur geringe funktionelle Konsequenzen haben und in einer Population zum Teil sehr häufig sind. Solche *funktionellen Polymorphismen* erleichtern evolutionär die Adaptation an sich ändernde Umweltfaktoren und sind für sich alleine nicht mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden, können aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von multifaktoriellen Krankheiten bei der einzelnen Person verändern. Nicht selten handelt es sich um Einzelnukleotid-Polymorphismen, welche oft regulatorische Konsequenzen haben oder die Struktur eines Proteins nur vergleichsweise gering beeinflussen. Funktionelle Varianten können grundsätzlich auch als *genetische Modifikatoren* zusammen mit anderen ggf. nicht-genetischen Faktoren die Penetranz und Expressivität von primär monogenen Krankheiten beeinflussen. Die summative Berechnung von Krankheitswahrscheinlichkeiten unter Berücksichtigung von zahlreichen, über das gesamte Genom verteilten funktionellen Varianten, wird als *polygener Score* (PGS) oder auch *polygener Risikoscore* (PRS) bezeichnet.

3.2 Funktionelle Polymorphismen

Die Bestimmung einzelner gut charakterisierter funktioneller Polymorphismen für klinische Entscheidungen ist schon seit vielen Jahren ein Bestandteil der medizinischen Labor-diagnostik. Zahlreiche unterschiedliche, zum Teil automatisierte Laborverfahren ermöglichen eine kostengünstige Hochdurchsatztestung für solche Varianten; die Interpretation der einzelnen Varianten ist standardisiert und kann mit anderen z.B. klinisch-chemischen Labor-ergebnissen für die medizinische Gesamtbeurteilung verwendet werden. Die tatsächliche klinische Wertigkeit der Bestimmung funktioneller Polymorphismen ist allerdings oft unklar bzw. unzureichend begründet, sodass die Analyse solcher Varianten nicht immer evidenz-basiert erfolgt und die klinische Bedeutung im Einzelfall überschätzt werden kann.

Funktionelle Polymorphismen haben nur eine begrenzte prädiktive Bedeutung, da sie für sich alleine nur einen kleinen Anteil am Gesamt-Erkrankungsrisiko eines Menschen haben. Allerdings sind sie – wie alle geerbten genetischen Veränderungen – über das Leben hinweg stabil und brauchen nur einmal bestimmt zu werden. Ihre Bestimmung sollte daher anders behandelt werden als die Bestimmung von situativ variablen Laborparametern, welche für Verlaufsbeobachtungen verwendet werden. Die Wertigkeit der Analyseergebnisse – einschließlich der im Gegensatz zu monogenen Krankheitsursachen begrenzten Aussagekraft im Einzelfall – sollte der untersuchten Person kompetent erläutert werden.

Funktionelle Polymorphismen werden typischerweise auch im Rahmen von *direct-to-consumer* (DTC) Tests erfasst, die ohne Einschaltung von medizinischem Fachpersonal angeboten werden und bei denen meist nicht medizinisch relevante genetische Charakteristika untersucht werden, beispielsweise körperliche Merkmale wie Haar- und Augenfarbe oder Behaarungstyp, die populationsgenetische Herkunft, aber auch familiäre Verwandtschaftsverhältnisse. Solange sich aus diesen Analysen keine medizinischen Konsequenzen ergeben, wird eine gesetzliche Regulierung vielfach nicht für notwendig gehalten. Dennoch sollte aufgrund der häufig nicht unerheblichen emotionalen Komponente solcher Untersuchungen und der Möglichkeit von Diskriminierung in Betracht gezogen werden, zumindest eine adäquate Information bzw. Aufklärung und ein schriftliches Einverständnis der untersuchten Person auch für genetische DTC-Analysen verpflichtend zu machen. Der Umgang mit nicht-medizinischen genetischen Analysen wird in diesem Gutachten nicht im Detail erörtert.

3.2.1 Beispiele für funktionelle Polymorphismen in der klinischen Praxis

Die Bestimmung von funktionellen Polymorphismen im medizinischen Kontext kann sowohl für diagnostische als auch für multifaktoriell prädiktive Fragestellungen erfolgen. Folgende Beispiele sollen die praktische Umsetzung verdeutlichen.

- *Regulator-Variante des Laktase-Gens c.-13910C>T*: Zur Verdauung von Milch beim Menschen ist das Laktose spaltende Enzym Laktase notwendig, welches im Säuglings- und Kleinkindalter in den Darmzotten produziert wird. Die Produktion von Laktase wird im Zuge der Beendigung des Stillens vom Körper normalerweise ab dem 4.-6. Lebensjahr eingestellt. Das historische Aufkommen der Milchviehhaltung bei Sesshaftigkeit des Menschen hat jedoch dazu geführt, dass die lebenslange Konsumation von Milch und Milchprodukten vorteilhaft ist. Es sind daher evolutionär regulatorische Varianten in der Region des Laktase-Gens aufgetreten, welche das Abschalten des Gens verhindern. Eine dieser evolutionär „neuen“ Varianten, bezeichnet als c.-13910C>T, findet sich bei mehr als 80 % der Europäer; in anderen Regionen der Welt haben andere Varianten den gleichen funktionellen Effekt. Das Fehlen dieser Varianten kann das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden bei Milchkonsum erklären, d.h. eine Laktoseseintoleranz kann durch die gezielte genetische Testung bestätigt werden.
- *Variante c.1691G>A (p.Arg534Gln) des F5-Gens für den Gerinnungsfaktor 5* (andere Bezeichnungen Arg506Gln, Faktor V „Leiden“, FVL): Das Blutgerinnungssystem muss eine Balance finden zwischen einerseits der effektiven Blutstillung im Falle einer Verletzung und andererseits dem Verhindern einer übermäßigen Koagulation (Ausbildung von Gerinnseln/Thromben), welche zu Gefäßverschlüssen (Thrombosen und Embolien) führen kann. Zu diesem Zweck verfügt der Körper über eine große Zahl von Gerinnungsfaktoren. Der Faktor V „Leiden“ hat in Europa eine regional unterschiedliche Allelfrequenz von durchschnittlich 2,5 % (regional unterschiedlich 2-15 %), findet sich also bei etwa einer von 20 Personen europäischer Abstammung (in anderen Teilen der Welt ist diese Variante selten). Das Vorliegen dieser Variante ist mit einer erhöhten Gerinnungsneigung assoziiert, was in Kombination mit anderen

Risikofaktoren wie hormoneller Antikonzeption, Schwangerschaft, operativen Eingriffen, Rauchen oder Immobilisierung (zum Beispiel auch bei Langstreckenflügen) die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten venöser Thrombosen erhöht. Hinweise auf das Vorliegen der Faktor V „Leiden“-Variante ergeben sich labordiagnostisch auch aus der Bestimmung der APC-Resistenz, der Resistenz von aktivierten Faktor V gegenüber Proteolyse durch aktiviertes Protein C. Die Bestimmung des Faktor V „Leiden“ kann oder sollte zur Auswahl einer individuell passenden Antikonzeption herangezogen werden oder nach Auftreten einer Thrombose zur Ursachenfindung beitragen. Der tatsächliche klinische Nutzen einer Bestimmung des Faktor V „Leiden“ wird allerdings oft überschätzt, und die Analyse vielfach ohne belegte medizinische Indikation durchgeführt.

- *Promotorvariante des UGT1A-Gens*: Dieses Gen kodiert für die UDP-Glucuronosyltransferase, welche die Konjugation von Bilirubin mit Glucuronsäure für die Ausscheidung über die Gallenwege vermittelt. Biallele Mutationen im *UGT1A*-Gen verursachen das Crigler-Najjar-Syndrom, eine autosomal rezessive Krankheit mit mutationsabhängig variabler Bilirubinerhöhung im Blut. Das homozygote Vorliegen von zwei zusätzlichen Nukleotiden TA im TATAA-Elements des *UGT1A*-Promotorbereichs (A(TA)₇TAA anstelle von A(TA)₆TAA) führt bei 8-10 % der Europäer zu konstitutionell leicht erhöhten Bilirubinkonzentrationen im Blut bei ansonsten normalen Laborbefunden. Diese Konstellation wird als Morbus Meulengracht (im englischen Sprachraum *Gilbert syndrome*) bezeichnet und ist ohne klinische Bedeutung. Die Diagnose kann durch die gezielte genetische Testung gesichert werden.

3.3 Polygene Scores

3.3.1 Konzept

Viele häufige Krankheitsbilder des Menschen werden durch eine Vielzahl von genetischen Varianten in zahlreichen Genen beeinflusst, die im Einzelnen nur von geringer funktioneller Bedeutung sind, jedoch in der Summe einen substantiellen Anteil am individuellen Erkrankungsrisiko haben. In den letzten Jahrzehnten wurden durch *genomweite Assoziationsstudien* in sehr großen Kohorten viele über das ganze Genom verteilte genetische Varianten identifiziert, die mit bestimmten klinischen Merkmalen assoziiert sind. Diese Varianten haben oft keine eigene funktionelle Bedeutung, vielmehr handelt es sich nicht selten um neutrale genetische Varianten (genetische Marker) in unmittelbarer genomischer Nähe zu den eigentlich funktionell relevanten Veränderungen, mit denen zusammen sie über viele Generationen in einer Population weitergegeben werden. Bei Kenntnis zahlreicher funktioneller genetischer Varianten im Einzelfall ist es möglich, das individuelle „polygene“ Risiko für eine bestimmte multifaktorielle Erkrankung summativ als *polygenen Score* (PGS, auch bezeichnet als polygener Risikoscore, PRS) zu berechnen und ggf. für Prävention oder Früherkennung zu verwenden. Dabei werden in der Regel keine seltenen monogenen Krankheitsursachen erfasst, was insbesondere bei Hinweisen auf eine besondere familiäre Häufung z. B. von Krebsdiagnosen berücksichtigt werden muss; PGS können allerdings auch bei Vorliegen

monogener Prädispositionen eine genauere Risikoanalyse ermöglichen. Zu beachten ist darüber hinaus, dass PGS immer auch vor dem Hintergrund der ethnischen Zugehörigkeit bzw. Herkunft der untersuchten Person zu bewerten sind, da PGS auf berechneten Assoziationen zwischen genetischen Varianten und klinischen Merkmalen beruhen, die nicht für alle Populationen gleichermaßen gelten. Für die Berechnung von PGS stehen verschiedene Verfahren – z.B. genomweite Genotypisierungs-Arrays – zur Verfügung, welche bis zu mehrere Millionen Einzelnukleotid-Polymorphismen gleichzeitig testen können. Aus den Ergebnissen lassen sich durch sog. Imputation auch Genotypen ableiten, welche nicht direkt analytisch ermittelt wurden.

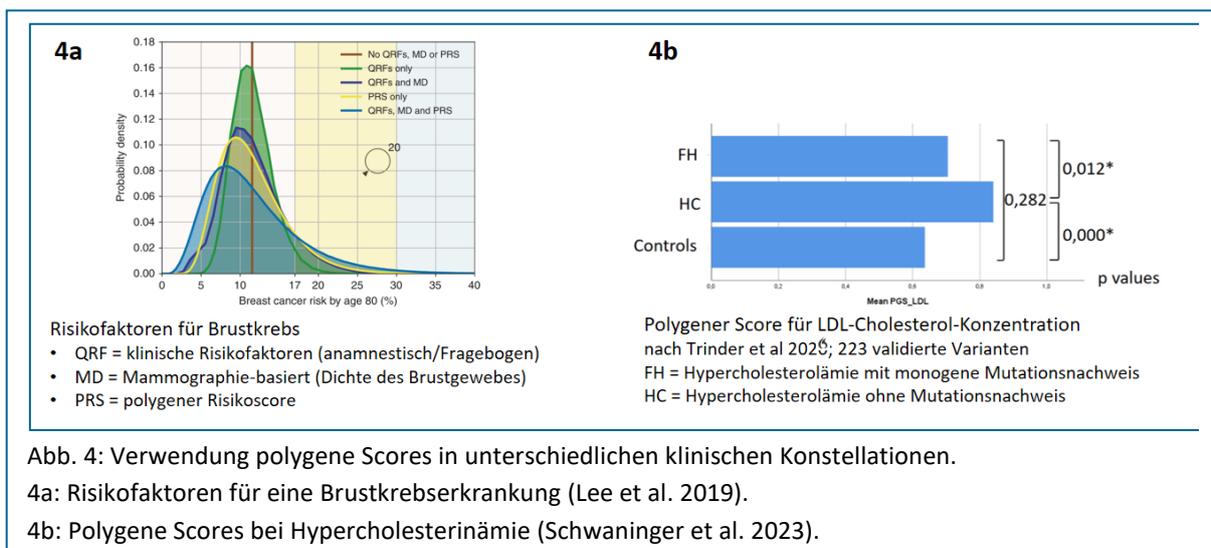


Abb. 4: Verwendung polygene Scores in unterschiedlichen klinischen Konstellationen.

4a: Risikofaktoren für eine Brustkrebskrankung (Lee et al. 2019).

4b: Polygene Scores bei Hypercholesterinämie (Schwaninger et al. 2023).

3.3.2 Polygene Scores in der klinischen Praxis

Die klinische Relevanz im Blick auf spezifische Empfehlungen für Therapie und Management ist für die meisten PGS noch unklar, bei einzelnen Indikationen ist jedoch bereits eine Berechnung von aussagekräftigen Risikozahlen möglich, welche im Einzelfall das klinische Management beeinflussen können. Zwei Beispiele sind in Abb. 4 dargestellt.

- PGS können neben anderen klinischen oder anamnestischen Faktoren bei der computerbasierten Berechnung individueller Erkrankungsrisiken für Brustkrebs berücksichtigt werden. Abb. 4a zeigt Lebenszeit-Risiken einer Frau abhängig von klinisch-anamnestischen Daten, Mammografie-Befunden sowie genetischen Untersuchungen, aus denen sich summativ ein individuelles Risikospektrum von < 3 % bis > 30 % im Vergleich zum durchschnittlichen Lebenszeitrisko von 12 % ableiten lässt. Der PGS spielt dabei eine größere Rolle als andere Risikofaktoren. Es ist auch möglich, Mutationen in Genen für klassische „monogene“ Krebs-Prädispositionen mit einzubeziehen. Dies wird in der klinischen Praxis zum Teil bereits für die individuelle Bewertung von Genvarianten mit nur mäßig erhöhtem Krebsrisiko verwendet, z.B. bei Mutationen in den Genen *ATM* oder *CHEK2*, welche statistisch das lebenslange Brustkrebsrisiko einer Frau durchschnittlich lediglich auf ca. 20-30 % erhöhen.

- Abb. 4b zeigt die ermittelten PGS für Hypercholesterinämie (erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Blut) bei Personen mit molekular gesicherter familiärer Hypercholesterinämie (FH), Personen mit Hypercholesterinämie ohne monogenen Mutationsnachweis (HC), sowie Kontrollpersonen. Personen in der HC-Gruppe haben statistisch signifikant erhöhte PGS-Werte, was darauf hindeutet, dass die Hypercholesterinämie in dieser Kohorte ohne monogene Diagnose wesentlich durch polygene Faktoren (mit) verursacht wird.

3.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Die genetische Analyse von funktionellen Polymorphismen, genetischen Modifikatoren oder polygenen Scores spielt eine wachsende Rolle in der personalisierten Medizin, ist aber aktuell im GTG nicht ausreichend abgebildet. Diese genetischen Varianten bzw. summativen Risikobestimmungen haben konzeptionell nicht die gleiche diagnostische oder prädiktive Wertigkeit wie der Nachweis einer monogenen Krankheit und werden typischerweise als *genetische Risikofaktoren* im Zusammenhang mit multifaktoriellen Erkrankungen verwendet. Sie lassen sich vielfach automatisiert im Rahmen der medizinischen Labordiagnostik bestimmen und in standardisierten Befunden mitteilen, deren Interpretation kein besonderes genetisches Fachwissen voraussetzt. Allerdings kann die Grenze zwischen einer monogenen Krankheit mit reduzierter Penetranz und einem genetischen Risikofaktor mit hoher prädiktiver Bedeutung verschwimmen, was im Einzelfall mit Blick auf eine notwendige genetische Beratung berücksichtigt werden muss. Erkrankungsrisiken durch genetische Risikofaktoren werden klinisch nicht wie monogene Erkrankungen vererbt und haben daher eine andere Wertigkeit in der Familie. Anders als nicht-genetische Risikofaktoren, die variabel sind und sich im Verlauf des Lebens verändern können, bleiben die genetischen Risikofaktoren über das Leben bestehen. Im Rahmen der Revision des GTG wäre es sinnvoll, genetische Risikofaktoren für multifaktorielle Erkrankungen so abzubilden, dass sie einerseits nur mit dem informierten Einverständnis der untersuchten Person analysiert werden können, die Einbindung in die medizinische Versorgung jedoch niederschwellig möglich ist.

4 Pharmakogenetische und pharmakogenomische Analysen

4.1 Einleitung

Die Begriffe Pharmakogenetik und Pharmakogenomik sind manchmal schwer voneinander abzugrenzen und werden häufig synonym verwendet. In diesem Abschnitt soll versucht werden, die spezifischen Unterschiede der Begriffe zu verdeutlichen und die speziell für das GTG relevanten Aspekte anhand von Erklärungen und Beispielen aufzuzeigen, welche dann in unterschiedliche Fragestellungen und Untersuchungsindikationen münden. Daraus lassen sich in Bezug auf das GTG jeweils unterschiedliche Eigenschaften differenzieren, welche eine Zuordnung zu unterschiedlichen GTG Analysetypen ermöglichen.

4.1.1 Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Ob ein Medikament im Einzelfall wirksam ist bzw. ob unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, hängt bei vielen Medikamenten nicht zuletzt auch von der genetischen Konstitution der behandelten Person ab. Die wissenschaftlichen Grundlagen dieser Interaktionen und ihre medizinische Bedeutung werden von der Pharmakogenetik bzw. Pharmakogenomik untersucht. Dabei befasst sich die *Pharmakogenetik* – einfach ausgedrückt – mit einzelnen Genen, genauer mit einzelnen Varianten innerhalb von spezifischen Genen, und deren Wechselwirkung mit bestimmten Substanzen und dadurch geänderte Wirkung dieser Substanzen. Die *Pharmakogenomik* hingegen betrachtet das gesamte Erbgut und dessen Veränderungen in verschiedenen Geweben oder Zellen (z.B. Tumorzellen) mit Blick auf die Wirksamkeit von Medikamenten.

Der traditionellen Terminologie in der Onkologie folgend liegt bei der Pharmakogenetik das Augenmerk auf der Frage, wie Wirksamkeit und Nebenwirkungen eines bestimmten Medikaments durch spezifische genetische Varianten der behandelten Personen beeinflusst werden, während sich die Pharmakogenomik umgekehrt die Frage stellt, welche Medikamente für die Behandlung eines bestimmten Krankheitsbildes – beispielsweise eines bestimmten Tumors – benutzt werden können oder sollten. Pharmakogenetische Analysen haben also zum Ziel, die Dosierung eines Medikamentes zu optimieren und dadurch die Wirkung zu verbessern oder überhaupt zu ermöglichen und Nebenwirkungen zu vermeiden bis hin in manchen Fällen gar die Verwendung auszuschließen. Die pharmakogenomischen Analysen dienen dazu, die Grundlagen der Therapie abzuklären und die Indikation oder die Kontraindikation für eine Therapie zu ermitteln.

4.1.2 Medikamentenabbau

Die große Mehrheit der in der Medizin eingesetzten Medikamente wird durch Phase-I- und Phase-II-Reaktionen verstoffwechselt.

Phase-I-Reaktionen führen entweder zur Aktivierung oder Inaktivierung eines Medikaments durch eine chemische Modifikation. Eine große und bedeutsame Gruppe der Phase-I-Enzyme

sind die Cytochrom-P450-Oxidoreduktasen (CYPs), von denen bislang mehr als 50 im menschlichen Organismus identifiziert wurden. CYPs sind Monooxygenasen, die ihre Substrate hydroxylieren und damit die Möglichkeit zur Konjugation mit stark polaren Stoffen im Rahmen der sich anschließenden Phase-II-Reaktionen schaffen. Wie die meisten Phase-I-Enzyme spielen auch die CYPs nicht nur im Arzneimittelstoffwechsel eine Rolle, und ihre Wirkungen sind nicht immer nützlich: Einige der stärksten Karzinogene werden in vivo von CYPs in eine chemisch reaktive Form umgewandelt und dadurch erst aktiviert. Weitere Phase-I-Enzyme sind diverse Hydroxylasen, Peroxidasen, Monoaminoxidasen, Dioxygenasen, Reduktasen, Lipoxygenasen, Cyclooxygenasen und Dehydrogenasen.

Nach Einführung einer funktionellen Gruppe wird das Molekül dann im Rahmen einer *Phase-II-Reaktion* an andere Moleküle gekoppelt. Meist wird das Wirkstoffmolekül hier mit einer stark polaren Gruppe konjugiert. Das Einführen polarer Gruppen erhöht die Löslichkeit des modifizierten Moleküls und steigert die renale Ausscheidung.

4.2 Pharmakogenetische Analysen mit Beispielen

Die Hauptvertreter der pharmakogenetischen Analysen sind die Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme, die initial als maßgeblich für die Metabolisierung von Antidepressiva und Antibiotika angesehen wurden. Mittlerweile sind viele weitere Medikamente hinzugekommen, die in ihrem Abbau bzw. ihrer Umwandlung (von Prodrug zur wirksamen Komponente) von den Vertretern dieser Gruppe verstoffwechselt werden und so in ihrer Wirkung bzw. ihren Nebenwirkungen beeinflusst werden (Cascorbi and Werk 2017).

4.2.1 Langsam-Metabolisierer – Schnell-Metabolisierer und der therapeutische Bereich

Für viele im Medikamentenstoffwechsel relevante Enzyme gibt es genetische Varianten (oft Einzelnukleotidpolymorphismen [SNPs], aber auch Deletionen oder Duplikationen von Teilen eines Gens oder des gesamten Gens), welche die Performance (Aktivität) des Enzyms beeinflussen. Die daraus bedingte Aktivitätsänderung führt entweder zu einer verlangsamt oder einer gesteigerten Verstoffwechselung (Metabolisierung) eines Medikamentes. Auf Grund dieser unterschiedlichen Metabolisierungsgeschwindigkeiten können die Individuen in „*poor metabolizer*“ (Langsam-Metabolisierer) und „*rapid metabolizer*“ (Schnell-Metabolisierer) eingeteilt werden. Es gibt auch weitere Einteilungen in „*intermediate metabolizer*“ oder „*ultra-rapid metabolizer*“.

Für die optimale Wirkung eines Medikaments ist der *therapeutische Bereich* von großer Bedeutung, d.h. die für die Behandlung einer Krankheit optimale Dosierung, ohne dass unerwünschte Effekte (Nebenwirkungen) die gewünschten Effekte (erwartete Wirkung) überwiegen. Ist die Dosis zu gering, der zeitliche Abstand zwischen den Arzneimittelgaben zu groß oder die Bioverfügbarkeit des Medikaments gering, erreicht der Arzneimittelspiegel nicht die Untergrenze des therapeutischen Bereichs. Gleiches gilt, wenn das Medikament verstärkt abgebaut wird. Hingegen ist die Dosis zu hoch, sind die Abstände der Verabreichung zu gering

oder wird das Medikament kaum verstoffwechselt bzw. abgebaut, kann der therapeutische Bereich schnell überschritten werden und dies zu toxischen Nebenwirkungen führen.

Beispiel Polymorphismus des NAT2-Gens: Die Entdeckung der genetischen Variabilität der N-Acetyltransferase aufgrund eines Polymorphismus des NAT2-Gens kann als der Beginn der pharmakogenetischen Ära bezeichnet werden. Bei der Einführung von Isoniazid als neuem Tuberkulosemittel Anfang der 1950er Jahre wurde festgestellt, dass bei unterschiedlichen Personen der Abbau von Isoniazid – und anderen Medikamenten – durch Acetylierung unterschiedlich schnell verläuft. Es werden Schnellacetylierer und Langsamacetylierer unterschieden: Während Schnellacetylierer höhere Dosen von Isoniazid und bestimmten anderen Medikamenten vertragen bzw. brauchen, um den therapeutischen Bereich zu erreichen, muss die Dosis bei Langsamacetylierern verringert werden, um toxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die genetische Variabilität der N-Acetyltransferase hat nach aktuellem Stand des Wissens lediglich eine pharmakogenetische Bedeutung und keine darüber hinaus gehende Krankheitsbedeutung, die NAT2-Genanalyse ist insofern bislang keinem genetischen Analysetyp nach § 65 GTG zuzuordnen.

4.2.2 Pharmakogenetische Variabilität und monogene Krankheit

Manche Gene mit pharmakogenetischer Relevanz sind auch mit monogenen Stoffwechselstörungen assoziiert, d. h. funktionelle Veränderungen dieser Gene können klinische Manifestationen verursachen, welche weit über einen veränderten Medikamentenstoffwechsel hinausgehen. In diesen Fällen kann eine primär pharmakogenetisch motivierte genetische Analyse zur Diagnose einer erblichen klinisch relevanten Stoffwechselkrankheit führen, was einem genetischen Analysetyp 2 oder 3 nach § 65 GTG entspricht.

Ein Beispiel dafür ist das *G6PD*-Gen. Mutationen dieses Gens führen zum Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-)Mangel – auch als „Favismus“ bezeichnet –, einer weltweit häufigen Stoffwechselstörung. Betroffene Personen erleiden bei Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln, z.B. von Favabohnen (daher der Name), eine Hämolyse (Zerfall der roten Blutkörperchen), welche zum Auftreten einer Anämie (Blutarmut) mit der Notwendigkeit einer Bluttransfusion führen kann. Neben solchen nutritiven Noxen können beim G6PD-Mangel auch bestimmte Medikamente (Chinin, Chinin, Chloroquin, Primaquin, Sulfonamide, Acetylsalicylsäure) zu einem massiven Zerfall der roten Blutkörperchen mit der Folge einer hämolytischen Krise führen. Die pharmakogenetische Analyse des *G6PD*-Gens zur Ermittlung von Varianten, die eine Hämolyse bei Einnahme genannter Medikamente hervorrufen kann, ist also gleichzeitig eine genetische Analyse auf den X-chromosomal erblichen G6PD-Mangel.

Ein weiteres Beispiel ist die pharmakogenetische Analyse des *DPYD*-Gens, welche bei Personen, die zur Krebstherapie 5-Fluoruracil-(5-FU-)haltige Medikamente erhalten, inzwischen auch in den therapeutischen Leitlinien vorgeschrieben ist. Das *DPYD*-Gen kodiert für das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, welches 5-FU verstoffwechselt. Bei Vorliegen von *DPYD*-Genvarianten, welche die Enzymfunktion verringern, ist eine

Verringerung der 5-FU-Dosierung oder der Verzicht auf 5-FU notwendig, da andernfalls lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten können. Der vollständige Verlust der DPYD-Funktion verursacht einen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel, eine autosomal-rezessive Stoffwechselstörung, welche nach aktuellem Stand des Wissens zu einer psychomotorischen Entwicklungsstörung und neurologischen Auffälligkeiten führen kann. Der Nachweis einer pharmakogenetisch relevanten heterozygoten Funktionsverlustmutation im *DPYD*-Gen bedeutet also gleichzeitig eine Anlageträgerschaft für einen erblichen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel, mit erhöhtem Erkrankungsrisiko bei einem zukünftigen Kind (abhängig von einer möglichen Anlageträgerschaft bei der Partnerin bzw. dem Partner).

Die angeführten Beispiele verdeutlichen die Schwierigkeit der Abgrenzung pharmakogenetischer Analysen von diagnostischen oder prädiktiven Analysen zum Nachweis von erblichen Krankheiten, sowie die Problematik der Zuordnung von pharmakogenetischen Analysen zu einem (oder keinem) Analysetyp nach § 65 GTG.

4.3 Pharmakogenomische Analysen mit Beispielen

4.3.1 Pharmakogenomik und Präzisionsmedizin

Pharmakogenomische Analysen in der hier präzisierten Definition geben Aufschluss darüber, welche Medikamente für die Behandlung eines bestimmten Krankheitsbildes – beispielsweise eines bestimmten Tumors – eingesetzt werden können, dienen also primär der individuellen Festlegung einer Therapie. Wie eingangs erwähnt zielen diese Untersuchungen speziell bei der Tumorthherapie auf den Nachweis von Varianten, die im Laufe der Tumorbildung aufgetreten sind und insofern nur im Tumor vorliegen. Es handelt sich dann – aber nicht immer – um *somatische Varianten*, die nur in bestimmten Geweben und Zellen vorliegen (in Abgrenzung zu geerbten konstitutionellen Varianten), und welche – sofern sie nicht zufällig auch Keimzellen betreffen – nicht an Kinder weitervererbt werden können. Tumorgenetische (molekularpathologische) Analysen dienen einerseits dazu, bestimmte Gewebe bzw. Tumoren genauer zu charakterisieren und zu klassifizieren, andererseits sollen sie das Ansprechen (Indikationsstellung) oder Nicht-Ansprechen (Erfassung von Kontraindikationen) auf spezifische Medikamente ermitteln.

Diese Untersuchungen sind ein Grundpfeiler der Präzisionsmedizin und nehmen im Bedarf rasant zu. Es kommen immer mehr Medikamente auf den Markt, die präzise auf bestimmte Genmutationen ausgerichtet sind und nur bei Nachweis einer solchen verwendet werden können. Dabei handelt es sich meist um somatische Mutationen, die Untersuchung ist also dem Analysetyp 1 nach § 65 GTG zuzuordnen. Für manche Gene mit pharmakogenomisch relevanten somatischen Mutationen gibt es zwar auch konstitutionelle Mutationen, welche als Ursache für erbliche Krankheiten in Frage kommen. Allerdings ist es oft sehr unwahrscheinlich, dass als Zusatzbefund auch konstitutionelle (alle Körperzellen betreffende) Mutationen in diesen Genen entdeckt werden könnten, da diese meist zu schwerwiegenden Syndromen führen, welche sich bereits in der Kindheit manifestieren und diagnostiziert werden. Dies gilt

beispielsweise für die nachfolgend dargestellten *KRAS*- und *NRAS*-Gene, aber z.B. auch für die Gene *PIK3CA* oder *AKT1*, welche beim metastasierten Mammakarzinom getestet werden.

4.3.2 Pharmakogenomische Analysen auf somatische Mutationen

Ein Beispiel für eine pharmakogenomische Analyse auf somatische Mutationen ist die Testung der Gene *KRAS* und *NRAS* für die Indikationsstellung einer Anti-EGFR-Therapie beim Dickdarmkrebs. Diese Antikörper bewirken über die Blockierung spezifischer Rezeptoren an der Zelloberfläche die Hemmung eines Signalwegs, der ungehindert die Proliferation der Tumorzellen stimuliert. Allerdings sind diese Antikörper unwirksam, wenn eine „gain-of-function“ Mutation der Gene *KRAS* oder *NRAS* vorliegt, die diesen Signalweg innerhalb der Zelle an einer nachgeschalteten Stelle in der Signalkaskade rezeptorunabhängig weiterhin aktiviert. Somit bleiben die Proliferationssignale in der Zelle trotz der Antikörpergabe erhalten und können durch dieses Medikament, das außerhalb der Zelle angreift, nicht gehemmt werden. Entsprechend der Leitlinien und Zulassungsvorschriften muss vor dem Einsatz von EGFR-Antikörpern ihre potentielle Wirksamkeit durch Analyse der *KRAS*- und *NRAS*-Gene in den Tumorzellen ermittelt werden. Im Falle eines Mutationsnachweises dürfen diese Medikamente *nicht* eingesetzt werden, nicht nur, weil sie nicht wirken können, sondern weil aus Studien bekannt ist, dass sie in solchen Fällen den Krankheitsverlauf sogar negativ beeinflussen können.

4.3.3 Pharmakogenomische Analysen auf konstitutionelle Mutationen

Eine pharmakogenomische Testung auf konstitutionelle Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* ist die ursprüngliche Grundlage der Verwendung von PARP-Inhibitoren bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs. Diese genetische Krebsprädisposition wird u.a. durch heterozygote Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* verursacht, welche die Wahrscheinlichkeit für den Verlust eines bestimmten DNA-Reparaturmechanismus in einer Zelle (Doppelstrangreparatur) stark erhöhen. PARP-Inhibitoren blockieren einen anderen DNA-Reparaturmechanismus, was bei Zellen mit bereits fehlender Doppelstrangreparatur zum Zelltod führt. Der Einsatz von PARP-Inhibitoren bei Eierstockkrebs war zunächst Frauen mit konstitutionellen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen vorbehalten. Bald zeigte sich, dass PARP-Inhibitoren auch bei Tumoren mit somatisch aufgetretenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen wirksam sind, weswegen PARP-Inhibitoren in Europa (aber zunächst nicht in den USA) auch mit dieser Indikation zugelassen wurden. Dieser Umstand führte dazu, dass die Zahl der für die Behandlung mit PARP-Inhibitoren zugelassenen Patientinnen in Europa um ca. 30-40 % höher war als in den USA. Die genetische Untersuchung des Tumorgewebes, welche sowohl konstitutionelle als auch somatische Mutationen nachweist, wurde und wird daher auch in Österreich als Standard empfohlen. Umgekehrt liegt eine im Tumorgewebe nachgewiesene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation in 70 % der Fälle konstitutionell vor, also in allen Zellen des Körpers, und bedeutet insofern die Diagnose einer erblichen Krebsprädisposition. Dies hat weitreichende Konsequenzen sowohl für die betreffende Person – die damit ein erhöhtes Risiko für zukünftige weitere Krebserkrankungen aus dem entsprechenden Tumorspektrum

trägt – als auch für ihre Familienmitglieder. Erstgradige Verwandte (Kinder oder Geschwister) haben mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % diese Krebsprädisposition geerbt und dadurch ebenfalls ein hohes Krebs Erkrankungsrisiko. Die pharmakogenomische Analyse im Tumormaterial erhält also einen konstitutionell prädiktiven Charakter mit weitreichender Bedeutung für die Familie, was bei der Revision des GTG berücksichtigt werden sollte.

4.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Bedeutung der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik nimmt immer mehr zu. Bereits 2015 wurden in einer pharmakogenetischen Übersichtsarbeit 20 Gene mit Auswirkungen auf 80 Arzneistoffe identifiziert, wobei diese Medikamente 7 % der in den USA verschriebenen Pharmaka entsprachen und einen Anteil von 18 % der Verschreibungen ausmachten (Relling and Evans 2015). Vielfach lässt sich die individuelle Medikamentendosis auch durch nicht-genetische Untersuchungen steuern, mit steigendem Wissen und fallenden Kosten ist jedoch die breite Einführung pharmakogenetischer Analysen in die klinische Medizin überfällig. Auch tumorgenetische/molekularpathologische Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung bzw. Klassifizierung von Tumoren und die pharmakogenomische Ausrichtung der Therapie gewinnen eine rapide steigende Bedeutung. Die Revision des GTG sollte diese Entwicklungen aufgreifen und abbilden.

Pharmakogenetische Testungen auf genetische Varianten, welche ausschließlich eine Bedeutung für die medikamentöse Therapiesteuerung haben, sind aktuell im GTG nicht adäquat abgebildet und werden konsequenterweise im Gentechnikbuch von den Regelungen des GTG ausgenommen. Wir halten es für sinnvoll, *ausschließlich* pharmakogenetisch relevante genetische Analysen – aus denen sich keine andere Bedeutung für die untersuchte Person ergibt – gleich zu behandeln wie Untersuchungen des Analysetyps 1 nach § 65 GTG, für diese Analysen also keine spezifische Aufklärung und schriftliche Dokumentation des Einverständnisses zu fordern. Diese Analysen sollten durch alle Ärztinnen und Ärzte veranlasst werden können, welche diese Informationen für die Therapie ihrer Patientinnen und Patienten benötigen, und die Ergebnisse kompetent umsetzen können. Pharmakogenetische Analysen, welche eine darüber hinaus gehende Bedeutung für nicht-pharmakogenetische Manifestationen bzw. eine monogene Krankheit bei der untersuchten Person haben, sollten jedoch wie andere konstitutionelle genetische Analysen behandelt werden.

Die meisten pharmakogenomischen Analysen im Bereich der Tumorgenetik bzw. Molekularpathologie sind genetische Analysen Typ 1 nach § 65 GTG, welche sich ausdrücklich auf *somatische* genetische Veränderungen beschränken, also keine (wahrscheinlich) *konstitutionellen* Varianten erfassen, welche im Tumor wie in allen anderen Körperzellen nachgewiesen werden können. Solche auf somatische Tumorvarianten beschränkten Analysen sollten weiterhin ohne spezifische Aufklärung und schriftliche Dokumentation des Einverständnisses möglich sein.

Sofern eine tumorgenetische bzw. molekularpathologische Untersuchung auch die Identifikation von gesundheitsrelevanten (potenziell) konstitutionellen Varianten umfasst, handelt es sich um den Analysetyp 2 (oder ggf. auch den Analysetyp 3 oder 4), welcher nach GTG verpflichtend eine Aufklärung und das schriftliche Einverständnis der untersuchten Personen einschließt (bei primär prädiktiv relevanten konstitutionellen Varianten auch eine genetische Beratung). Bei Nachweis einer konstitutionellen Mutation in einem Tumor sollte dieser Befund der untersuchten Person in einer formellen genetischen Beratung mitgeteilt und erläutert werden. Dies wird auch der Bedeutung der konstitutionellen genetischen Analyse für die untersuchte Person bzw. ihre Angehörigen gerecht. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte stellte in Österreich die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) unter wesentlicher Beteiligung der Medizinischen Genetik bereits 2015 fest, dass vor der Untersuchung von Eierstockkrebs-Gewebe auf *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen das informierte Einverständnis der betroffenen Frau einzuholen ist; dafür wurde ein spezifischer Aufklärungsbogen zur Verfügung gestellt (Marth et al. 2015). Auch in der Revision des GTG 2016 wurde im neu formulierten § 67 ausdrücklich festgelegt, dass Versicherer die Ergebnisse genetischer Analysen nur dann verwenden dürfen, wenn es sich um Analysen des Typs 1 handelt und daraus „keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 möglich sind“ (BGBl. I Nr. 112/2016). Dies sollte bei der anstehenden GTG-Revision durch entsprechende Definitionen noch klarer dargestellt werden.

5 Aufklärung und Beratung bei genetischer Diagnostik

5.1 Einleitung

Die technischen Diagnostikmöglichkeiten in der Medizinischen Genetik, die wissenschaftliche Datenlage, die zur Befundinterpretation zur Verfügung steht, sowie der damit indizierte Untersuchungsumfang bei genetischen Fragestellungen entwickeln sich rasant weiter. Die Indikationsstellung, Aufklärung für die genetische Untersuchung und die Mitteilung genetischer Befunde sind dementsprechend herausfordernd. Gleichzeitig hat genetische Diagnostik eine große Tragweite für die untersuchten Personen, da sie in vielen Fällen die Voraussetzung für gezielte Therapien, Vorsorgemaßnahmen sowie Familien- und Lebensplanung darstellt. Mittels genetischer Diagnostik wird – im Gegensatz zur Untersuchung sich ändernder Laborparameter – ein lebenslang unveränderlicher Befund erstellt. Aus diesem Grund sind genetische Befunde in Bezug auf Datensicherheit auch besonders schützenswert. Besonders bei prädiktiven Untersuchungen muss sichergestellt werden, dass betroffene Personen eine gut informierte Entscheidung treffen können, ob eine angebotene Untersuchung tatsächlich durchgeführt werden soll, da sie ein Leben lang mit einer genetischen Diagnose – sofern sie gestellt wird – konfrontiert sind.

Genetische Veränderungen sind in vielen Fällen für mehrere Organsysteme relevant und erfordern multidisziplinäre Vorsorgeuntersuchungen. Gleichzeitig betreffen sie in vielen Fällen mehrere Mitglieder einer Familie, da sie vererbt werden können. Diese Besonderheiten werden im Rahmen der *genetischen Beratung* berücksichtigt, welche die ratsuchende Person medizinisch in ihrer Ganzheit und dem Kontext ihres Umfelds betrachtet und Erkrankungen und Risiken von Familienmitgliedern sowohl diagnostisch als auch hinsichtlich Vorsorgeempfehlungen mitberücksichtigt. Bei der Durchführung einer genetischen Beratung sind daher besondere Kompetenzen der personenzentrierten Gesprächsführung notwendig. Im Gegensatz dazu steht bei der *Aufklärung vor Durchführung einer diagnostischen genetischen Untersuchung* bzw. im fachspezifischen Diagnosegespräch, welches im Indikationsgebiet der jeweiligen Fachärztin oder des jeweiligen Facharztes durchgeführt wird, in der Regel die Bedeutung der genetischen Untersuchung für die Diagnose bei der untersuchten Person im Mittelpunkt. Die genetische Sprechstunde umfasst insofern zwei komplementäre aber unterscheidbare Hauptkomponenten: einerseits genetische Aufklärung und Diagnosegespräch, bei denen die genetischen Ursachen einer bestehenden Krankheit und ihre Bedeutung für Therapie und Prognose im Mittelpunkt stehen, und andererseits die genetische Beratung, die sich mit der Bedeutung einer genetischen Diagnose oder Belastung für die eigene Zukunft sowie für die eigenen Kinder und andere Angehörige beschäftigt und die Ratsuchenden bei komplexen, oft sehr persönlichen Entscheidungen unterstützt (Resta et al. 2006).

5.2 Genetische Aufklärung, Einverständniserklärung und Diagnosegespräch

Die genetische Aufklärung vor einer genetischen Untersuchung und die Befundmitteilung im Rahmen eines Diagnosegesprächs dienen in erster Linie der Weitergabe von Wissen an die Patientinnen oder Patienten, welche die medizinischen Zusammenhänge ausreichend verstehen müssen, um ein informiertes Einverständnis zu geben und die Bedeutung eines Befundes für die weitere Behandlung nachvollziehen zu können. Die Anforderungen dafür sind in § 69 (1) GTG bereits umfänglich festgelegt. Demnach muss dabei über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der geplanten genetischen Untersuchung informiert werden, wobei auch auf die Möglichkeit von unerwarteten Ergebnissen und die damit verbundenen Konsequenzen eingegangen werden muss. Das Aufklärungsgespräch muss nondirektiv erfolgen, wobei auf die Vor- und Nachteile der Untersuchung hingewiesen werden muss. Für eine Entscheidung muss der zu untersuchenden Person ausreichend fachliche Information in individuell-verständlicher Sprache zur Verfügung gestellt werden. Die aufklärenden Ärztinnen oder Ärzte müssen in der Lage sein, die Möglichkeiten und Grenzen der geplanten Untersuchung zu vermitteln und nach Erhalt des Untersuchungsbefundes das Ergebnis der untersuchten Person mitzuteilen. In der Einverständniserklärung bestätigt die zu untersuchende Person, dass sie ausreichend informiert und aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat.

Die umfassende Aufklärung über die medizinischen Zusammenhänge vor einer diagnostischen genetischen Untersuchung, das Einholen des Einverständnisses sowie die Befundmitteilung mit Blick auf die zukünftige Therapie und Betreuung im Rahmen eines Diagnosegesprächs nach der Untersuchung sind fachärztliche Leistungen, welche sowohl durch Fachärztinnen und Fachärzte für Medizinische Genetik als auch – bei entsprechender Ausbildung – durch Fachärztinnen und Fachärzte des entsprechenden Fachgebietes durchgeführt werden können. In der Vor- und Nachbereitung von diagnostischen genetischen Untersuchungen kann es auch sinnvoll sein, für Teilaspekte auf eine Unterstützung durch anderes medizinisches oder z.B. psychologisch geschultes Fachpersonal zurückzugreifen.

Grundsätzlich sollten alle Ärztinnen und Ärzte in den ihnen zugeordneten Fachgebieten in der Lage sein, genetische Untersuchungen für die von ihnen betreuten Patientinnen und Patienten zu veranlassen, sofern dies für die Betreuung notwendig ist und sofern sie durch eine entsprechende Ausbildung zu einer kompetenten Aufklärung und Einholung des Einverständnisses sowie der Umsetzung der genetischen Befunde befähigt sind. Bei Ärztinnen oder Ärzten für Allgemeinmedizin, denen kein eigenes Fachgebiet zugewiesen ist, sind diese Voraussetzungen in der Regel nicht gegeben, allerdings sollte beispielsweise die Veranlassung von pharmakogenetischen Untersuchungen oder die Bestimmung von standardisiert interpretierbaren funktionellen genetischen Varianten möglich sein.

5.3 Genetische Beratung

Die Genetische Beratung ist ein persönlicher Kommunikationsprozess, bei dem nicht die ärztliche Intervention, sondern die Erläuterung von komplexen Inhalten auch im Blick auf mögliche physische, psychische und soziale Auswirkungen sowie ggf. herausfordernde persönliche Entscheidungen im Zentrum steht (Resta 2019). Wesentliche Aspekte der genetischen Beratung sind auch die Vermittlung von Wahrscheinlichkeiten für genetische Krankheiten bei den Ratsuchenden selber oder zukünftigen Kindern, Möglichkeiten der genetischen Abklärung, sowie die Vermittlung der Bedeutung eines genetischen Befundes und den sich daraus ergebenden Konsequenzen für die medizinische Betreuung, persönliche Lebensplanung, Familienplanung und für andere Familienmitglieder. Für die genetische Beratung ist neben der detaillierten Kenntnis der medizinischen Genetik eine besondere Expertise in Gesprächsführung von zentraler Bedeutung (Skirton et al. 2015).

Eine genetische Beratung bedarf eines zeitlich und räumlich adäquaten Gesprächsrahmens und soll möglichst außerhalb der üblichen ambulanten oder stationären diagnostisch-therapeutischen Versorgungsstrukturen in der Klinik erfolgen. Es ist von Vorteil, wenn eine genetische Beratung nicht durch die primär betreuenden Ärztinnen oder Ärzte erfolgt, sondern in einem geschützten Rahmen außerhalb der medizinischen Routine, um ggf. das Ansprechen von persönlichen Fragen und Anliegen der Ratsuchenden zu erleichtern. Die genetische Beratung berücksichtigt die individuelle Werthaltung, zeichnet sich durch einen ergebnisoffenen Ansatz aus, und unterstützt die Ratsuchenden insofern dabei, informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen. Dieser Prozess wird immer durch einen umfangreicheren persönlichen Beratungsbrief abgeschlossen, in dem die Inhalte des Beratungsgesprächs insbesondere mit Blick auf die eigene Gesundheit und damit verknüpfte Entscheidungen sowie die Bedeutung für andere Familienangehörige in allgemeinverständlicher Sprache zusammengefasst werden. Der Beratungsbrief ist an die Personen gerichtet, die beraten wurden, und wird den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nachrichtlich mitgeteilt, sofern dies nicht von den Ratsuchenden abgelehnt wird.

Eine kompetente genetische Beratung ist speziell in drei Kontexten besonders relevant:

- nach der Diagnose einer genetisch verursachten Krankheit zur Erläuterung der genetischen Ursache, zur Information über den Hintergrund der Krankheit einschließlich der genetischen Grundlagen mit Beschreibung des der Krankheit zugrundeliegenden Erbgangs, zur Besprechung der Konsequenzen für die zukünftige eigene Gesundheit sowie die Bedeutung für andere Familienangehörige, speziell für eigene Kinder;
- vor einer prädiktiven genetischen Untersuchung auf zukünftige Erkrankungsrisiken, wobei auch auf mögliche emotionale, psychosoziale, familiäre sowie auch ggf. finanzielle und versicherungstechnische Konsequenzen unter Abwägung der Vor- und Nachteile einer genetischen Untersuchung eingegangen werden muss;
- im Rahmen der Familienplanung zur Besprechung und ggf. Abklärung einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer genetischen Krankheit oder Fehlbildung bei einem zukünftigen Kind.

Ein besonderer Aspekt der genetischen Beratung ist die Berücksichtigung von Krankheiten oder anderen Auffälligkeiten in der Familie, welche durch Erstellung eines detaillierten Familienstammbaums über mindestens drei Generationen systematisch erfasst und im Hinblick auf eine mögliche Vererbung bewertet werden. Sofern das Ergebnis einer genetischen Untersuchung von unmittelbarer Bedeutung für Angehörige außerhalb der eigenen Kernfamilie ist, wird üblicherweise neben dem individuellen Beratungsbrief ein sogenannter *Familienbrief* erstellt, in welchem die für die Angehörigen relevanten Informationen in kompakten Umfang zusammengefasst werden und Kontaktinformation für eine eigene genetische Beratung vermerkt sind. Der Familienbrief ist ein wichtiges Dokument zur Weitergabe komplexer und ggf. persönlicher Informationen innerhalb von Familien, und das Verfassen eines Familienbriefs sollte vergleichbar zum Verfassen eines Beratungsbriefs zumindest im Gentechnikbuch verankert werden.

5.4 Nichtärztliche genetische Beratung

Durch die rasche Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten mittels massiv-paralleler Sequenzierung bei stark gestiegenem Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung nimmt der Bedarf an qualifizierten Personen für die kompetente genetische Beratung rapide zu. In den meisten Ländern weltweit ist die genetische Beratung daher keine exklusiv ärztliche Aufgabe, sondern kann auch durch kompetente Fachpersonen durchgeführt werden. Seit den 1960er Jahren gibt es in einer wachsenden Zahl von Gesundheitssystemen weltweit das Berufsbild des *Genetic Counsellors* als einer akademisch ausgebildeten nichtärztlichen Fachperson, welche in einer medizinisch-genetischen Versorgungsstruktur die genetische Beratung übernehmen kann (Ormond et al. 2024). Die Vermittlung komplexer, z.T. hoch emotionaler Informationen und die Unterstützung bei z.T. fundamental lebensrelevanten Entscheidungen im Zusammenhang mit genetischen Analysen bedarf neben der umfassenden Kenntnis in medizinischer Genetik einer fundierten Expertise in personen- und familienzentrierter medizinisch-genetischer Kommunikation. Für die umfassende Qualifikation als Genetic Counsellor hat sich international die akademische Ausbildung auf MSc-Niveau durchgesetzt; in Europa ist ein international standardisiertes Curriculum schon seit vielen Jahren durch das European Board of Medical Genetics (EBMG) geregelt (Skirton et al. 2013).

Im deutschen Sprachraum (u.a. auch in der deutschsprachigen, aber nicht der französischsprachigen Schweiz) wurde das Berufsbild des genetischen Counsellors lange Zeit auch aus semantischen Gründen abgelehnt, da der Begriff des „genetischen Beraters“ (die wörtliche Übersetzung von *Genetic Counsellor*) von Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Medizinische Genetik/Humangenetik als Begriff für das eigene Berufsbild verwendet wurde. Erst 2019 wurde der erste MSc-Universitätslehrgang für Genetisches und Genomisches Counselling an der Medizinischen Universität Innsbruck eingeführt (Schwaninger et al. 2021) und durch das EBMG akkreditiert, was den Absolventinnen die europaweite professionelle Anerkennung sichert und eine internationale Tätigkeit ermöglicht. Inzwischen wird der im deutschsprachigen Raum neue Gesundheitsberuf unter der Bezeichnung *Genetischer Fachberater /*

Genetische Fachberaterin auch von den humangenetischen Fachgesellschaften unterstützt. In Österreich wurde die Einführung des Berufsbildes im Rahmen von Mitgliederversammlungen 2022 und 2024 diskutiert. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hat 2024 mit der breiten Unterstützung der Mitgliederversammlung eine eigene Kommission für Genetische Fachberater*innen eingesetzt, die mit der Etablierung, Koordinierung und Repräsentation der Berufsgruppe beauftragt ist und durch Mitglieder aus Österreich, Deutschland und der Schweiz besetzt ist. Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) zeigt sich in ihrem Tätigkeitsbericht 2022 ‚überzeugt vom Potential in der Übernahme eines Teils der genetischen Beratung durch Genetic Counsellors‘ (GUMEK 2022). Inzwischen wird auch in Deutschland die formelle Einführung angestrebt (Heidemann et al. 2024).

5.4.1 Aktuelle internationale gesetzliche Regelungen

Eine nicht-ärztliche genetische Beratung durch Genetic Counsellors wird in den meisten Ländern weltweit akzeptiert. In der Schweiz stipuliert das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG), dass eine Ärztin oder ein Arzt, welche/welcher eine genetische Untersuchung veranlasst, für eine genetische Beratung der betroffenen Person sorgen muss. Bezüglich der beratenden Person wurde in der Überarbeitung 2018 in Art. 21 (2) GUMG lediglich festgelegt, dass eine genetische Beratung „durch eine fachkundige Person erfolgen“ muss, es sich also nicht um eine notwendigerweise ärztliche Leistung handelt.

Das deutsche Gendiagnostikgesetz legt in § 7 (3) GenDG fest, dass eine genetische Beratung im Rahmen einer genetischen Untersuchung nur durch Ärztinnen oder Ärzte vorgenommen werden darf, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben; für prädiktive Analysen wird dabei eine Facharztqualifikation im jeweils relevanten Fachgebiet gefordert. Allerdings kann nach § 10 (3) mit Zustimmung der betroffenen Person „eine weitere sachverständige Person mitberatend hinzugezogen werden“, was die Integration von Beratungsleistungen durch Fachberater*innen im Rahmen einer fachärztlich veranlassten genetischen Untersuchung zulässt. Der Arztvorbehalt der genetischen Beratung wird nicht beeinträchtigt, wenn Teilaspekte der klinisch-genetischen Aufgaben wie Einholen von ärztlichen Unterlagen, vorbereitende Erhebung der Eigen- und Familienanamnese, standardisierte Erläuterung diagnostischer Abläufe, Berechnung von Risiken mithilfe von Risikokalkulationsprogrammen, Unterstützung bei psychosozialen Fragen und der informierten Entscheidungsfindung etc. an Genetische Fachberater*innen delegiert werden, um die Effizienz und fachliche Breite der genetischen Sprechstunden zu erhöhen und so dem wachsenden Bedarf an genetischen Beratungen gerecht zu werden. Hervorzuheben ist dabei, dass die Tätigkeit von Genetischen Fachberater*innen unter fachärztlich medizinisch-genetischer Verantwortung und Supervision erfolgt; die klinische Verantwortlichkeit verbleibt insofern uneingeschränkt bei der Fachärztin oder dem Facharzt für Medizinische Genetik. Es wird keine selbständige Tätigkeit der Genetischen Fachberater*innen angestrebt, die Tätigkeit soll im interprofessionellen Kontext einer medizinisch-genetischen Einrichtung unter fachärztlich medizinisch-genetischer Supervision erfolgen (Schwaninger et al. 2024).

5.5 Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Aufklärung und das Einholen des Einverständnisses vor einer genetischen Untersuchung einerseits und die genetische Beratung im Zusammenhang mit genetischen Fragestellungen andererseits sind grundsätzlich unterschiedliche Leistungen, die unterschiedliche fachliche Qualifikationen voraussetzen und im GTG separat betrachtet werden sollten.

- *Aufklärung mit Einholen des Einverständnisses sowie das Diagnosegespräch* im Rahmen einer ärztlich indizierten und begleiteten diagnostischen Untersuchung sind fachärztliche Leistungen, welche sowohl durch Fachärztinnen und Fachärzte für Medizinische Genetik als auch – bei entsprechender Ausbildung – durch Fachärztinnen und Fachärzte für das entsprechende Fachgebiet durchgeführt werden können, wobei es sinnvoll sein kann, für Teilaspekte auf weiteres medizinisches oder z.B. klinisch-psychologisches Fachpersonal zurückzugreifen.
- Die *genetische Beratung* ist ein komplexer Kommunikationsprozess, der unter besonderen zeitlichen und räumlichen Rahmenbedingungen stattfindet und für den eine besondere Gesprächsführungskompetenz und Expertise in Bezug auf genetische Fragestellungen zwingend notwendig ist. Sie ist für bestimmte, umschriebene Fragestellungen – speziell nach der Stellung einer genetischen Diagnose sowie im Zusammenhang mit prädiktiven Untersuchungen – notwendig und bedarf einer umfassenden spezialisierten Ausbildung, welche bei Fachärztinnen und Fachärzten für Medizinische Genetik sowie bei genetischen Fachberaterinnen und Fachberatern (*Genetic Counsellors*) sichergestellt ist. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung durch entsprechend qualifiziertes nicht-ärztliches Fachpersonal unter fachärztlich medizinisch-genetischer Supervision sollte im GTG verankert werden, um den rapide ansteigenden Bedarf für kompetente genetische Beratungen abzudecken und die Qualität der genetischen Beratung zu verbessern.

Unterschiedliche Funktionen der Fachberufe der medizinischen Genetik innerhalb medizinischer Versorgungsstrukturen sind im Überblick in Abbildung 5 dargestellt (für das Berufsbild der Fachhumangenetiker*innen siehe Kapitel 8.2.1).

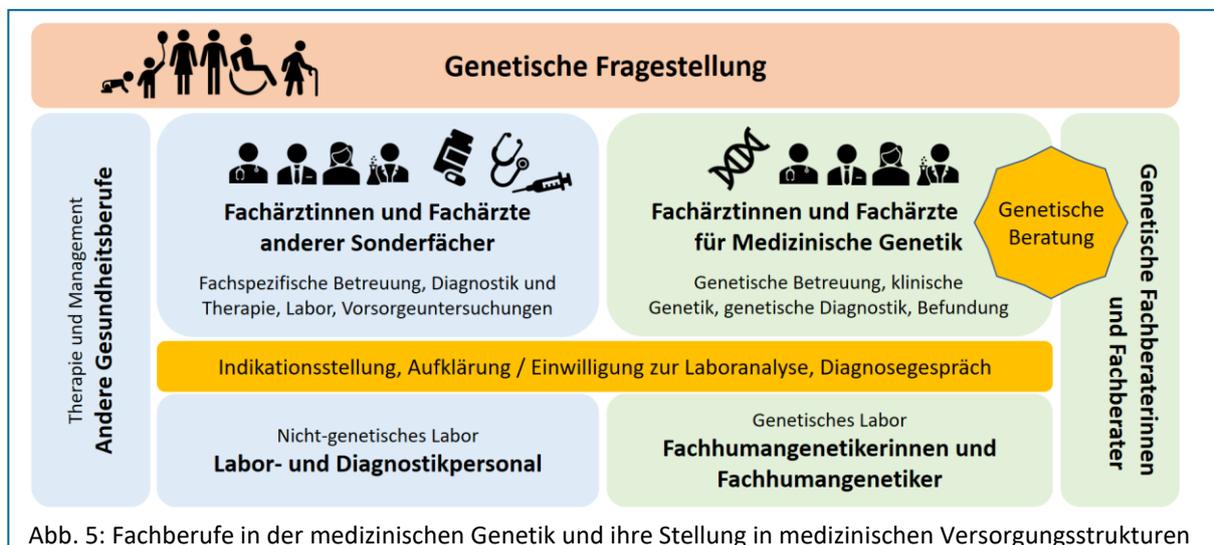


Abb. 5: Fachberufe in der medizinischen Genetik und ihre Stellung in medizinischen Versorgungsstrukturen

6 Genetisches Screening

6.1 Screeningkonzepte

Die individuelle Früherkennung von Krankheiten bzw. Krankheitsrisiken für eine verbesserte, effiziente und effektive Prophylaxe und Therapie ist ein Kernelement der „P4-Medizin“: personalisiert, prädiktiv, präventiv und partizipatorisch. Dies gilt in besonderem Maße für genetische Krankheitsrisiken, die lebenslang bestehen können und nicht selten mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Im Rahmen der medizinisch-genetischen Versorgungsstrukturen ermöglicht die gut etablierte Option der genetischen Beratung darüber hinaus eine kompetente Vermittlung komplexer Inhalte an die betroffenen Personen im Sinne einer optimalen Partizipation an Entscheidungsprozessen.

Konzepte für Reihenuntersuchungen auf genetische Krankheiten wurden erstmals in den 1960er Jahren im Zusammenhang mit der Einführung des Neugeborenen Screenings auf Phenylketonurie (PKU) entwickelt. Dabei ging es allerdings nicht um Testungen auf Ebene der DNA, sondern um die Analyse von biochemischen Markern. Die PKU ist eine autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselkrankheit, bei der die Umwandlung der Aminosäure Phenylalanin in die Aminosäure Tyrosin aufgrund von Mutationen im Phenylalaninhydroxylase-Gen (*PAH*) nicht möglich ist. In der Folge stauen sich Phenylalanin und Abbauprodukte an, wodurch es zu einer zunehmenden Hirnschädigung mit Entwicklungsstörung und geistiger Behinderung kommt. Vor der Geburt wird die Stoffwechselstörung über die Plazenta ausgeglichen, sodass betroffene Kinder klinisch gesund zur Welt kommen. Die PKU wurde 1934 erstmals von Asbjørn Følling beschrieben (Følling 1934); 1953 zeigten Horst Bickel et al., dass die PKU mit einer Spezialdiät erfolgreich behandelt werden kann (Bickel et al. 1953). Eine bereits eingetretene Hirnschädigung ist jedoch nicht reversibel, sodass eine erfolgreiche Behandlung eine Früherkennung vor Auftreten von Symptomen voraussetzt. 1963 entwickelte Robert Guthrie einen mikrobakteriellen Hemmtest, mit dem die für PKU typische Erhöhung der Blut-Phenylalaninspiegel in einer Stanze aus einer Trockenblutkarte nachgewiesen werden kann (Guthrie and Susi 1963). Dies erlaubte eine gleichzeitige, preiswerte Testung einer großen Zahl von Personen auf PKU, und legte die methodische Grundlage für die Einführung eines universellen Neugeborenen Screenings. Dieses wurde seit den 1960er Jahren in den meisten europäischen Staaten und Nordamerika sowie inzwischen weltweit eingeführt.

Im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation WHO publizierten 1968 Maxwell Wilson und Gunnar Jungner eine ausführliche Erörterung zum Thema „*Principles and Practice of Screening for Disease*“ (Wilson and Jungner 1968). Sie bezogen sich auf Screening als „die mutmaßliche Identifizierung einer nicht erkannten Krankheit oder eines Defekts durch die Anwendung von Tests, Untersuchungen oder anderen Verfahren, die schnell durchgeführt werden können. Screening-Tests dienen dazu, scheinbar gesunde Personen, die wahrscheinlich eine Krankheit haben, von denen zu unterscheiden, die wahrscheinlich keine haben. Ein Screening-Test ist nicht zur Diagnose gedacht. Personen mit positiven oder verdächtigen Befunden müssen zur

Diagnose und notwendigen Behandlung an ihre Ärzte überwiesen werden.“ (*“the presumptive identification of unrecognized disease or defect by the application of tests, examinations, or other procedures which can be applied rapidly. Screening tests sort out apparently well persons who probably have a disease from those who probably do not. A screening test is not intended to be diagnostic. Persons with positive or suspicious findings must be referred to their physicians for diagnosis and necessary treatment.”*)

Auf der Basis dieser Definition entwickelten Wilson und Jungner zehn Prinzipien, die bei der Etablierung von Screeningprogrammen berücksichtigt werden sollten (Wilson and Jungner 1968):

- (1) Die gesuchte Erkrankung sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellen.
- (2) Es sollte eine anerkannte Behandlung für Patienten mit einer anerkannten Krankheit geben.
- (3) Es sollten Einrichtungen für Diagnose und Behandlung zur Verfügung stehen.
- (4) Es sollte ein erkennbares latentes oder frühes symptomatisches Stadium geben.
- (5) Es sollte einen geeigneten Test oder eine geeignete Untersuchung geben.
- (6) Der Test sollte für die Bevölkerung akzeptabel sein.
- (7) Der natürliche Verlauf der Erkrankung, einschließlich der Entwicklung von einer latenten zu einer manifesten Erkrankung, sollte hinreichend bekannt sein.
- (8) Es sollte eine abgestimmte Richtlinie darüber geben, wer als Patient behandelt werden soll.
- (9) Die Kosten für die Fallfindung (einschließlich Diagnose und Behandlung der diagnostizierten Patienten) sollten im Verhältnis zu den möglichen Ausgaben für die medizinische Versorgung insgesamt wirtschaftlich ausgewogen sein.
- (10) Die Fallfindung sollte ein fortlaufender Prozess sein und kein „einmaliges“ Projekt.

Auch wenn einzelne Prinzipien immer wieder diskutiert wurden und Modifikationen in Betracht gezogen wurden, dienen die von Wilson und Jungner erarbeiteten Prinzipien seither als Grundlage für die meisten Screeningprogramme. Sie lassen sich – wie bereits von Wilson und Jungner erörtert – für zahlreiche unterschiedliche Erkrankungen anwenden, neben monogenen Krankheiten (wie beispielsweise der PKU) auch für multifaktorielle Risikofaktoren (wie erhöhte Cholesterinwerte im Blut oder erhöhter arterieller Blutdruck) oder die Früherkennung von Krankheiten wie Diabetes mellitus, Krebs oder Tuberkulose.

Im Rahmen von Screeningprogrammen sollte grundsätzlich sehr genau geprüft werden, wie zuverlässig z.B. ein verwendeter Biomarker tatsächlich das Auftreten und den Verlauf einer Erkrankung vorhersagen kann. Oft lassen sich lediglich Wahrscheinlichkeiten angeben, für die dann gegebenenfalls Früherkennungsmaßnahmen oder auf Vorsorgemaßnahmen angeboten werden müssen. Es gibt in der Vergangenheit zahllose Beispiele dafür, dass Krankheiten fälschlich in Screeningprogramme aufgenommen wurden, und erst im Verlauf festgestellt wurde, dass mehr Schaden angerichtet als Nutzen generiert wurde. Ein frühes Beispiel dafür ist die Histidinämie, eine monogene Stoffwechselstörung ohne eigenen Krankheitswert

(Brosco et al. 2010), die von 1969-1986 im österreichischen Neugeborenen-Screening erfasst wurde. Von insgesamt 124 betroffenen Kindern erhielten 59 eine invasive Spezialdiät, ohne dass sie irgend einen Nutzen davon hatten (Widhalm and Virmani 1994).

Screeningprogramme auf erbliche bzw. monogene Krankheiten verwenden bislang in aller Regel spezifische Biomarker-Analysen, d. h. die Untersuchung erfolgt auf der Ebene eines (biochemischen) Phänotyps. Das klassische Beispiel dafür ist die Bestimmung der Phenylalanin-Konzentration in der Trockenblutkarte beim Neugeborenen-Screening auf PKU. Auch die Hörtests bei Neugeborenen zur frühzeitigen Erfassung von angeborenen – oft monogen verursachten – Hörstörungen sind phänotypische Analysen. Ein *Screening auf Genotyp-Ebene*, also die Verwendung von DNA-Analysen für Screeningprogramme, unterscheidet sich nicht grundlegend von Phänotyp-basierten Screeningverfahren, sofern der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp eindeutig gesichert ist. Allerdings muss bei Sequenzierungen berücksichtigt werden, dass eine Prüfung der Krankheitsrelevanz für jede einzelne (potenziell) erfasste genetische Variante notwendig ist, da unterschiedliche genetischen Veränderungen im gleichen Gen mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern, Schweregraden oder Krankheitswahrscheinlichkeiten assoziiert sein können oder oft gar keine klinische Bedeutung haben. Bei molekulargenetischen Screeningprogrammen verschiebt sich insofern der Fokus von der Erfassung einer *Krankheit* zur Erfassung von *genetischen Veränderungen, die mit einer Krankheit assoziiert* sein können, es aber nicht sein müssen. Die von Wilson und Jungner formulierten Kriterien müssen bei genetischen Reihenuntersuchungen insofern nicht nur für die Zielkrankheit geprüft werden, sondern in Erweiterung des Kausalzusammenhangs auch für jede (potenziell) erfasste potenziell krankheitsursächliche genetische Veränderung.

Screeninguntersuchungen sind von konkreten prädiktiven Analysen dadurch unterschieden, dass es bei ihnen keine familiär erhöhte spezifische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der analysierten genetischen Variante bzw. der genetischen Krankheit oder des Krankheitsrisikos gibt.

6.2 Screeningprogramme in verschiedenen medizinischen Kontexten

Screeningprogramme werden in der Medizin in unterschiedlichen Settings durchgeführt, aus denen sich spezifische Anforderungen für die Auswahl von Zielkrankheiten und die Möglichkeiten von Aufklärung und individuellen Einverständniserklärungen ergeben. Nachfolgend werden wichtige Kontexte eines Screenings auf genetisch verursachte Krankheiten und Krankheitsrisiken im Überblick dargestellt.

6.2.1 Neugeborenen-Screening

Das Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Krankheiten, welche die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes erheblich gefährden und durch frühzeitige Maßnahmen effektiv behandelt werden können. Mehrheitlich handelt es sich dabei um

autosomal rezessiv erbliche Krankheiten, welche in der Familie nicht bekannt sind und von denen die Eltern nicht wissen, dass sie Anlageträger für die gleiche Krankheit sind. Aktuell werden im österreichischen Neugeborenen-Screening 25 Stoffwechselkrankheiten (darunter die oben bereits erwähnte PKU), zwei endokrine Krankheiten (darunter die nicht genetisch verursachte Hypothyreose), Mukoviszidose (Cystische Fibrose) sowie schwere angeborene Immundefekte und die spinale Muskelatrophie (SMA) erfasst. Die Diagnostik erfolgt aus getrockneten Blutstropfen des Neugeborenen auf einer Filterpapierkarte (Trockenblutkarte), welche an das Screeninglabor – in Österreich die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien – gesendet wird. Bis vor kurzem erfolgte das Neugeborenen-Screening für alle Krankheiten über die klinisch-chemische Analyse von krankheitsspezifischen Biomarkern (zum Beispiel Phenylalanin bei PKU). Vor wenigen Jahren wurde in Österreich mit dem Neugeborenen-Screening auf SMA erstmals eine konstitutionelle DNA-Analyse für diesen Zweck eingeführt. Mit einer Unterschrift auf der Filterpapierkarte erteilen die Eltern die Einwilligung in die Screeninguntersuchung und die Verarbeitung personenbezogener Daten sowie die Meldung einer allfälligen Diagnose an die relevante Untersuchungsstelle. Eine genetische Beratung ist im Rahmen der Blutentnahme weder vorgesehen noch realistisch möglich.

Grundsätzlich lassen sich aus der kindlichen DNA in der Trockenblutkarte nahezu alle relevanten genetischen Analysen bis hin zur Genomsequenzierung durchführen. Zu Recht wird argumentiert, dass ein Neugeborenen-Screening nicht auf Krankheiten reduziert werden sollte, für die passende Biomarker zur Verfügung stehen. In den letzten Jahren wurden daher in zahlreichen Ländern weltweit, speziell den USA und dem Vereinigten Königreich, aber auch in Australien und einzelnen europäischen Ländern, Projekte zur Integration der Genomsequenzierung in das Neugeborenen-Screening begonnen. In der Regel werden dabei Zielgene definiert, für die ein Mutationsnachweis als hilfreich für das Neugeborene oder die Familie angesehen wird. Bemerkenswerterweise gibt es ganz erhebliche Unterschiede in der Auswahl und Zahl der Zielgene: Eine Untersuchung von 7 internationalen Studien ergab eine Spannbreite von 237-889 Zielgenen in den unterschiedlichen Projekten, mit lediglich 53 übereinstimmend in allen Projekten erfassten Zielgenen (Betzler et al. 2024). Mehrheitlich handelt es sich dabei um Gene für Krankheiten, die bereits jetzt in Neugeborenen-Screening-Programmen erfasst werden. Aufgrund rasch fallender Kosten für genetische Analysen ist davon auszugehen, dass auch in Österreich früher oder später die umfassende genetische Analyse zahlreicher Zielgene in das Neugeborenen-Screening integriert werden könnte. Es ist daher notwendig, die zum Schutz der untersuchten Personen notwendigen Aspekte im österreichischen GTG zu verankern.

Für umfassende, genomweite Screeninganalysen bei Kindern ist zu berücksichtigen, dass hier die Eltern ohne umfassende Aufklärung bzw. Beratung das Einverständnis stellvertretend für das Kind geben. In genomweiten Analysen können grundsätzlich auch Krankheits-Prädispositionen erkannt werden, welche sich in der Regel erst im Erwachsenenalter manifestieren; ein naheliegendes Beispiel dafür ist eine erbliche Veranlagung für Brust- und Eierstockkrebs.

Grundsätzlich soll entsprechend einschlägiger Leitlinien internationaler Fachgesellschaften eine prädiktive genetische Diagnostik im Kindesalter nur dann erfolgen, wenn sich aus dem Mutationsnachweis eine direkte klinische Relevanz im Kindesalter ergibt (European Society of Human Genetics 2009; Vears et al. 2024), allerdings ist gut möglich, dass sich die allgemeine Auffassung diesbezüglich in den nächsten Jahren ändern könnte. Es könnte argumentiert werden, dass der Nachweis einer entsprechenden Prädisposition einerseits keinen Nachteil für das Kind darstellt, das Neugeborenenenscreening eine einzigartige, im Erwachsenenalter nicht wieder zu erwartende Gelegenheit ist, und dass der Nachweis einer ggf. auch bei einem der Eltern vorliegenden Krankheits-Prädisposition für diese und andere Familienmitglieder von großer Bedeutung wäre, was eine Aufnahme in das Screeningprogramm rechtfertigen könnte. Inwieweit dies als Option bei der gesetzlichen Regulierung von Screeningprogrammen berücksichtigt werden sollte, ist offen.

6.2.2 Genetische Screeningprogramme bei einwilligungsfähigen Erwachsenen

Anders als bei klinisch oder familiär indizierten diagnostischen oder prädiktiven Analysen liegt es im Wesen von genetischen Screeninguntersuchungen, dass eine umfassende persönliche genetische Beratung im Vorfeld in der Regel nicht sinnvoll möglich ist. Dies hängt auch mit der Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Befund zusammen: während zum Beispiel bei einer genetisch gesicherten Krebs-Prädisposition in der Familie für eine Person oft eine relativ hohe individuelle Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 % besteht, ebenfalls die in der Familie bekannte Mutation zu tragen, ist bei genetischen Screeninguntersuchungen das individuelle Risiko oft nur sehr gering, und es müsste eine sehr große Zahl von Personen beraten werden, die dann unauffällig getestet würden. Nichtsdestotrotz können genetische Screeninguntersuchungen in der Allgemeinbevölkerung auch ohne familiäre Belastung sowohl individuell nützlich als auch kosteneffizient sein (Sun et al. 2024). Bei der Revision des GTG sollten Mechanismen festgelegt werden, welche genetische Screeninguntersuchungen auch dann ermöglichen, wenn nicht alle für prädiktive Testungen vorgesehenen genetischen Beratungsanforderungen vor der Testung erfüllbar sind.

6.2.3 Opportunistisches genomisches Screening

Exom- oder Genomsequenzierungen umfassen große genetische Datenmengen, aus denen sich klinisch relevante Informationen jenseits der eigentlichen Indikation für die Untersuchung ableiten lassen. Die gezielte Suche nach möglichen krankheitsrelevanten Mutationen, welche von der eigentlichen klinischen Fragestellung unabhängig sind, in großen Exom- oder Genomdatensätzen wird als opportunistisches genomisches Screening (OGS) bezeichnet. Dieses wird im Abschnitt 7 über Zufalls- und Zusatzbefunde genauer behandelt.

6.2.4 Genetisches Screening in der Schwangerschaft

Im Rahmen von Schwangerschaften werden seit vielen Jahrzehnten Untersuchungen auf häufige Chromosomenveränderungen beim Kind angeboten, welche grundsätzlich als genetische Screeninguntersuchungen zu klassifizieren sind. Zahlenmäßige chromosomale

Veränderungen (Aneuploidien) treten gehäuft bei erhöhtem mütterlichen Alter auf: Die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit einer Trisomie 21, der häufigsten lebensfähigen autosomalen Trisomie des Menschen, liegt bei einem mütterlichen Alter von < 30 Jahren bei unter 0,1 % und überschreitet 1 % im Alter von 40 Jahren. Eine Chromosomenveränderung beim heranreifenden Kind lässt sich seit den 1970er Jahren verlässlich über eine invasive Diagnostik (Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie) nachweisen, welche üblicherweise schwangeren Frauen erst ab dem Alter von 35 Jahren angeboten wurde, die aber mit einem gewissen Fehlgeburtsrisiko assoziiert ist. Im weiteren Verlauf wurden Biomarkeranalysen im maternalen Blut (Triple-Test) entwickelt, durch welche sich die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 beim Fetus genauer abschätzen lässt als nur durch das mütterliche Alter. Pränatale Ultraschalluntersuchungen können über den Nachweis von Organfehlbildungen oder auch diskreten körperlichen Auffälligkeiten (sog. soft marker) Hinweise auf eine fetale Chromosomenveränderung oder eine andere genetische Krankheit bzw. angeborene Fehlbildung liefern. Speziell die Bestimmung der Nackentransparenz im Zeitraum zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche – eine verstärkte Ansammlung von Flüssigkeit im Nackenbereich des Feten gegebenenfalls zusammen mit Auffälligkeiten des Nasenbeins – können Hinweise auf eine fetale Trisomie 21 geben. In Kombination mit maternalen Biomarkeranalysen wird dies als Ersttrimesterscreening (ETS) bzw. Combined-Test bezeichnet. Die genannten Verfahren liefern allerdings keine sichere Diagnose, sondern müssen nach Definition einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit durch eine invasive Diagnostik ergänzt werden. Seit mehr als 10 Jahren steht nun schließlich die nichtinvasive pränatale Testung (NIPT) zum Nachweis von genetischen Veränderungen beim Fetus zur Verfügung. Sie beruht auf dem Nachweis von freien, aus der Plazenta stammenden DNA-Fragmenten im mütterlichen Blut, welche z.B. Aussagen über Zahlabweichungen der Chromosomen beim Fetus erlauben. Damit kann das Vorliegen z.B. einer Trisomie 21 beim heranreifenden Kind sehr verlässlich (sehr hohe Sensitivität und Spezifität, wenn auch nicht ganz 100 %) aus einer einfachen maternalen Blutprobe ohne Risiko für eine Fehlgeburt oder andere Komplikationen vorhergesagt werden.

Das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG) zählt auch eine „Untersuchung des Embryos oder Fetus, mit der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung des Embryos oder Fetus ermittelt werden soll“ zu den genetischen Untersuchungen mit besonderem Aufklärungs- und Beratungsbedarf. Dies umfasst insofern ausdrücklich auch Untersuchungen auf Phänotypenebene wie beispielsweise fetale Ultraschalluntersuchungen, sofern sie der Erfassung von Hinweisen auf eine mögliche genetische Krankheit dienen. Diese in sich schlüssige Regelung sollte auch für das österreichische GTG in Betracht gezogen werden. Auch eine nicht spezifisch indizierte NIPT ohne fetale klinische Auffälligkeiten ist als prädiktiver genetischer Test einzustufen. Besonders relevant ist dabei, dass eine fetal diagnostizierte genetische Krankheit in der Regel nicht spezifisch intrauterin therapierbar ist und als Handlungsoption oft nur ein Schwangerschaftsabbruch infrage kommt. Grundsätzlich sollten alle pränatalen Screeninguntersuchungen, welche die Abklärung genetischer Eigenschaften des Embryos oder Feten

zum Ziel haben, im Rahmen des GTG berücksichtigt werden, unabhängig davon, ob die entsprechende Untersuchung auf Genotyp- oder Phänotyp-Ebene erfolgt.

6.2.5 Untersuchung auf rezessive Krankheitsanlagen

Autosomal rezessive Krankheiten, die zu schweren Entwicklungs- bzw. Organfunktionsstörungen im Kindesalter führen, sind als Einzeldiagnose selten, tragen in der Gesamtheit aber zu bis zu 20% der kindlichen Mortalität bei. Eine autosomal rezessive Krankheit tritt dann auf, wenn beide Exemplare des gleichen autosomalen Gens (biallelisch homozygot oder compound heterozygot) eine krankheitsursächliche Mutation tragen; die Eltern sind dann in der Regel heterozygote Anlageträger (englisch *Carrier*) für diese Krankheit. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der gleichen Krankheit bei einem nachfolgenden Kind beträgt dann 25 %. Es gibt mehr als 1000 verschiedene autosomal rezessive Erkrankungen, deren molekulare Basis bekannt ist. Eine genetische Untersuchung auf eine Anlageträgerschaft für eine autosomal rezessive Krankheit ist grundsätzlich möglich und findet typischerweise in zwei unterschiedlichen Kontexten statt:

- Bei manchen Personen ist eine heterozygote Anlageträgerschaft z.B. aufgrund einer rezessiven Krankheit in der Familie oder einem anderen Grund bekannt. In diesem Fall besteht nur dann ein Krankheitsrisiko für ein (zukünftiges) Kind, wenn die Partnerin oder der Partner eine Anlage für die gleiche Krankheit trägt. Sofern keine genetische Verwandtschaft des Paares besteht, liegt die Wahrscheinlichkeit dafür meist bei < 1 %, kann je nach Häufigkeit aber auch mehrere Prozent betragen. Dies kann durch eine genetische Untersuchung bei der Partnerin bzw. dem Partner geklärt werden.
- Grundsätzlich können Paare auch gemeinsam auf zufälligerweise bei beiden vorliegende Anlageträgerschaften für dieselbe Krankheit untersucht werden. Diese auch als reproduktives Carrierscreening (RCS) bezeichnete Analyse wird bei Kinderwunsch speziell im Rahmen von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen zunehmend angeboten oder eingefordert. Die Diskussion zur Implementierung eines RCS von Paaren mit Kinderwunsch ist international hochaktuell und wird auch in Österreich intensiv diskutiert. Details werden im nachfolgenden Abschnitt 6.2.6 genauer besprochen.

Der Nachweis einer heterozygoten Anlageträgerschaft bei einer Person ohne entsprechende Kenntnis der genetischen Konstitution der Partnerin oder des Partners bedeutet – sofern keine Verwandtschaft vorliegt – in der Regel nur ein geringes Krankheitsrisiko oft deutlich unter 1 % bei einem Kind. Dennoch ist konsequenterweise der Partner bzw. die Partnerin im Rahmen einer gemeinsamen genetischen Beratung in die Frage des Umgangs mit den verbleibenden Risiken einzubinden, einschließlich einer entsprechenden genetischen Testung. Außerdem ist das Wissen einer Anlageträgerschaft mit einer Verantwortung gegenüber weiteren Angehörigen verbunden, zumal die meisten autosomal rezessiven Mutationen unbemerkt über viele Generationen weitervererbt werden und statistisch 50 % der Geschwister und in der Regel ein Elternteil Anlageträger sind.

6.2.6 Besonderheiten des reproduktiven Carrierscreenings

Der Begriff *reproduktives Carrierscreening* (RCS) ist in der Fachliteratur auch als „präkonzeptionelles Carrierscreening“ oder „Expanded Carrier Screening“ bekannt. Es bezieht sich auf das Angebot eines nicht anlassbezogenen Screenings auf eine mögliche Anlageträgerschaft für autosomal rezessive oder (bei Frauen) X-chromosomale Krankheiten vor oder während einer Schwangerschaft, um Konstellationen zu identifizieren, in denen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren genetischen Krankheit bei einem Kind stark erhöht ist. Anders als in Familien, in denen eine autosomal rezessive oder X-chromosomale Krankheit bereits bekannt ist, richtet sich das RCS an Paare, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung als nicht risikobehaftet für eine entsprechende Krankheit bei ihren Kindern gelten. Damit gelten besondere Anforderungen an die Frage des Untersuchungsangebots und die Voraussetzungen für informierte und reflektierte Entscheidungen hinsichtlich unterschiedlicher Handlungsoptionen bei Kinderwunsch.

Die European Society of Human Genetics (ESHG) betont die reproduktive Autonomie von Paaren mit Kinderwunsch und das berechtigte Interesse an dem Angebot eines Screenings auf Anlageträgerschaft (Henneman et al. 2016). Handlungsoptionen sind je nach gesetzlichen Grundlagen in den jeweiligen Ländern in erster Linie das Angebot einer pränatalen oder präimplantativen Diagnostik, aber auch Alternativen wie eine Ei- beziehungsweise Samenzellspende, Überdenken des Kinderwunsches, Adoption oder die Akzeptanz eines eventuell betroffenen Kindes. Bisher gibt es in Europa ein entsprechendes Angebot nur in der privaten Gesundheitsmedizin und steht damit nur Paaren zur Verfügung, die ein Angebot eines privaten Dienstleisters in Anspruch nehmen und sich die Kosten für die Untersuchung leisten können. Sollte im öffentlichen Gesundheitswesen ein genomisches Neugeborenen-screening eingeführt werden, wäre jedenfalls auch zu fordern, dass Paare bereits vor der Geburt eines schwer betroffenen Kindes die Möglichkeit erhalten sollten, sich über ihre genetischen Anlageträgerschaften zu informieren.

Bei etwa 2 % der nichtverwandten Paare in Mitteleuropa ist durch eine genetische Anlageträgerschaft ein erhöhtes Risiko für eine autosomal-rezessive Erkrankung der Nachkommen gegeben, welches dann im Rahmen einer genetischen Beratung erläutert werden müsste. Für Paare mit genetischer Verwandtschaft (Konsanguinität) sind die Risiken deutlich höher. Die Akzeptanz eines RCS wurde in einer großen australischen Studie mit über 9000 Paaren ausführlich geprüft. In dieser Studie würden sich 76,6% der Paare mit einem erhöhten genetischen Risiko für eine reproduktive Maßnahme entscheiden, um ein Erkrankungsrisiko bei künftigen Kindern auszuschließen (Kirk et al. 2024).

Für die Implementierung eines RCS müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. *Umfang des Angebots, Methoden der Testung und Paneldesign*: Die Auswahl der zu untersuchenden Gene und der Umfang der getesteten pathogenen Varianten bedarf klarer Regelungen in Analogie zur Erhebung von genetischen Zusatzbefunden (siehe Kapitel 7). Da mit modernen Techniken mittlerweile ein breites Spektrum an Genen

kostengünstig und in kurzer Zeit analysiert werden kann, muss exakt definiert werden, welche Krankheiten in einem Screening auf Anlageträgerschaften beinhaltet sein sollen und nach welchen Kriterien diese zu kategorisieren sind. Das American College of Medical Genetics (ACMG) hat ein vierstufiges Angebot vorgeschlagen, das die Häufigkeit der jeweiligen Erkrankungen in der amerikanischen Bevölkerung und Herkunft bzw. Konsanguinität des Paares berücksichtigt (Gregg et al. 2021). Es wäre sinnvoll, dies ggf. in einer dafür eingerichteten Kommission für Österreich zu diskutieren und mögliche Zielgene festzulegen.

2. *Zielgruppe, praktische Implementierung, Information und Aufklärung:* Die Rahmenbedingungen für eine Implementierung (Information und Aufklärung, informierte Einwilligung, Ergebnisübermittlung und genetische Beratung nach der Testung) müssen eindeutig definiert werden. Das Angebot sollte primär für Paare vor einer Schwangerschaft gelten, aber bereits Schwangere nicht ausschließen. In Abhängigkeit von der Organisation des Gesundheitswesens müssen Hausärztinnen bzw. -ärzte (oder Frauenärztinnen bzw. -ärzte) über das Angebot informiert werden, um Paare auf die Testung vorzubereiten und zu begleiten. Gute Erfahrungen wurden dazu bereits in den Niederlanden und in Australien gemacht (Kirk et al. 2024; Schuurmans et al. 2019). Nach den Empfehlungen der ESHG (Henneman et al. 2016) ist ein „broad consent“ notwendig, da es im Vorfeld nicht möglich ist, alle denkbaren Erkrankungen zu adressieren. Es sollte eine Paar-basierte Rückmeldung erfolgen, da der Nachweis von Anlageträgerschaften bei autosomal rezessiven Erkrankungen bei jeder einzelnen Person zu erwarten ist und eine individuelle Rückmeldung nur an einen Elternteil eine unnötige Beunruhigung und für das öffentliche Gesundheitssystem kostenintensive Kaskadentestung nach sich ziehen würde.
3. *Ethische Fragestellungen:* Mit dem Angebot eines RCS ergeben sich unterschiedliche ethische Fragestellungen, die sich mit dem bestmöglichen Zeitpunkt zur Information und Aufklärung (Zielgruppe) und mit der möglichen Stigmatisierung oder Bewertung von Menschen, die mit einer in der Testung vorkommenden Erkrankung leben, auseinandersetzen müssen (Rowe and Wright 2020). In einem aktuellen Beitrag der European Society of Human Reproduction (ESHRE) werden unter dem Akronym ACCE (Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal and social issues) die wesentlichen Grundzüge zusammengefasst, die bei der Implementierung eines RCS Anwendung finden müssen (de Wert et al. 2021b).

6.3 Gesetzliche Regelung von Screeninguntersuchungen

Nach der aktuellen Fassung des GTG sind genetische Screeninguntersuchungen grundsätzlich nicht möglich, da sie zwingend eine individuelle Aufklärung und genetische Beratung voraussetzen. Dies gilt bereits für die Untersuchung auf spinale Muskelatrophie (SMA) im Rahmen des österreichischen Neugeborenen Screenings, welche nicht überzeugend und in unserer Einschätzung nicht GTG-konform als technisch begründetes Forschungsprojekt bewilligt wurde.

Im deutschen Gendiagnostikgesetz (GenDG) werden genetische Screeninguntersuchungen als Reihenuntersuchungen in einem eigenen Paragraf wie folgt geregelt (§ 16 GenDG):

- (1) Eine genetische Reihenuntersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob die betroffenen Personen genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung haben, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann.
- (2) Mit einer genetischen Reihenuntersuchung nach Absatz 1 darf nur begonnen werden, wenn die Gendiagnostik-Kommission die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat. Die Gendiagnostik-Kommission prüft und bewertet anhand der ihr vorgelegten Unterlagen, ob die Voraussetzungen nach Absatz 1 vorliegen, das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist.

6.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Screeninguntersuchungen – auch auf Phänotyp-Ebene – sind seit vielen Jahrzehnten ein zentraler Bestandteil von Prädiktion und Prävention in der Medizin und werden zukünftig eine weiter wachsende Bedeutung erlangen. In der Bedeutung für die Person unterscheiden sich prädiktive Biomarker-Analysen nicht grundlegend von prädiktiven Analysen auf genetisch-genomischer Ebene. Das GTG sollte Regelungen aufnehmen, welche genetische Screeninguntersuchungen trotz ihrer prädiktiven Bedeutung grundsätzlich auch ohne genetische Beratung ermöglichen, dabei jedoch den Schutz der untersuchten Person sowie die gesellschaftliche Akzeptanz sicherstellen. Die Einrichtung einer im GTG verankerten Kommission, welche die in einer Screeninguntersuchung erfassten Krankheitsentitäten festlegt, Konzepte für Aufklärung und Einverständnis entwickelt sowie die notwendige umfassende genetische Beratung bei Vorliegen eines auffälligen Befundes sicherstellt, kann eine praktikable Lösung darstellen.

Eine Screeninguntersuchung sollte grundsätzlich nur mit einer adäquaten Aufklärung und mit dem schriftlichen Einverständnis der untersuchten Person (bzw. der Erziehungsberechtigten oder gesetzlichen Vertretung) durchgeführt werden.

Bezüglich einer Untersuchung auf Anlageträgerschaft für autosomal rezessive Krankheiten (Carrierdiagnostik oder reproduktives Carrierscreening) ist im GTG nicht ausdrücklich geregelt, um welchen Analysetyp nach § 65 GTG es sich handelt. Da sich aus dem Ergebnis in der Regel Handlungsoptionen im Blick auf die Familienplanung ergeben, sollte dieser Untersuchungstyp aus unserer Sicht formell in den Analysetyp 3 eingeordnet werden. Dies sollte bei einer Revision des GTG berücksichtigt werden.

7 Umgang mit Zusatz- und Zufallsbefunden

7.1 Unterscheidung von Zusatz- und Zufallsbefunden

Der Begriff des *Zufallsbefundes* (englisch: *incidental or unsolicited finding*) ist in der Medizin keineswegs neu und schon lange intensiv im Rahmen bildgebender Untersuchungen diskutiert. Definitionsgemäß handelt es sich um Befunde, die in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen und die nicht absichtlich erhoben wurden. Demnach kann bei der Aufklärung zu einer genetischen Untersuchung nur auf das mögliche Auftreten hingewiesen werden, ohne eventuelle Ergebnisse im Vorfeld zu benennen. Grundsätzlich muss im Rahmen der Aufklärung vor einer genetischen Testung auf das mögliche Auftreten von Zufallsbefunden hingewiesen werden; der untersuchten Person muss ermöglicht werden, auf die Mitteilung von Zufallsbefunden zu verzichten.

Demgegenüber ist ein *Zusatzbefund* (englisch: *secondary finding*) eine beabsichtigte und erweiterte Erhebung von Ergebnissen aus einem Rohdatensatz, welche über die eigentliche Fragestellung hinausgeht. Für die gezielte Erhebung von Zusatzbefunden wurde der Begriff des *opportunistischen genomischen Screenings* (OGS) eingeführt (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2023). In der Praxis ist eine scharfe Unterscheidung von Zusatz- und Zufallsbefunden oft fließend, da bei der Auswertung eines Exom- oder Genomdatensatzes eine nicht geringe Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines relevanten, nicht mit der Fragestellung zusammenhängenden Zufallsbefundes besteht. Es ist daher notwendig, den Umgang mit solchen Befunden zu regeln.

7.2 Kategorien von Zufallsbefunden

Abhängig von der medizinischen Bedeutung eines Zufallsbefundes werden verschiedene Kategorien bzw. Gruppen unterschieden, welche auch als Richtschnur für die Mitteilung an die untersuchte Person herangezogen werden können (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2023):

- *Gruppe 1:* (Wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in Genen für medizinisch angehbare Erkrankungen (englisch „*medically actionable genes*“), d. h. in Genen mit Relevanz für Therapie und Prävention. Diese Kategorie bezieht sich hauptsächlich auf erbliche Krankheiten, für die etablierte medizinische Maßnahmen angeboten werden können. Nach Daten des American College of Medical Genetics (Miller et al. 2022) tragen mindestens 3 % der Personen einen derart bedeutsamen Zusatzbefund. Dies verteilt sich auf 1,5 % Tumorprädispositionen, 1 % kardiovaskuläre Erkrankungen und 0,5 % Fettstoffwechselstörungen. Während es Zusatzbefunde gibt, die – wie im Fall von bekannten Tumorprädispositionssyndromen – einen klaren Handlungspfad aufzeichnen, gilt dies keinesfalls in gleicher Weise für Gene aus dem Bereich Herz- oder Gefäßerkrankungen. Hier sind vielfach die mutationsspezifischen individuellen Risiken (Penetranz und Expressivität) noch unklar und damit der Nutzen von präventiven Maßnahmen nicht ausreichend belegt. Die Mitteilung eines genetischen Risikos

kann daher große Ängste und Sorgen in einer Familie auslösen, ohne dass im Vorfeld eine angemessene Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgt ist. Die Einordnung der genetischen Analyse entspricht dem Typ 3 nach GTG. Grundsätzlich wird eine Mitteilung von Zufallsbefunden der Kategoriegruppe 1 unterstützt, sofern die untersuchte Person dies nicht im Rahmen der Einverständniserklärung abgelehnt hat.

- **Gruppe 2:** (Wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in Genen für medizinisch nicht angehbare Erkrankungen, d. h. für die zum Untersuchungszeitpunkt keine Therapie- oder Präventionsmöglichkeit besteht. In diese Kategorie fallen vor allem jene Erkrankungen oder Krankheitsprädispositionen, die im Laufe des Lebens zu neurologischen Symptomen wie Bewegungsstörungen, Demenz, oder anderen Hirnfunktionsstörungen führen. Bei vielen dieser Erkrankungen liegt der Beginn im mittleren bis höheren Erwachsenenalter, die Vererbung ist häufig autosomal dominant mit einer hohen Penetranz. Mit einer solchen Diagnose in der Kindheit oder Jugend konfrontiert zu werden, bedeutet eine massive emotionale Belastung. Auf der anderen Seite kann die Kenntnis eines entsprechenden Risikos für die Lebens- und Familienplanung wichtig sein, auch wenn keine vorbeugenden oder therapeutischen Maßnahmen angeboten werden können. Darüber hinaus besteht die Hoffnung, dass Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden, die unter Umständen bei einer frühen Diagnose besser wirken als bei einer späten. Die Einordnung der genetischen Analyse entspricht dem Typ 4 nach GTG. Eine Mitteilung von Zufallsbefunden aus der Kategorie-Gruppe 2 wird in der Regel abgelehnt.
- **Gruppe 3:** (Wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in Genen ohne medizinische Bedeutung für die Person selbst, aber mit möglicher Bedeutung für die Familienplanung bzw. für Nachkommen. In diese Kategorie fällt der Nachweis von Anlageträgerschaften für autosomal rezessive Krankheiten, bei denen für gemeinsame Kinder eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von typischerweise 25 % besteht, wenn beide Eltern Anlageträger für die gleiche Krankheit sein sollten. Ähnlich sind X-chromosomale pathogene Varianten zu bewerten, wenn sie bei gesunden Frauen oder Mädchen nachgewiesen werden (Konduktorinnen-Status) und die bei künftigen Söhnen, die das veränderte X-Chromosom erben, zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen (z. B. Muskeldystrophie Typ Duchenne). Eine Mitteilung von Zufallsbefunden aus der Kategoriegruppe 3 wird in der Regel für jede Altersgruppe (pränatal, Minderjährige, nicht Einwilligungsfähige und einwilligungsfähige Erwachsene) als optional möglich angesehen, aber meist nicht aktiv unterstützt. Das gezielte Carrierscreening, bei dem Paare auf gemeinsame autosomal rezessive Anlageträgerschaften gescreent werden, wurde in Abschnitt 6.2.5 diskutiert.

7.3 Aufklärung und Einwilligung bei Zufalls- und Zusatzbefunden

Im Vorfeld von genetisch-genomischen Untersuchungen muss über die Möglichkeit von genetischen Zufalls- und Zusatzbefunden aufgeklärt und eine Vereinbarung über den Umgang damit getroffen werden. Die Verantwortung für die betreuenden Ärztinnen und Ärzte ist in

diesem Kontext sehr hoch, da die untersuchte Person aus einem anderen Grund genetisch untersucht wird und für andere Fragestellungen in der Regel kein umfassendes Problembewusstsein hat.

Aufgrund der großen Zahl und Komplexität möglicher Zufalls- und Zusatzbefunden ist es in der Regel nicht möglich, über jeden denkbaren Einzelbefund aufzuklären, vielmehr muss unter Berücksichtigung der persönlichen und familiären Situation zusammen mit der untersuchten Person festgelegt werden, welche Art von Befunden mitgeteilt werden soll. Falls sich zudem aus dem bei einer nicht-einwilligungsfähigen Person erhobenen Zufalls- oder Zusatzbefund direkte medizinische Konsequenzen für Angehörige ergeben, ist im Sinne der Wahrung der Anliegen Dritter (sog. Drittschutz) eine ärztliche Abwägung erforderlich, ob dieses Ergebnis den gesetzlichen Vertreterinnen oder Vertretern mitzuteilen ist. Dies wird z.B. als vertretbar erachtet, wenn sich nicht auf andere Art und Weise klären lässt, ob die Nachkommen von genetisch Verwandten betroffen sein könnten. Demnach ist eine familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung anzustreben, die bei den verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten eine umfassende Beratungskompetenz und Sachkenntnis voraussetzt. Besonders hoch sind die Anforderungen für die ärztliche Aufklärung und genetische Beratung bei genomweiten Familienuntersuchungen (z. B. Trio-Exom- und Trio-Genomsequenzierung), bei denen die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden besonders hoch ist.

Für die gesetzliche Regulierung von Aufklärung und Einwilligung bei Zufalls- und Zusatzbefunden sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen.

- Die Erhebung von Zusatzbefunden im Sinne eines OGS sollte im österreichischen oder gegebenenfalls europäischen Kontext grundsätzlich geregelt werden. Dabei wäre festzulegen, für welche genetischen Entitäten der Nutzen eines OGS mögliche Nachteile übersteigt. Es ist die Entwicklung von geeigneten allgemein verständlichen Informationsmaterialien und ärztlichen Fortbildungen erforderlich, um nicht nur die zu untersuchenden Personen, sondern auch die betreuenden Ärztinnen und Ärzte vor einer geplanten genetischen Untersuchung in die Lage zu versetzen, Nutzen und Risiken des OGS zu verstehen und eine informierte Entscheidung zu treffen. Für die gezielte Ermittlung von *Zusatzbefunden* ist nach unserer Einschätzung jedenfalls eine aktive Zustimmung, also ein Opt-In, anzunehmen.
- Eine Mitteilung von Zufalls- bzw. Zufallsbefunden aus Gruppe 1, welche dem GTG-Analysetyp 3 entsprechen, ist grundsätzlich möglich. Zu regeln ist insbesondere, ob bei Fehlen einer spezifischen Entscheidung der untersuchten Person Zufallsbefunde grundsätzlich mitgeteilt oder grundsätzlich nicht mitgeteilt werden sollen. Bislang wird für *Zufallsbefunde* in der Regel ein Opt-Out angenommen, d. h. Zufallsbefunde mit therapeutischer Bedeutung werden mitgeteilt, sofern die untersuchte Person dem nicht widersprochen hat; dies ist aus unserer Sicht inhaltlich medizinethisch sinnvoll und sollte im GTG weiterhin verankert bleiben.
- Zufallsbefunde aus Gruppe 2, welche dem GTG-Analysetyp 4 entsprechen, sollten grundsätzlich nicht mitgeteilt werden. In der Konsequenz sollten solche Befunde in

der genetischen Analyse nicht erscheinen oder gegebenenfalls technisch ausgeblendet werden. Falls die Mitteilungen solcher Befunde in Betracht gezogen werden, muss dies vor der Analyse im Rahmen einer medizinisch-genetischen Beratung besprochen werden. Falls eine Analyse vereinbart wird, sollte diese nach den Leitlinien für die Heredoataxie oder die Huntington-Krankheit in einem mehrschrittigen Prozess erfolgen, dessen fachärztlicher Begleitungsbedarf weit über die eigentliche Fragestellung hinausgehen dürfte.

- Zufalls- oder Zusatzbefunde aus Gruppe 3 können optional mitgeteilt werden; dies ist insbesondere auch von den vorhandenen Ressourcen unter Beachtung der ggf. notwendigen weiterführenden Diagnostik (Testung der Partnerin bzw. des Partners) abhängig.

7.4 Empfehlungen von Fachgesellschaften zu Zusatzbefunden

Im Jahr 2013 hat eine Expertengruppe des *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) erstmalig Empfehlungen zum Umgang mit klinisch relevanten Zusatzbefunden von 57 Genen („medically actionable“) veröffentlicht und seitdem regelmäßig aktualisiert. Diese sog. ACMG-Liste SF v3.2 (Miller et al. 2023) enthält inzwischen 81 Gene, die zu Erkrankungen führen, für die es erwiesenermaßen wirksame präventive Maßnahmen oder Behandlungsmöglichkeiten geben soll. Die Liste wird angeführt von 28 Genen, die mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen einhergehen, gefolgt von 16 Genen mit einem erhöhten Risiko für strukturelle Kardiomyopathien, 14 Genen mit erhöhtem Risiko für kardiale Rhythmusstörungen, 7 Genen mit erhöhtem Risiko für Gefäß-(Aorten-)Aneurysmen, und 3 Genen, die auf eine familiäre Hypercholesterinämie hinweisen. Inkludiert sind außerdem behandelbare Stoffwechselstörungen (7 Gene), die maligne Hyperthermie (2 Gene), eine seltene Netzhautdystrophie, die TTR-Amyloidose und der Morbus Osler (2 Gene). Nicht für alle der in der ACMG-Liste enthaltenen Entitäten sind Expressivität und Penetranz verlässlich geklärt, und der individuelle Nutzen des prädiktiven Screenings ist für manche Entitäten offen. Dennoch muss in den USA entsprechend der ACMG-Empfehlung die Genliste von dem mit der (Genom- oder Exom-) Sequenzierung beauftragten Labor prinzipiell ausgewertet werden, und dabei gewonnene Informationen über (wahrscheinlich) krankheitsursächliche Mutationen müssen an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte weitergegeben werden. Nach intensiven Debatten zur Frage einer verpflichtenden genetischen Testung außerhalb der eigentlichen Fragestellung wurde ab dem Jahr 2015 in den ACMG-Empfehlungen ein „Opt-Out“ inkludiert, welches erlaubt, dass untersuchte Personen auf eine Mitteilung von Zusatzbefunden verzichten können. Manche molekulargenetische Labore – auch in Österreich – bieten inzwischen ein OGS nach der ACMG-Liste an, dessen Ergebnisse bei Exom- bzw. Genomanalysen mitgeteilt werden, ohne dass dies im Vorfeld gezielt besprochen wurde.

Die *European Society of Human Genetics* (ESHG) hat im Jahr 2021 aktualisierte Empfehlungen veröffentlicht, die sich zurückhaltend bzw. kritisch gegenüber einem OGS nach der ACMG-Liste äußern (de Wert et al. 2021a). Nach Auffassung der ESHG sind bei den genetischen

Zusatzbefunden bisher pharmakogenetische Varianten und polygene Scores nicht ausreichend berücksichtigt. Risiken würden sich aus dem Aufklärungs- und Einwilligungsprozess, den Kommunikationswegen bei der Rückmeldung und bei den psychosozialen Konsequenzen der Feststellung genetischer Eigenschaften ohne vorherige Verknüpfung mit einer entsprechenden Diagnose in der Familie ergeben. Ein interessanter Aspekt ist die Frage der sozialen Ungerechtigkeit, da ein OGS nur angeboten wird, wenn aus einem anderen Grund eine genomische Analyse erfolgt. Falls eine gesunde Person zu Lasten des Gesundheitssystems ein OGS ohne eine Indikation in Anspruch nehmen möchte, kann sie das gegenwärtig nicht. Dies sei ein möglicher Grund, ein OGS nicht zu unterstützen (*“if not all can profit, then no one should“*).

Folgende Empfehlungen wurden ausgesprochen:

- Prüfung der geforderten Screeningkriterien (nach Wilson und Jungner) für das OGS erforderlich;
- Eindeutiger Beleg eines Nutzens durch OGS, bevor es in der Routine eingeführt wird;
- Notwendiges Empowerment für die komplexen Entscheidungsprozesse; die Frage nach Beratungsbedarf ist noch zu klären;
- Entscheidungen zur Auswahl der geeigneten Gene für ein OGS sollten alle Stakeholder einbeziehen;
- Forderung nach einer informierten Einwilligung, die möglicherweise nur als mehrschrittiger Prozess zu erzielen ist;
- Optionen zu Reevaluierung von genetischen Varianten in der Zukunft sollten eingeräumt werden;
- Besserer wissenschaftlicher Kenntnisstand durch Pilotstudien, bevor eine Implementierung von OGS empfohlen werden kann;
- Ein OGS bei Minderjährigen auf spätmanifeste Erkrankungen benötigt eine weitergehende ethische Debatte.

Nationale Richtlinien oder Stellungnahmen sind in einzelnen europäischen Ländern bisher nur spärlich zu finden. In Frankreich wurden 2018 durch die *Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée* (SFMP) Empfehlungen zum Umgang mit Zusatzbefunden in Bezug auf erhöhte Krebserkrankungsrisiken veröffentlicht (Pujol et al. 2018). Demnach sollten nur solche Zusatzbefunde berichtet werden, die eindeutig pathogene Mutationen darstellen und für die klare Handlungsempfehlungen existieren (Klasse 1 „*actionable genes*“: 36 Gene, Klasse 2 „*information remains questionable*“: 2 Gene). Es wird ein gestaffeltes Vorgehen empfohlen, welches eine dreifache Konsultation (genetische Beratung) vorsieht. Der erste Termin dient der Information über die Möglichkeit der Erhebung und Mitteilung von Zusatzbefunden, im zweiten Termin wird das Ergebnis der eigentlichen (indikationsbezogenen) Analyse besprochen und eine Vereinbarung zur Rückmeldung von Zusatzbefunden getroffen. Erst im Rahmen eines dritten Termins sollten Zusatzbefunde der Klassen 1 (und ggf. 2) mitgeteilt und erläutert sowie in einen medizinischen Betreuungsplan überführt werden. Diese Möglichkeit eines OGS wird nach den SFMP Guidelines nur erwachsenen Personen eingeräumt.

In Deutschland hat die *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik* (GfH) bereits 2013 kurz nach Erscheinen der ACMG-Liste eine Stellungnahme zu genetischen Zusatzbefunden verfasst, die 2023 aktualisiert wurde (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2023). Die Mitteilung von Zusatzbefunden, aus denen sich für die untersuchte Person ein relevantes Risiko für eine Krankheit aus der Gruppe 1 ergibt, ist nach Auffassung der GfH ärztlich geboten, während die Frage der Mitteilung von Befunden der anderen Kategorien kontextabhängig (optional) beurteilt werden sollte.

7.5 Zusatzbefunde bei Nicht-Einwilligungsfähigen

Genomische Sequenzierungen werden insbesondere zur Klärung von erblichen Entwicklungsstörungen eingesetzt, so dass die Mehrzahl der untersuchten Personen Kinder sind. Die *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik* (GfH) hat 2013 Richtlinien zum Umgang mit genetischen Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht, die 2017 von der *Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik* (ÖGH) übernommen wurden (siehe Stellungnahmen auf www.oegh.at). Demnach sollen genetische Befunde, die für Minderjährige erhoben werden, nicht mitgeteilt werden, wenn sie Risiken für Erkrankungen ausweisen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden und aus denen sich keine vorbeugenden oder therapeutischen Maßnahmen im Kindesalter ergeben. Von dieser Forderung weicht die GfH in der aktualisierten Stellungnahme von 2023 ab und verweist auf optionale Vereinbarungen.

Nach der Richtlinie zur genetischen Untersuchung bei Minderjährigen (2013) sollten auch Befunde aus der Gruppe 3 nicht mitgeteilt werden, die erst im Kontext der eigenen Familienplanung relevant werden. Diese Vorgaben sollten eigentlich das informationelle Selbstbestimmungsrecht der Minderjährigen schützen. Die Situation ist anders zu beurteilen, wenn die entsprechende Information als aktives Screening erhoben wird und sich damit Konsequenzen zunächst für einwilligungsfähige Angehörige ergeben. Hieraus resultiert die aktuelle Empfehlung der GfH, die Rückmeldung in einem familienzentrierten Ansatz abzuwägen.

Grundsätzlich ist ein OGS auf Mutationen im kindlichen Genom, das zunächst nur der medizinischen Begleitung von Angehörigen dienen würde, im ärztlichen Behandlungsauftrag nicht vorgesehen. Wenn eine entsprechende Rückmeldung von Befunden vereinbart wird, muss schon allein aus praktischen Gründen ein zeitlicher Rahmen vereinbart werden, der realistisch ist. Der Hinweis an die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter, dass bei ihrem Kind eine Mutation nachgewiesen wurde, die erst später von Bedeutung sein kann, und deshalb nicht mitgeteilt wird, ist in der genetischen Beratung kaum durchsetzbar, weil nicht gewährleistet werden kann, dass diese Information dem Kind dann Jahre später, wenn es über deren Nutzen entscheiden könnte, überhaupt zur Verfügung steht.

7.6 Zusammenfassung und Empfehlungen

Mit zunehmendem Kenntnisgewinn und wachsenden Datenbanken stellen sich besondere Anforderungen an den Umgang mit Zufalls- und Zusatzbefunden, die einer ständigen Neubewertung unterliegen. In Bezug auf *Zusatzbefunde* und ein opportunistisches genomisches Screening wird es bei einer allfälligen Implementation in Österreich notwendig sein, in Abhängigkeit von den bereitgestellten Ressourcen des Gesundheitssystems Positivlisten für ein OGS zu erstellen und regelmäßig zu überprüfen. Dazu wäre wie auch bereits in anderen Ländern eine eigene Kommission notwendig, die im GTG verankert werden sollte. Auch der Umfang des Informations- und Aufklärungsprozesses im Rahmen des OGS sollte dabei ggf. indikationsspezifisch geregelt werden. Für die gezielte Erfassung von Zusatzbefunden ist nach unserer Einschätzung eine aktive Zustimmung, also ein Opt-In, anzunehmen.

Eine im Zusammenhang mit Zusatzbefunden erstellte Positivliste könnte auch als Leitlinie für die Entscheidung dienen, für welche *Zufallsbefunde* in Österreich eine Mitteilung empfohlen wird. Allerdings hängt die Bewertung solcher Befunde nicht selten auch von individuellen Faktoren ab und kann manchmal eine Einzelfallentscheidung darstellen. Bezüglich der Zustimmung zur Mitteilung von – grundsätzlich unvermeidbaren – Zufallsbefunden wird im Falle einer therapeutischen Bedeutung entsprechend § 71 (4) GTG bislang generell ein Opt-Out angenommen, d. h. solche Befunde werden mitgeteilt, sofern die untersuchte Person dem nicht widersprochen hat. Dies ist aus unserer Sicht medizinethisch sinnvoll und sollte im GTG weiterhin verankert bleiben. Zufallsbefunde ohne therapeutische Bedeutung sollten nicht mitgeteilt werden; in der Konsequenz sollten solche Befunde in der genetischen Analyse möglichst nicht erscheinen bzw. – wenn ohne besonderen Aufwand möglich – technisch ausgeblendet werden. Zufällig nachgewiesene genetische Veränderungen ohne medizinische Bedeutung für die Person selbst, aber mit möglicher Bedeutung für die Familienplanung bzw. für Nachkommen, können optional mitgeteilt werden; dies ist insbesondere auch von den vorhandenen Ressourcen unter Beachtung der ggf. notwendigen weiterführenden Diagnostik (Testung der Partnerin bzw. des Partners) abhängig.

8 Standortüberschreitende und internationale Aspekte der genetischen Diagnostik

8.1 Effizienz durch standortübergreifende Kooperation

Die rasante Entwicklung der genetischen Diagnostik eröffnet weitreichende Möglichkeiten für personalisierte Medizin, präzisere Diagnosen und gezielte Behandlungsansätze, verursacht jedoch auch neue technologische und interpretatorische Herausforderungen, welche eine standortüberschreitende nationale und internationale Kooperation notwendig machen. Einerseits sind für die kostengünstige und erst dadurch realistische Verwendung neuer Analyseverfahren oft teure technologisch und bioinformatisch anspruchsvolle Großgeräte notwendig, die nicht an allen Standorten effizient etabliert werden können. Andererseits benötigt die kompetente Interpretation genetischer Varianten eine gute Kenntnis der klinischen Fragestellung im Einzelfall, welche optimal nur durch eine lokale interdisziplinäre Vernetzung sichergestellt werden kann. Darüber hinaus ist der Aufbau nationaler und internationaler Registerstrukturen und Variantendatenbanken für die Interpretation der enorm hohen Zahl individueller genetischer Varianten zwingend notwendig. Als mögliche strategische Ziele kann daher formuliert werden:

- Es sollte möglich sein, dass aufwändige genetische Analysen unter Verwendung von sehr teuren und komplexen Großgeräten technologisch an einzelnen Standorten gebündelt durchgeführt werden können, wobei das notwendige Probenmaterial (extrahierte DNA) problemlos verschickt werden kann. Bei verlässlicher Pseudonymisierung sollte dafür die Übermittlung personenbezogener Daten nicht notwendig sein.
- Es sollte möglich sein, dass über einen gesicherten Fernzugang die Auswertung der generierten Datensätze sowie die klinisch geleitete Befundinterpretation dezentral durch kompetente Personen an anderen Einrichtungen durchgeführt werden kann.
- Zur Verbesserung der Datengrundlagen sollten generierte Daten anonymisiert (oder ggf. sicher pseudonymisiert) auf österreichischer oder europäischer Ebene zentral gespeichert und abgerufen werden können.

Im Rahmen der europäischen Kooperation der 1+ Million Genomes (1+MG) Initiative sind Kernpunkte für den Aufbau einer effizienten und nachhaltigen, internationalen genetischen Medizin formuliert worden (Costa et al. 2022)(s.a. <https://b1mg-project.eu/resources/>):

1. Vertrauen und Engagement von Patientinnen und Patienten bzw. Bürgerinnen und Bürgern
2. Nachhaltige Infrastruktur und Datenregulierung mit soliden ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen
3. Kapazitätsaufbau bei den Angehörigen der Gesundheitsberufe
4. Ein starkes Ökosystem, das alle Beteiligten einbezieht und Synergien zwischen Gesundheitswesen, Forschung und Industrie fördert, um kontinuierliche Innovation zu unterstützen

Für die standortübergreifende Zusammenarbeit wird die Umsetzung eines Standardplans für die Verwaltung von Genom- und Gesundheitsdaten zur Erleichterung des Informationsaustausches für Klinik und Forschung auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene gefordert.

8.1.1 Anwendungsfälle für die standortübergreifende Kooperation

Der konkrete Nutzen einer effizienten und standortüberschreitenden Zusammenarbeit zwischen verschiedenen genetischen Zentren wird anhand der folgenden Anwendungsfälle deutlich.

- *Expertise*: Ein Patient oder eine Patientin wird in einem Zentrum mit einer konkreten Fragestellung vorstellig, die Technologie und Expertise für diese Fragestellung liegt aber in einem anderen Zentrum.
- *Bestandsdaten*: Ein Patient oder eine Patientin wird in einem Zentrum mit einer spezifischen Fragestellung vorstellig, jedoch bestehen bereits aus einer älteren Analyse genetische Daten in einem anderen Zentrum, welche die neue Fragestellung ebenfalls beantworten könnten.
- *Familienanalyse*: für manche genetischen Analysen ist es notwendig, komplementäre genetische Analysen bei mehreren Familienangehörigen durchzuführen; bei unterschiedlichen Wohnorten der Familienmitglieder kann es effizienter sein, die genetische Diagnostik für verschiedene Personen vernetzt an mehreren Zentren (ggf. international) durchzuführen.
- *Auftragslaboratorien*: Aufgrund von Kapazitätsengpässen in einem Zentrum beauftragt dieses ein anderes Zentrum, welches Kapazität für die genetische Diagnostik hat.
- *Laborvergleiche*: Akkreditierungsstellen fordern Laborvergleiche für die gleiche Patientenprobe, um die Qualität der Analyse zu vergleichen.

Die Abstimmung von Expertise, Wissen und ggf. patientenbezogenen Daten im Rahmen einer nationalen und ggf. internationalen medizinisch-genetischen Vernetzung trägt zu einer effizienten, personenbezogenen genetischen Diagnostik bei und sollte über entsprechende rechtliche Regelungen möglich sein.

8.2 Rechtliche Aspekte und Hürden der standortübergreifenden Kooperation

Die Durchführung genetischer Analysen in dislozierten nationalen oder internationalen Einrichtungen ist durch den Vorteil einer in der Regel nur geringen Menge von leicht transportablem biologischen Probenmaterial im Prinzip einfach umzusetzen. Auch der gesicherte Zugriff auf an einem anderen Standort generierte genetische Datensätze ist technologisch grundsätzlich unproblematisch. Allerdings müssen sowohl qualitative als auch datenschutzrechtliche Aspekte berücksichtigt werden.

8.2.1 Qualitativ-analytische Anforderungen

Qualitative Anforderungen an die medizinische Diagnostik sind in Europa formell durch die europäische *In-vitro-Diagnostik-Verordnung* (IVDR) festgelegt, welche uneingeschränkt umgesetzt werden sollte. Eine standortübergreifend hohe standardisierte Qualität der Analytik sollte IVDR-konform durch die Verwendung IVDR-zertifizierter Analyseverfahren oder die Akkreditierung nach ISO 15189 sichergestellt sein. Aufgrund der hohen Anforderungen für genetische Analysen speziell bei der Verwendung von nicht-IVDR-zertifizierten Verfahren (bei Akkreditierung nach ISO 15189) ist es sinnvoll, wie aktuell bereits in § 68a GTG geregelt, eine Mindestqualifikation für die Laborleitung festzulegen, welche der Qualifikation als Fachärztin/Facharzt oder als Fachhumangenetiker*in entsprechen sollte.

Das Berufsbild *Fachhumangenetiker*in* (englisch *Clinical Laboratory Geneticist*) wurde speziell für Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler eingeführt, welche Leitungsaufgaben in genetisch-diagnostischen Laboratorien übernehmen (siehe auch Abb. 5, Abschnitt 5.5). Voraussetzung ist eine naturwissenschaftliche (oder ärztliche) Ausbildung mindestens auf MSc-Niveau, gefolgt von einer mindestens fünfjährigen strukturierten Vollzeit-Ausbildung in einem medizinisch-genetischen diagnostischen Labor und einer abschließenden Fachprüfung. In Österreich wird die Qualifikation durch die *Österreichische Gesellschaft für Humangenetik* (ÖGH) vergeben, wobei hier auch ein PhD gefordert wird; die aktuelle Ausbildungsordnung sowie weitere Informationen sind auf der Webseite der ÖGH abrufbar (www.oegh.at, Fort-/Weiterbildung). Die europäische Registrierung erfolgt durch das *European Board of Medical Genetics* (EBMG); die dafür notwendigen Voraussetzungen sind auf der Webseite des EBMG abrufbar (www.ebmg.eu/587.0.html). Zur Sicherstellung der Qualität komplexer medizinisch genetischer Analysen sollte die Qualifikation als Fachhumangenetiker*in als Mindestanforderung für die nicht-fachärztliche Laborleitung im GTG verankert werden.

8.2.2 Anforderungen in Bezug auf den Datenschutz

Eine größere Hürde für die standortübergreifende Zusammenarbeit bei der genetischen Diagnostik sind die Regelungen zum Informationsaustausch von genetischen Daten und anderen Gesundheitsdaten, welche fraglos den besonderen Kategorien personenbezogener Daten nach Artikel 9 *Datenschutz-Grundverordnung* (DSGVO) zuzuordnen sind. Während die Anforderungen der DSGVO grundsätzlich gut umsetzbar sind, sind vor allem die Regelungen des österreichischen *Gesundheitstelematikgesetzes 2012* (GTelG) eine potenziell schwer lösbare Herausforderung für die letztlich den Patientinnen und Patienten dienende elektronische Informationsübermittlung zwischen kooperierenden Standorten (Pfundlsteiner et al. 2019).

So legt das GTelG in § 3(4) u.a. fest, dass Gesundheitsdaten und genetische Daten nur dann übermittelt werden dürfen, wenn sowohl die Identität der betroffenen Personen (Patientinnen und Patienten) als auch die Identität und die Rollen der an der Übermittlung beteiligten Gesundheitsdiensteanbieter nachgewiesen sind. Eine standortübergreifende genetische Laboranalyse in einer zentralisierten Einrichtung unter Verwendung pseudonymisierter

Informationen mit Auswertung über einen Fernzugang erscheint dabei unmöglich. Gerade für die oben beschriebenen Anwendungsfälle wie z.B. den Informationsaustausch zwischen Fachzentren oder die Zusammenarbeit mit Auftragslaboratorien ist eine Verknüpfung genetischer Daten mit der genauen Identität der untersuchten Personen weder erforderlich noch sinnvoll; sie ist dem Datenschutz sogar undienlicher als die Verwendung von Pseudonymen, welche die Zuordnung von sensiblen Daten zu einer bestimmten Person verhindern. Darüber hinaus legt das GTelG in § 5 in Kombination mit § 4(4) u.a. genau fest, wie Identität und Rolle von Gesundheitsdiensteanbietern nachgewiesen bzw. geprüft werden müssen, nämlich durch (1) Verwendung elektronischer Signaturen, die auf qualifizierte Zertifikate rückführbar sein müssen, sowie bereichsspezifische Personenkennzeichen (§ 9 E-Government-Gesetz, E-GovG), oder (2) elektronischen Abgleich mit dem eHealth-Verzeichnisdienst (§ 9), oder (3) elektronischen Abgleich mit dem Gesundheitsdiensteanbieterindex (§ 19). Das für das Gesundheitswesen zuständige Bundesministerium hat die Rollen (Art des Aufgabengebietes, der Erwerbstätigkeit, des Betriebszweckes oder des Dienstleistungsangebotes) mit einer Verordnung festzulegen. Es ist aktuell unklar, wie eine internationale Zusammenarbeit bei Fehlen bereichsspezifischer Personenkennzeichen sowie anderen E-Government-Strukturen im Ausland möglich ist.

Insgesamt ergeben sich speziell aus den österreichischen Regulierungen große Herausforderungen für die gesetzeskonforme nationale und internationale Datenübermittlung, welche die sinnvolle, im Interesse der Patientinnen und Patienten liegende Kooperation erschweren.

8.3 Zusammenfassung und Empfehlungen

Die genetische Diagnostik hat ein enormes Potential für die Verbesserung der Gesundheitsversorgung, erfordert jedoch aufgrund ihrer zunehmenden Komplexität eine enge standortübergreifende und ggf. internationale Zusammenarbeit sowie standardisierte Prozesse, um die Vorteile voll auszuschöpfen. Die beschriebenen Anwendungsfälle zeigen, warum eine Kooperation verschiedener Zentren die Effizienz der medizinischen Versorgung und die Integration der genetischen Medizin in das Gesundheitssystem steigern würden. Herausforderungen wie die rechtlichen Rahmenbedingungen speziell zum Datenschutz und die Notwendigkeit einheitlicher Qualitätsstandards machen eine harmonisierte Strategie unerlässlich. Die Entwicklung eines internationalen Standardplans für den sicheren und effizienten Austausch von genetischen und anderen personenbezogenen Daten wäre ein zentraler Schritt. Dabei sollte die internationale Landschaft der E-Governmentstrukturen abgebildet werden. Durchweg nationale Infrastruktursysteme für genetische Daten können zwar die standortübergreifende, nationale Diagnostik effizienter gestalten, jedoch ist auch im Hinblick auf die Internationalität der österreichischen Gesellschaft mit über 1.8 Millionen ausländischen Staatsangehörigen (Februar 2024, Statistik Austria) und dem dadurch entstehenden Bezug zu internationalen Gesundheitssystemen eine internationale Lösung für den effizienten Datenaustausch erstrebenswert.

Konzeptionell essenziell ist – wie bereits in den Forderungen der europäischen 1+MG Initiative vermerkt – die Miteinbeziehung der Gesellschaft bzw. der Patientinnen und Patienten, deren Vertrauen entscheidend für die Umsetzung der genetischen Medizin ist. Die Erhebung und Nutzung von Genom- und Gesundheitsdaten sowie die Zustimmung zur standortübergreifenden Datenweitergabe setzen das Vertrauen in eine sichere Dateninfrastruktur voraus. Die Einrichtung eines nationalen Genomzentrums mit einer Genomdatenbank nach dem Vorbild anderer Länder kann ein infrastrukturelles und standardisiertes Konzept darstellen. Zusammen mit ISO-akkreditierten und standardisierten „End-to-End Datenpipelines“, wie sie im Vereinigten Königreich zwischen verschiedenen nationalen Standorten eingerichtet wurden, könnte ein vertrauenswürdiges Umfeld für Patienten und Patientinnen geschaffen werden. Auch die Internationale Zusammenarbeit und der Informationsaustausch könnten dann von einer zentralen Stelle aus mit solidem ethischen, rechtlichen und datenschutzkonformen Rahmen geregelt werden.

8.3.1 Empfehlungen

- Abbau von Hürden für die pseudonymisierte elektronische Übermittlung von Gesundheits- und Genomdaten zwischen nationalen und internationalen Zentren, unter Berücksichtigung unterschiedlicher internationaler E-Government-Strukturen und des besonderen Schutzes dieser Daten gemäß DSGVO;
- Aufbau nationaler und internationaler standardisierter Datenpipelines für eine sichere und effiziente standortübergreifende Zusammenarbeit zwischen Gesundheitsdienstleistern;
- Aufbau einer nationalen zentralen Genomdatenbank für die Effizienzsteigerung genetischer Diagnostik und die Förderung personalisierter Medizin;
- Miteinbeziehung von Bürgerinnen und Bürgern durch Informationsprogramme und Kommunikationskampagnen zur Steigerung des Vertrauens in die genetische Dateninfrastruktur und genetische Diagnostik.

9 Vorschläge zur Aktualisierung der Regelungen des Gentechnikgesetzes

9.1 Grundsätzliche Anmerkungen

Es sollte in Betracht gezogen werden, den Begriff „genetische Analyse“ grundsätzlich durch „genetische Untersuchung“ zu ersetzen, wenn nicht die reine genetische Laboranalyse gemeint ist. Die Unterscheidung zwischen einer Analyse und einer Untersuchung ist im bisherigen Gesetzestext inkonsistent; so wird in § 65 (2) von Untersuchungen und nicht von Analysen gesprochen.

Es sollte in Erwägung gezogen werden, dass alle pränatalen Screeninguntersuchungen, welche die Abklärung genetischer Eigenschaften des Embryos oder Feten *zum Ziel haben*, im Rahmen des GTG berücksichtigt werden, unabhängig davon, ob die entsprechende Untersuchung auf Genotyp- oder Phänotyp-Ebene erfolgt. § 69 (1) erwähnt lediglich die „genetische Analyse“ im Rahmen einer pränatalen Untersuchung; dies sollte erweitert werden.

Der Begriff „Keimbahnmutation“ sollte durchgehend durch „konstitutionelle Variante“ oder „konstitutionelle pathogene Variante“ ersetzt werden.

Die im Gesetzestext in §§ 68 (1), 69 (1), 69 (3) verwendete Bezeichnung „in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildete Facharzt“ sollte durch „Fachärztin oder Facharzt für Medizinische Genetik“ ersetzt werden.

Erläuterung dazu:

- Das Sonderfach „Medizinische Genetik“ wurde 2005 in Österreich eingeführt; die vorher mögliche Zusatzbezeichnung wurde abgeschafft und hat keine Relevanz mehr.
- Das Sonderfach wird in Österreich wie in den meisten europäischen Ländern als „Medizinische Genetik“ bezeichnet, der Verweis auf die in Deutschland verwendete Bezeichnung „Facharzt für Humangenetik“ ist nicht notwendig und kann entfallen.

9.2 Anmerkungen zu § 4 GTG

Begriffsbestimmungen

§ 4. Im Sinne dieses Bundesgesetzes bedeuten:

22. Keimbahn: die Gesamtheit der Zellenfolge, aus der Keimzellen hervorgehen, und die Keimzellen selbst;
23. Genetische Analyse: Laboranalyse, die zu Aussagen über konkrete Eigenschaften hinsichtlich Anzahl, Struktur oder Sequenz von Chromosomen, Genen oder DNA – Abschnitten oder von Produkten der DNA und deren konkrete chemische Modifikationen führt, und die damit nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Aussagen über einen Überträgerstatus, ein Krankheitsrisiko, eine vorliegende Krankheit oder einen Krankheits- oder Therapieverlauf an einem Menschen ermöglicht.

Vorschlag: Ergänzung der Begriffsbestimmungen in § 4 GTG durch weitere Definitionen, welche aus dem Glossar (Abschnitt 1.2) abgeleitet werden können. Für das GTG relevant erscheinen beispielsweise folgende Definitionen:

- Genotyp und Phänotypen
- Genetische Untersuchung und genetische Analyse
- Diagnostische und prädiktive genetische Analyse
- Pharmakogenetische Analyse
- Monogene, digene, polygene und multifaktorielle Krankheit
- Genetische Variante
- Konstitutionelle Variante, somatische Variante und Keimbahnvarianten
- Zufallsbefund und Zusatzbefund

9.3 Anmerkungen zu § 65 GTG

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.

Vorschlag: Neue Formulierung zu Untersuchungstyp 1:

- Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über eine somatische genetische oder epigenetische Variante oder eine ausschließlich pharmakogenetisch bedeutsame konstitutionelle genetische Variante.

Erläuterung:

- Sofern der Begriff „somatische Variante“ in § 4 definiert wird, kann der Verweis auf „Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten“ weggelassen werden.
- Falls hervorgehoben werden soll, dass genetische Analysen zum Beispiel aus Tumorgewebe auch Informationen zu konstitutionellen Varianten liefern, könnte als Halbsatz „sofern daraus keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen des Typs 2, 3, 4 oder 5 möglich sind“ hinzugefügt werden, allerdings sollte dies nicht notwendig sein.
- Die Testung auf ausschließlich pharmakogenetisch bedeutsame Varianten, welche keine darüber hinausgehende klinische Bedeutung haben, kann ebenfalls im Untersuchungstyp 1 erfasst werden, da sich keine besondere Notwendigkeit für eine

Aufklärung und ein schriftliches Einverständnis ergibt und die Durchführung dieser Untersuchungen niederschwellig geregelt werden sollte.

- Es ist nicht notwendig zu spezifizieren, dass sich aus der Untersuchung keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 ableiten lassen, da sich dies aus den Begriffen „somatische Variante“ bzw. „ausschließlich pharmakogenetisch bedeutsame Variante“ zwingend ergibt.

Vorschlag: Einführung eines neuen Untersuchungstyps 5: Typ 5 dient der Feststellung eines erhöhten Risikos für eine multifaktoriell bedingte Krankheit durch Testung auf eine definierte, in der Bevölkerung häufige genetische Variante.

Erläuterung:

- Untersuchungen dieses Typs können sowohl diagnostisch als auch prädiktiv durchgeführt werden und sollten eine adäquate Aufklärung und das dokumentierte Einverständnis der untersuchten Personen voraussetzen.
- Im Gegensatz zu Untersuchungen des Typs 2 ergeben sich aus diesen Untersuchungen sowohl im diagnostischen als auch im prädiktiven Kontext in der Regel keine besonderen Konsequenzen für weitere Familienangehörige, und auch bei auffälligen Befunden ist für diese Untersuchungen in der Regel keine umfassende genetische Beratung notwendig.

9.4 Anmerkungen zu § 66 GTG

Genetische Analysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung

§ 66. (1) Genetische Analysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung dürfen nur an de-identifizierten Proben durchgeführt werden. Nicht-genetische medizinische Daten, die mit genetischen Daten derselben Person verknüpft werden sollen, müssen dabei ebenfalls de-identifiziert werden. Die Zuordnung dieser Daten zum jeweiligen Probenspender darf nur in den Einrichtungen erfolgen, die über eine gültige Einwilligung (Art. 4 Nr. 11 DSGVO) der betroffenen Person für diese Zuordnung verfügen.

(2) Ergebnisse aus genetische Analysen gemäß Abs. 1 dürfen nur dann vernetzt oder veröffentlicht werden, wenn durch geeignete Maßnahmen sichergestellt ist, dass - abgesehen von Abs. 1 - der Probenspender nicht bestimmbar ist.

(3) Die Bestimmungen der §§ 2d Abs. 1 und 3 bis 8, 2f Abs. 1 Z 6 und Abs. 3, 4, 6 und 7 sowie 2i Abs. 1, 2, 2j und 2k des Forschungsorganisationsgesetzes, BGBl. Nr. 341/1981, in der Fassung des Bundesgesetzes BGBl. I Nr. 31/2018, finden Anwendung.

Eine Änderung dieses Paragraphen erscheint nicht notwendig.

9.5 Anmerkungen zu § 67 GTG

Verbot der Verwendung von Daten aus genetischen Analysen für bestimmte Zwecke

§ 67. (1) Arbeitgebern und Versicherern einschließlich deren Beauftragten und Mitarbeitern ist es verboten, Ergebnisse aus genetischen Analysen von Arbeitnehmern, Arbeitsuchenden oder Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten. Von diesem Verbot sind auch das Verlangen nach Abgabe und die Annahme von Körpersubstanz für genanalytische Zwecke umfasst.

(2) Abs. 1 1. Satz gilt nicht für Versicherer einschließlich deren Beauftragte und Mitarbeiter, soweit es sich um Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 1 von Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern handelt, und daraus keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2, 3 oder 4 möglich sind.

Vorschlag: zusätzlicher Absatz (3): Abs. 1 1. Satz gilt nicht für genetische Untersuchungen bei Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern der Einrichtung, an der die genetische Untersuchung durchgeführt werden soll, sofern die Untersuchung für die medizinische Versorgung der zu untersuchende Person notwendig ist und die Person der Durchführung der Untersuchung an dieser Einrichtung schriftlich zustimmt.

Erläuterung: Die aktuelle Formulierung dieses Paragraphen verbietet es einer Klinik oder Universität mit einer medizinisch-genetischen Einrichtung, medizinisch notwendige genetische Untersuchungen für ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter durchzuführen, auch wenn diese das wünschen und ggf. keine andere Einrichtung die notwendige Untersuchung anbietet. Dies sollte als Ausnahme berücksichtigt werden.

Der Halbsatz „und daraus keine Rückschlüsse auf Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 möglich sind“ erscheint zwar überflüssig, dient aber möglicherweise der Verdeutlichung, was der Untersuchungstyp 1 umfasst bzw. nicht umfasst.

9.6 Anmerkungen zu § 68 GTG

Durchführung von genetischen Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken – Behördliches Verfahren

§ 68. (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.

Die Bezeichnung „in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeter Facharzt“ sollte durch „Fachärztin oder Facharzt für Medizinische Genetik“ ersetzt werden (Begründung siehe 9.1).

9.7 Anmerkungen zu § 68a GTG

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.

Allgemeiner Aspekt:

- Sofern die Einführung eines neuen Untersuchungstyps 5 unterstützt wird, sollte dieser Paragraph auch diesen Typ erfassen.

Vorschlag: Ersatz von [der Laborleiter muss] „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“ durch „Fachhumangenetiker (ÖGH oder EBMG) sein oder über eine gleichwertige Qualifikation verfügen“.

Erläuterung: Die in Österreich gut etablierte und europäisch anerkannte Ausbildung zum Fachhumangenetiker (ÖGH oder EBMG) umfasst alle Aspekte, die für die Leitung eines medizinisch-genetischen Labors notwendig sind, und stellt die dafür zwingend notwendige Voraussetzung dar. Über das Vorliegen einer vergleichbaren Qualifikation kann im Einzelfall entschieden werden. Aufgrund der hohen Komplexität genetischer Analysen reicht ein nicht weiter spezifizierter naturwissenschaftlicher Universitätsabschluss (bereits BSc?) mit nicht spezifizierter „Ausbildung in Molekulargenetik oder Molekularbiologie“ und nicht weiter erläuteter „Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen“ am Menschen für die Durchführung medizinisch relevanter Untersuchungen der Typen 2-4 nicht aus.

Vorschlag: Streichung von „über eine Facharztausbildung, die eine Ausbildung aus Humangenetik/Medizinischer Genetik einschließt, und eine mindestens zweijährige Erfahrung mit molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen verfügen“.

Erläuterung: Der Absatz ist inzwischen obsolet.

9.8 Anmerkungen zu § 69 GTG

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 gem. Abs. 1 erteilt

1. für eine minderjährige Person diese selbst nach Maßgabe des § 173 ABGB,
2. für eine nicht entscheidungsfähige minderjährige Person ein Erziehungsberechtigter und
3. für eine nicht entscheidungsfähige volljährige Person ihr gesetzlicher Vertreter (§ 1034 ABGB), in dessen Wirkungsbereich die Zustimmung zur medizinischen Behandlung fällt.

(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 sonstigen gesetzlichen Vertreters 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.

Allgemeine Aspekte:

- Sofern die Einführung eines neuen Untersuchungstyps 5 unterstützt wird, sollte dieser Paragraph auch diesen Typ erfassen.
- Die Bezeichnung „in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeter Facharzt“ sollte durch „Fachärztin oder Facharzt für Medizinische Genetik“ ersetzt werden (Begründung siehe 9.1).

Vorschlag: Ergänzung am Ende von Absatz (1): „Die Mitteilung des Ergebnisses der genetischen Untersuchung muss durch die Fachärztin oder den Facharzt erfolgen, welche oder welcher die Aufklärung vor der Untersuchung durchgeführt hat, oder eine Fachärztin oder einen Facharzt mit gleicher Qualifikation.“

Erläuterung: In der Praxis ist leider festzustellen, dass manche komplexen genetischen Untersuchungen von Personen veranlasst werden, die nicht in der Lage sind, die daraus

resultierenden komplexen Analyseergebnisse adäquat mitzuteilen. Genetische Untersuchungen sollten nur von solchen Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden, welche auch die kompetente Mitteilung der Befunde an die untersuchte Person übernehmen können.

Vorschlag: Neuformulierung von Absatz (3): „Nach Durchführung einer genetischen Untersuchung des Typs 2 mit Nachweis einer konstitutionellen pathogenen Variante sowie vor und nach Durchführung einer genetischen Untersuchung des Typs 3 oder 4 hat eine genetische Beratung der zu untersuchenden Person sowie des allenfalls gemäß Abs. 2 vertretungsbefugten Erziehungsberechtigten oder sonstigen gesetzlichen Vertreters durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Medizinische Genetik, eine Fachärztin oder einen Facharzt des relevanten Fachgebiets mit Ausbildung in genetischer Beratung oder eine andere in genetischer Beratung ausgebildete Fachperson stattzufinden. Die Hinzuziehung weiterer Fachpersonen ist mit Zustimmung der betroffenen Person möglich.“

Erläuterung:

- Es sollte verdeutlicht werden, dass dieser Absatz die formelle *genetische Beratung* und nicht lediglich die fachärztliche Aufklärung vor der Untersuchung oder die Mitteilung von Befunden regelt.
- Es sollte verdeutlicht werden, dass eine formelle genetische Beratung *vor* einer genetischen Untersuchung nur für Untersuchungstypen 3 und 4 und notwendig ist.
- Eine genetische Beratung kann – unter Supervision durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Medizinische Genetik – auch durch eine darin ausgebildete Fachperson (International: *Genetic Counsellor*; im deutschen Sprachraum: genetischer Fachberater oder genetische Fachberaterin) durchgeführt werden; davon nicht berührt wird die Notwendigkeit einer fachärztlichen Aufklärung und Indikationsstellung vor der Durchführung einer genetischen Untersuchung sowie das fachärztliche Diagnosegespräch nach Erhalt des Untersuchungsbefundes.
- Es sollte ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass das Hinzuziehen weiterer Fachpersonen zum Beispiel aus dem Bereich der klinischen Psychologie im Rahmen der genetischen Beratung möglich ist.

Vorschlag: Ergänzung von Absatz (4): „Die genetische Beratung nach Durchführung einer genetischen Untersuchung gemäß Abs. (3) muss ...“

Erläuterung: Absatz (4) bezieht sich auf die *genetische* Beratung, welche in Absatz (3) festgelegt wird.

Vorschlag: Ergänzung von Absatz (5): „Aufklärungen und Beratungen vor und nach einer genetischen Untersuchung gemäß Abs. 1, 3 und 4 ...“

Erläuterung: Es sollte festgelegt werden, dass die hier formulierten Regularien auch für die Aufklärung im Zusammenhang mit einer Untersuchung vom Typ 2 gelten, für den eine formelle genetische Beratung nicht zwingend notwendig ist.

Vorschlag: Ergänzung von Absatz (6): „Genetische Beratungen vor und nach einer genetischen Untersuchung gemäß Abs.3 ...“

Erläuterung: Die Notwendigkeit eines Beratungsbrieves bezieht sich lediglich auf die formelle genetische Beratung, welche in Absatz (3) festgelegt wird. Vor diagnostischen Untersuchungen des Typs 2 ist ein genetischer Beratungsbrief nicht zwingend notwendig.

9.8.1 Berücksichtigung von Screeninguntersuchungen

Im Zusammenhang mit § 69 GTG sollte festgelegt werden, unter welchen Voraussetzungen genetische Screeninguntersuchungen auch ohne vorausgehende individuelle Aufklärung und genetische Beratung möglich sind. Dies ist beispielsweise für das Neugeborenencreening, aber auch für andere Screeningverfahren notwendig. Vermutlich ist dafür die Einführung eines neuen § 69a sinnvoll, der auch die Formulierungen des deutschen GenDG aufgreifen könnte. Um die Akzeptanz von genetischen Screeninguntersuchungen sowohl für die untersuchten Personen als auch in der Gesellschaft sicherzustellen, sollten Screeningprogramme durch eine dafür eingerichtete Kommission am Gesundheitsministerium geprüft und genehmigt werden. Diese Kommission sollte insbesondere die Konzepte für Bereitstellung relevanter Informationen, Erhebung eines schriftlichen Einverständnisses, Mitteilung allfälliger positiver Befunde, Eingliederung in daraus resultierende Versorgungsstrukturen sowie die genetische Beratung prüfen. Die genaue Formulierung des neuen Paragraphen sollte mit Personen, welche aktuell in Screeninguntersuchungen (z.B. Neugeborenencreening) involviert sind, akkordiert werden.

Vorschlag:

§ 69a: Genetische Screeninguntersuchungen

- (1) Eine genetische Screeninguntersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn mit der Untersuchung geklärt werden soll, ob bei der untersuchten Person genetische Varianten mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung vorliegen, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann.
- (2) Im Rahmen einer Schwangerschaft ist eine genetische Screeninguntersuchungen jede Screeninguntersuchung, mit der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bestimmter genetischer Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung des Embryos oder Fetus ermittelt werden soll. Eine solche Untersuchung darf nur vorgenommen werden, wenn sie eine Bedeutung für die Schwangerschaft haben kann.
- (3) Mit einer genetischen Screeninguntersuchung nach Absatz 1 darf nur begonnen werden, wenn eine dafür eingerichtete Kommission die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat. Die Kommission prüft und bewertet

anhand der ihr vorgelegten Unterlagen, ob die Voraussetzungen nach Absatz 1 vorliegen, das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist.

- (4) Eine genetische Screeninguntersuchung darf nur mit dem schriftlichen Einverständnis der untersuchten Personen oder der Erziehungsberechtigten oder der gesetzlichen Vertretung durchgeführt werden. Dazu müssen in ausreichendem Umfang Informationen zugänglich gemacht werden, welche eine individuelle Bewertung der Screeninguntersuchung erlauben.
- (5) Eine genetische Screeninguntersuchung nach Absatz 1 muss für den Fall eines Nachweises einer genetisch verursachten Krankheit oder Krankheitsdisposition die angemessene Mitteilung des Befundes, die Eingliederung in adäquate Versorgungsstrukturen sowie die genetische Beratung sicherstellen.

9.9 Anmerkungen zu § 70 GTG

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.

Vorschlag: Neuformulierung dieses Paragraphen:

- (1) Wenn für die Prüfung eines möglichen Zusammenhangs von genetischen Varianten mit einem Krankheitsbild eine Segregationsanalyse bei Verwandten angezeigt ist, so ist nur dann eine genetische Beratung notwendig, wenn eine klinische Bedeutung für die untersuchte Person zu erwarten ist.
- (2) Wenn sich aus einer genetischen Untersuchung Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer genetischen Krankheit oder Krankheitsdisposition bei Verwandten der untersuchten Person ergeben, ist dies der untersuchten Person mitzuteilen, wobei auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung und Untersuchung der Verwandten hinzuweisen ist.

Erläuterung:

- Die bisherigen Formulierungen sind unzureichend; die Empfehlung für eine „humangenetische Untersuchung“ entspricht nicht den Regeln der Nondirektivität.
- Eine Segregationsanalyse kann klären, ob zwei in einem autosomalen Gen vorliegende Varianten auf dem gleichen Chromosomenstrang (*in cis*) oder auf den beiden unterschiedlichen Chromosomensträngen (*in trans*) vorliegen, was vor allem für die Beurteilung mit Blick auf autosomal rezessive Krankheiten bedeutsam ist. Darüber hinaus kann eine Segregationsanalyse bei Varianten, die heterozygot vorliegen (auf

einem von zwei Exemplaren eines Gens), einen möglichen Zusammenhang mit dem Vorliegen oder nicht-Vorliegen von klinischen Auffälligkeiten in einer Familie klären; da Segregationsanalysen aus diesem Grund nur für Varianten unklarer Signifikanz durchgeführt werden, sind sie nicht als prädiktiv im Sinne des GTG einzustufen.

- Grundsätzlich könnte in diesem Zusammenhang auch auf die Notwendigkeit eines Familienbriefs zur Mitteilung diagnostisch bedeutsamer und ggf. persönlicher Informationen an Verwandte im Rahmen bestimmter Konstellationen hingewiesen werden, dies ist jedoch sinnvollerweise im Gentechnikbuch zu vermerken.

9.10 Anmerkungen zu § 71 GTG

Untersuchungsergebnisse

§ 71. (1) Wer genetische Analysen durchführt, veranlasst oder die daraus gewonnenen personenbezogenen Daten verarbeitet, hat diese Daten geheim zu halten.

(2) Personenbezogene Daten dürfen unbeschadet der Bestimmungen des § 71a über die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse nur übermittelt werden

- a) an Personen, die in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, mit der Verarbeitung der Daten unmittelbar befasst sind,
- b) an die untersuchte Person,
- c) an die in § 69 Abs. 2 genannten Personen,
- d) an den Arzt, der die genetischen Analysen veranlasst hat, und an den behandelnden Arzt,
- e) an andere Personen nur, soweit die untersuchte Person hierzu ausdrücklich und schriftlich zugestimmt hat, wobei ein schriftlicher Widerruf dieser Zustimmung jederzeit möglich ist.

(3) Soweit in diesem Bundesgesetz nichts anderes bestimmt ist, bleiben das Datenschutzgesetz (DSG), BGBl. I Nr. 165/1999, das Gesundheitstelematikgesetz 2012, BGBl. I Nr. 111/2012, sowie Vorschriften, die besondere Verschwiegenheits- oder Meldepflichten beinhalten, unberührt.

(4) Der untersuchten Person sind unerwartete Ergebnisse mitzuteilen, die von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen sie ausdrücklich gefragt hat. Diese Mitteilung ist insbesondere dann, wenn die untersuchte Person nicht danach gefragt hat, so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt; in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben.

Vorschlag: Ersatz von Absatz 4 durch neue Absätze 4-6:

- (4) Die Erhebung und Mitteilung von Untersuchungsergebnissen ist so weit wie möglich auf solche Ergebnisse zu beschränken, welche auf den Untersuchungszweck gerichtet sind.
- (5) Der untersuchten Person sind Zufallsbefunde mitzuteilen, sofern sie von unmittelbarer klinischer Bedeutung für die untersuchte Person sind und sofern die untersuchte Person der Mitteilung nicht schriftlich widersprochen hat. Vor einer genetischen Untersuchung ist die zu untersuchende Person auf die Möglichkeit von Zufallsbefunden und die Möglichkeit des Widerspruchs der Mitteilung von Zufallsbefunden hinzuweisen.
- (6) Die gezielte Auswertung eines vorhandenen genetischen Datensatzes auf Zusatzbefunde ist möglich, sofern sie von unmittelbarer klinischer Bedeutung für die untersuchte Person sind und die untersuchte Person dies wünscht. Welche Ergebnisse als Zusatzbefunde infrage kommen, ist von einer dafür einzurichtenden Kommission festzulegen.

Erläuterung:

Der § 71 (4) wurde zu einer Zeit formuliert, als noch nicht routinemäßig Datensätze des gesamten Genoms zur Klärung einer genetischen Verdachtsdiagnose erhoben wurden. Die aktuell für die Mehrheit der genetischen Untersuchungen verwendeten massiv-parallelen Sequenzierverfahren erheben sehr große Datensätze, welche in der Regel nur in Bezug auf die individuelle Fragestellung ausgewertet werden. Andere darin enthaltene Informationen werden entweder technisch ausgeblendet oder bleiben in der Ergebnismitteilung unberücksichtigt. Es gibt grundsätzlich zwei Konstellationen, in denen über die Fragestellung hinausgehende klinisch relevante Informationen erhoben werden: 1. die zufällige, unvermeidbare Erfassung von bedeutsamen Varianten, deren Mitteilung medizinisch geboten erscheint (Zufallsbefunde); 2. die gezielte Auswertung des Datensatzes auf Mutationen in bestimmten Genen im Sinne eines opportunistischen genomischen Screenings als ergänzende prädiktive Untersuchung im Rahmen einer medizinisch indizierten genetischen Untersuchung (Zusatzbefunde). Beide Konstellationen sollten in der Revision des GTG abgebildet werden.

- Die Begriffe Zufallsbefunde und Zusatzbefunde sollten in § 4 GTG erläutert werden und müssen dann hier nicht weiter erörtert werden.
- Der Aspekt der unmittelbaren klinischen Bedeutung sollte ggf. im Gentechnikbuch genauer ausgeführt werden. Um die Notwendigkeit einer subjektiven Bewertung durch die verantwortliche ärztliche Person zu reduzieren, sollten Leitlinien durch eine dafür eingerichtete Kommission erarbeitet werden
- Die Mitteilung unerwarteter Ergebnisse, nach denen die untersuchte Person „ausdrücklich gefragt hat“, ist unrealistisch. Einerseits weiß die untersuchte Person in der Regel nicht, welche Ergebnisse bei der genetischen Analyse abgefragt werden können, andererseits ist es nicht möglich „alle“ unerwarteten Ergebnisse mitzuteilen, wenn dies von der untersuchten Person so gewünscht werden sollte, da dafür eine umfassende separate Auswertung notwendig wäre. Das würde ggf. auch die Abklärung genetischer Varianten unklarer Signifikanz (VUS) beinhalten, was einen enormen zusätzlichen Arbeitsaufwand bedeutet, der im Rahmen der Finanzierung der diagnostischen genetischen Untersuchung nicht abgegolten ist.
- Der zweite Satz in Absatz (4) („Diese Mitteilung ist insbesondere dann, wenn die untersuchte Person nicht danach gefragt hat, so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt; in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben.“) ist grundsätzlich problematisch. Dies kann einen im Einzelfall nicht lösbaren medizinethischen Konflikt erzeugen, da grundsätzlich alle genetischen Auffälligkeiten beunruhigend sein können, ob sie schwerwiegend oder mild, behandelbar sind oder nicht. Der Satz kann im neuen Kontext ersatzlos gestrichen werden.
- Die Einrichtung einer offiziellen Kommission des Gesundheitsministeriums, welche allfällig zu erhebende Zusatzbefunde festlegt, Leitlinien für die Mitteilung von Zufallsbefunden formuliert und ggf. die Prüfung von Screeninguntersuchungen übernimmt, ist dringend notwendig.

9.11 Anmerkungen zu § 71a GTG

Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

§ 71a. (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 verarbeitet werden; sie sind von anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen die in der Einrichtung mit der Verarbeitung der Daten unmittelbar befasst sind, und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.

Vorschlag: ersatzlose Streichung von Absatz (1) sowie Streichung von „ebenso wie Ergebnisse des Typs 2 oder 3, wenn die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten wegen Widerspruches des Patienten nicht zulässig ist,“ aus Absatz (2).

Erläuterung: Bis auf die Ergebnisse des Untersuchungstyps 4 (prädiktive Untersuchungen ohne Möglichkeit einer Prophylaxe oder Therapie) unterscheiden sich die Ergebnisse genetischer Untersuchungen nicht grundsätzlich von anderen medizinischen Untersuchungen. Die praktische Erfahrung hat gelehrt, dass therapeutisch relevante genetische Befunde oft verloren gehen, weil Unsicherheiten bezüglich der Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten bestehen. Die aktuellen Regelungen der Datenschutz-Grundverordnung sollten für den Schutz dieser sensiblen Daten ausreichen. Der besondere Schutz von Befunden des Untersuchungstyps 4 sollte jedoch weiterhin gesetzlich verankert sein.

10 Literaturangaben

Betzler IR, Hempel M, Mütze U, Kölker S, Winkler E, Dikow N, Garbade SF, Schaaf CP, Brennenstuhl H (2024) Comparative analysis of gene and disease selection in genomic newborn screening studies. *J Inherit Metab Dis* 47: 945-970. doi: 10.1002/jimd.12750

Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 265: 812-3. doi: 10.1016/s0140-6736(53)90473-5

Brosco JP, Sanders LM, Dharia R, Guez G, Feudtner C (2010) The lure of treatment: expanded newborn screening and the curious case of histidinemia. *Pediatrics* 125: 417-9. doi: 10.1542/peds.2009-2060

Cascorbi I, Werk AN (2017) Advances and challenges in hereditary cancer pharmacogenetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 13: 73-82. doi: 10.1080/17425255.2017.1233965

Costa A, Merchant A, Lopes MF, Konopko M, Cardoso ML, Sitjà X, Bourbon M, Scollen S, Vicente A (2022) Key issues for implementation of Genomics in Healthcare: a Policy Brief. *Eur J Public Health* 32.

de Wert G, Dondorp W, Clarke A, Dequeker EMC, Cordier C, Deans Z, van El CG, Fellmann F, Hastings R, Hentze S, Howard H, Macek M, Mendes A, Patch C, Rial-Sebbag E, Stefansdottir V, Cornel MC, Forzano F (2021a) Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 29: 365-377. doi: 10.1038/s41431-020-00758-w

de Wert G, van der Hout S, Goddijn M, Vassena R, Frith L, Vermeulen N, Eichenlaub-Ritter U (2021b) The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction. *Hum Reprod Open* 2021: hoaa063. doi: 10.1093/hropen/hoaa063

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2023) Stellungnahme zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik. *Med Genet* 35: 313-321. doi: doi:10.1515/medgen-2023-2060

European Society of Human Genetics (2009) Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 17: 720-1. doi: 10.1038/ejhg.2009.26

Følling A (1934) Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilität. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 227: 169-176.

Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford MT, Goldwasser T, Chen E, Sparks TN, Reddi HV, Rajkovic A, Dungan JS (2021) Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 23: 1793-1806. doi: 10.1038/s41436-021-01203-z

GUMEK (2022) Tätigkeitsbericht der eidgenössischen Kommission für genetische Untersuchungen beim Menschen. pp www.bag.admin.ch

Guthrie R, Susi A (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32: 338-43.

Heidemann S, Zschocke J, Schwaninger G (2024) First experiences with the introduction of genetic counselors in human genetic services in the German-speaking countries. *J Genet Couns*. doi: 10.1002/jgc4.1979

Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, Hall A, Howard HC, Janssens S, Kayserili H, Lakeman P, Lucassen A, Metcalfe SA, Vidmar L, de Wert G, Dondorp WJ, Peterlin B (2016) Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* 24: e1-e12. doi: 10.1038/ejhg.2015.271

Jeindl R, Mayer-Ferbas J (2024) Massiv-parallele Sequenzierung – Technologien zur Hochdurchsatz-Analyse genetisch-genomischer Datensätze. *Rapid Review Nr.: 015*. Austrian Institute for Health Technology Assessment, Wien

Kirk EP, Delatycki MB, Archibald AD, Tutty E, Caruana J, Halliday JL, Lewis S, McClaren BJ, Newson AJ, Dive L, Best S, Long JC, Braithwaite J, Downes MJ, Scuffham PA, Massie J, Barlow-Stewart K, Kulkarni A, Ruscigno A, Kanga-Parabia A, Rodrigues B, Bennetts BH, Ebzery C, Hunt C, Cliffe CC, Lee C, Azmanov D, King EA, Madelli EO, Zhang F, Ho G, Danos I, Liebelt J, Fletcher J, Kennedy J, Beilby J, Emery JD, McGaughran J, Marum JE, Scarff K, Fisk K, Harrison K, Boggs K, Giameos L, Fitzgerald L, Thomas L, Burnett L, Freeman L, Harris M, Berbic M, Davis MR, Cifuentes Ochoa M, Wallis M, Wall M, Chow MTM, Ferrie MM, Pachter N, Quayum N, Lang N, Kasi Pandey P, Casella R, Allcock RJN, Ong R, Edwards S, Sundercombe S, Jelenich S, Righetti S, Lunke S, Kaur S, Stock-Myer S, Eggers S, Walker SP, Theodorou T, Catchpool T, Clinch T, Roscioli T, Hardy T, Zhu Y, Fehlberg Z, Boughtwood TF, Laing NG (2024) Nationwide, Couple-Based Genetic Carrier Screening. *N Engl J Med* 391: 1877-1889. doi: 10.1056/NEJMoa2314768

Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Babb de Villiers C, Izquierdo A, Simard J, Schmidt MK, Walter FM, Chatterjee N, Garcia-Closas M, Tischkowitz M, Pharoah P, Easton DF, Antoniou AC (2019) BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 21: 1708-1718. doi: 10.1038/s41436-018-0406-9

Marth C, Hubalek M, Petru E, Polterauer S, Reinhaller A, Schauer C, Scholl-Firon T, Singer CF, Zschocke J, Zeimet AG (2015) AGO Austria recommendations for genetic testing of patients with ovarian cancer. *Wien Klin Wochenschr* 127: 652-4. doi: 10.1007/s00508-015-0814-7

Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL (2022) ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 24: 1407-1414. doi: 10.1016/j.gim.2022.04.006

Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL (2023) ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 25: 100866. doi: 10.1016/j.gim.2023.100866

Ormond KE, Abad PJ, MacLeod R, Nishigaki M, Wessels T-M (2024) The global status of genetic counselors in 2023: What has changed in the past 5 years? *Genetics in Medicine Open*: 101887. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101887>

Pfandlsteiner E-M, Gabauer C, Trieb G (2019) Rechtskonforme elektronische Übermittlung von Gesundheitsdaten und genetischen Daten. *Recht der Medizin* 5: 171-178.

Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29: 1282-91. doi: 10.1002/humu.20880

Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B, Anahory M, Vaur D, Olschwang S, Soufir N, Bastide N, Amar S, Vintraud M, Ingster O, Richard S, Le Coz P, Spano JP, Caron O, Hammel P, Luporsi E, Toledano A, Rebillard X, Cambon-Thomsen A, Putois O, Rey JM, Hervé C, Zorn C, Baudry K, Galibert V, Gligorov J, Azria D, Bressac-de Paillerets B, Burnichon N, Spielmann M, Zarca D, Coupier I, Cussenot O, Gimenez-Roqueplo AP, Giraud S, Lapointe AS, Niccoli P, Raingeard I, Le Bidan M, Frebourg T, Rafii A, Geneviève D (2018) Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet* 26: 1732-1742. doi: 10.1038/s41431-018-0224-1

Relling MV, Evans WE (2015) Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526: 343-50. doi: 10.1038/nature15817

Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL (2006) A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 15: 77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3

Resta RG (2019) What have we been trying to do and have we been any good at it? A history of measuring the success of genetic counseling. *Eur J Med Genet* 62: 300-307. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.11.003

Rowe CA, Wright CF (2020) Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J Community Genet* 11: 21-38. doi: 10.1007/s12687-019-00443-6

Schuurmans J, Birnie E, van den Heuvel LM, Plantinga M, Lucassen A, van der Kolk DM, Abbott KM, Ranchor AV, Diemers AD, van Langen IM (2019) Feasibility of couple-based expanded carrier screening offered by general practitioners. *Eur J Hum Genet* 27: 691-700. doi: 10.1038/s41431-019-0351-3

Schwaninger G, Forer L, Ebenbichler C, Dieplinger H, Kronenberg F, Zschocke J, Witsch-Baumgartner M (2023) Filling the gap: Genetic risk assessment in hypercholesterolemia using LDL-C and LPA genetic scores. *Clin Genet* 104: 334-343. doi: 10.1111/cge.14387

Schwaninger G, Heidemann S, Hofmann W, Maurer T, Mayerhanser K, Ronez J, Schüler H, Steinmüller K, Rudnik-Schöneborn S, Zschocke J (2021) Prospects and challenges for the genetic counsellor profession in the German-speaking countries: report of a workshop. *Med Genet* 33: 35-44. doi: 10.1515/medgen-2021-2055

Schwaninger G, Taxer K, Marti S, Cionca S, Freilinger P, Gemperle C, Kalantidou A, Stöhr H, Ramcke S, Wölwer C, Rudnik-Schöneborn S, Zschocke J (2024) Workshop report: Clinical training and integration of genetic counselors into interprofessional teams in the German-speaking countries. *Genetics in Medicine* Open in press. doi: 10.1016/j.gimo.2024.101855

Skirton H, Barnoy S, Ingvaldstad C, van Kessel I, Patch C, O'Connor A, Serra-Juhe C, Stayner B, Voelckel MA (2013) A Delphi study to determine the European core curriculum for Master programmes in genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 21: 1060-6. doi: 10.1038/ejhg.2012.302

Skirton H, Cordier C, Ingvaldstad C, Taris N, Benjamin C (2015) The role of the genetic counsellor: a systematic review of research evidence. *Eur J Hum Genet* 23: 452-8. doi: 10.1038/ejhg.2014.116

Sun L, Wei X, Fierheller CT, Dawson L, Oxley S, Kalra A, Sia J, Feldman F, Peacock S, Schrader KA, Legood R, Kwon JS, Manchanda R (2024) Economic Evaluation of Population-Based BRCA1 and BRCA2 Testing in Canada. *JAMA Netw Open* 7: e2432725. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32725

Vears DF, McLean A, La Spina C, McInerney-Leo A (2024) Human Genetics Society of Australasia Position Statement: Predictive and Presymptomatic Genetic Testing in Adults and Children. *Twin Res Hum Genet* 27: 120-127. doi: 10.1017/thg.2024.9

Widhalm K, Virmani K (1994) Long-term follow-up of 58 patients with histidinemia treated with a histidine-restricted diet: no effect of therapy. *Pediatrics* 94: 861-6.

Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Geneva

Zschocke J, Byers PH, Wilkie AOM (2023) Mendelian inheritance revisited: dominance and recessiveness in medical genetics. *Nat Rev Genet* 24: 442-463. doi: 10.1038/s41576-023-00574-0