

Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik

Vorwort

Mit dem Fortschritt der Molekularbiologie und hier insbesondere der molekularen Genetik ist es möglich geworden, zusätzlich zu phänotypischen Erscheinungsmerkmalen auch molekulargenetische Befunde in die Beurteilung von gegenwärtigen und möglicherweise zukünftigen Krankheitsgeschehen einzubeziehen. Insbesondere mit Blick auf das Risiko einer zukünftigen Erkrankung gewinnt die Erhebung krankheitsrelevanter molekulargenetischer Befunde eine besondere Bedeutung. Darin liegt zum einen die Chance, ggf. vorbeugend tätig werden zu können, zum anderen können in dem Patienten aber auch tiefgreifende Ängste geweckt werden. Dies alles rechtfertigt es, diese sensible Art einer beratungsintensiven Diagnostik ausschließlich in den Händen von sachkundigen Ärzten zu belassen.

Die möglicherweise weit in das Arbeits- und Versicherungsrecht hereinreichenden Konsequenzen z. B. bei der Prüfung der Arbeitsplatzzeignung oder der Risikobewertung beim Abschluss von Versicherungsverträgen birgt das Risiko einer Diskriminierung von Menschen auf Grund ihrer genetischen Anlagen. Daraus leitet sich für Gesetzgeber, Versicherungswirtschaft, Arbeitgeber, Arbeitnehmer und Ärzteschaft die zu fordernde Verpflichtung ab, hinreichende Rechtsgrundlagen, vertragliche Modelle sowie selbstbeschränkende Regelungen zu schaffen, die eine solche nicht akzeptable Diskriminierung verhindern. In diesem Sinne begrüßt die Ärzteschaft die von der Versicherungswirtschaft getroffene und zunächst bis 2006 befristete Verpflichtung, „die Durchführung von prädiktiven Gentests nicht zur Voraussetzung eines Vertragsabschlusses zu machen“ und appelliert an die Verantwortlichen, diese Selbstverpflichtung unbefristet einzugehen.

In den vorliegenden Richtlinien werden die Handlungsanleitungen für die prädiktive human-genetische Diagnostik und die dazugehörige Beratung festgeschrieben und damit einer berufsrechtlich bindenden Regelung zum Nutzen und zum Schutz von Patienten zugeführt.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. J.-D. Hoppe
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. Dr. h. c. P. Scriba
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirates der Bundesärztekammer

1. Einleitung

Krankheiten können innerhalb von Familien gehäuft auftreten, weil Verwandten auf Grund der Verwandtschaft disponierende genetische Faktoren gemeinsam sind. Daher gehört die Erhebung des Familienbefundes zum Standard der ärztlichen Untersuchung. Die moderne Genetik macht es in einer beständig wachsenden Anzahl von Krankheiten oder Krankheitsdispositionen möglich, die entsprechenden Erbanlagen mit Hilfe von Laboruntersuchungen nachzuweisen. Die genetische Diagnostik ist daher schon seit geraumer Zeit Bestandteil der ärztlichen Versorgung. Durch die modernen Erkenntnisse und Verfahren der Molekularbiologie und -genetik hat sie eine erweiterte Dimension erfahren, da durch diese Methoden genetische Informationen über Krankheitsanlagen schon zu einem Zeitpunkt gewonnen werden können, der lange vor der möglichen Manifestation einer Erkrankung liegt. Dabei lässt die Diagnostik zwar die Erkennung einer Anlage zu, vermag oft jedoch nur in begrenztem Umfang Aussagen darüber zu machen, ob der Krankheitsfall überhaupt eintritt und ggf. zu welchem Zeitpunkt.

Die Feststellung einer genetischen Anlage für eine bestimmte Krankheit kann für den Betroffenen weit reichende Konsequenzen haben. Sie eröffnet u.U. die Möglichkeit, durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen den Eintritt der Erkrankung eventuell schon in einer Phase zu diagnostizieren, in welcher kurative Maßnahmen erfolgreich sein können. Im Hinblick auf genetische Krankheiten mit schicksalhafterm Verlauf (z. B. Huntingtonsche Krankheit) haben Selbsthilfegruppen und Ärzte schon bald nach Verfügbarkeit prädiktiver genetischer Tests zu ihrer Anwendung ausführliche Empfehlungen vorgelegt (9).

Für Krebserkrankungen hat die Bundesärztekammer bereits 1998 „Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen“ vorgelegt (1). In dieser Richtlinie wurden bereits die Handlungsanleitungen für die humangenetische Diagnostik und die dazugehörige Beratung der Patienten¹ mit genetischer Krebsdisposition festgeschrieben. Diese Richtlinien gelten weiterhin.

Für prädiktive genetische Diagnostik im Allgemeinen ergeben sich grundsätzlich die gleichen Probleme wie bei der prädiktiven genetischen Diagnostik von Krebserkrankungen. Sie kann von Sorgen befreien, aber auch Ängste hinsichtlich der gesundheitlichen Zukunft wecken. Im sozialen Umfeld des Betroffenen mag durch das Untersuchungsergebnis oder sogar nur die Untersuchungsmöglichkeit die Unbefangenheit verloren gehen.

Informationen über genetische Dispositionen betreffen nicht nur die Privatsphäre, sondern können mit gravierenden Konsequenzen in weitere Bereiche hineinwirken (z.B. Arbeitswelt, Versicherungswesen).

Durch die zunehmend einfacher werdenden technischen Verfahren der genetischen Diagnostik ist auch das Repertoire genetischer Tests vielfältiger geworden und wird von ärztlich und nichtärztlich geleiteten Laboratorien angeboten. Diese verbreitete Verfügbarkeit der technischen Möglichkeiten und Angebote zur Durchführung von Gentests begünstigt die unzutreffende Einschätzung, dass das „Ergebnis“ eines Tests immer eine eindeutige Prognose erlaubt und/oder ohne sachkundige Erläuterung für den Patienten hinreichend aufschlussreich ist.

¹ „Patient“ ist jeder, der Einrichtungen des Gesundheitswesens in Anspruch nimmt.

Somit setzen die genetischen Tests zu ihrer Anwendung ein besonderes Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Untersucher voraus. Das Vertrauen gründet sich auf die Sachkenntnis dessen, an den sich der Patient mit der Frage eines genetischen Tests wendet. Dies macht es unerlässlich, die im weitesten Sinne krankheitsbezogenen Gentests an solche Kriterien zu binden, die am ehesten durch das Arzt-Patienten-Verhältnis begründet werden, einem hohen ethischen Standard entsprechen und die Autonomie des Patienten sichern.

Alles das muss zum Ziel haben, dem Patienten gerade auf dem sensiblen Gebiet der genetischen Information die größtmögliche Sicherheit dafür zu geben, dass eine sachgerechte Diagnostik erfolgt und zu seinem Nutzen verwendet wird. Hieraus ergeben sich die Forderungen nach dem Arztvorbehalt, daraus abgeleitet nach berufsrechtlichen Regelungen und unter Umständen nach einem darüber hinausgehenden Regelungsbedarf.

2. Definition und Begriffsbestimmung

An der Ätiologie der meisten Krankheiten sind genetische Faktoren beteiligt. Eine Krankheit ist entweder ganz oder überwiegend durch Mutation an einem Genort bedingt („monogen“ erbliche Krankheiten mit dominantem oder rezessivem Erbgang), oder sie ist – wie häufiger der Fall – Folge einer Wechselwirkung zwischen einer genetischen Suszeptibilität und äußeren Faktoren (Krankheitsdisposition, multifaktorielle bzw. genetisch komplexe Krankheiten) (Tab. 2.1). Bis zum Ende des Jahres 2000 waren 1430 Erkrankungen molekulargenetisch charakterisiert (2). Die meisten monogen erblichen Krankheiten sind in der Bevölkerung selten (Inzidenz < 1:10.000); allerdings können insbesondere rezessiv erbliche Krankheiten in unterschiedlichen ethnischen Gruppen in der Häufigkeit erheblich differieren. Dagegen gehen viele genetische Krankheitsdispositionen mit Lebenszeitrisiken im Prozentbereich einher.

Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms wird sich das Spektrum molekulargenetischer Tests rasch erweitern. Daneben können bestimmte genetische Krankheiten mit zytogenetischen, biochemischen, bildgebenden oder klinischen Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden (Tab. 2.2), ggf. mit gleicher Aussagekraft. Genetisch bedingte Krankheiten eines Menschen können in allen Lebensabschnitten beginnen (Tab. 2.3).

Die prädiktive genetische Diagnostik erlaubt die Vorhersage des späteren Auftretens oder der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit.

Die prädiktive Aussage kann der Manifestation der Krankheit u. U. um Jahrzehnte vorausgehen. Prädiktive genetische Untersuchungsverfahren lassen sich klassifizieren nach technischen Kriterien (Tab. 2.2), nach der untersuchten Zielgruppe (Tab. 2.4), nach der Qualität der Testaussage (Tab. 2.5) und nach dem Zeitpunkt der Durchführung (präimplantativ, pränatal, postnatal).

Die prädiktive genetische Diagnostik erlaubt die Vorhersage des späteren Auftretens oder die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit.
Genetisch bedingte Krankheiten eines Menschen können in allen Lebensabschnitten beginnen.

Drei Bereiche der prädiktiven genetischen Diagnostik verfolgen besondere Zielsetzungen:

Pharmakogenetische Tests:

Pharmakogenetische Untersuchungen dienen der Erkennung besonderer Formen der Auseinandersetzung zwischen dem menschlichen Organismus und Medikamenten oder

anderen chemischen Stoffen (Tab. 2.6) (einschließlich Nahrungsmitteln, Noxen der Umwelt oder am Arbeitsplatz). Solange eine Person den entsprechenden Fremdstoffen nicht ausgesetzt wird, beeinträchtigen die pharmakogenetisch relevanten Genotypen die Gesundheit in der Regel nicht.

Untersuchungen auf überdurchschnittliche Krankheitsresistenzen:

Das Wissen über die genetischen Grundlagen überdurchschnittlicher Krankheitsresistenz oder besonderer körperlicher Leistungsfähigkeit ist noch begrenzt. Dabei ist der Übergang zwischen Krankheitsbezug und -bedeutung für die Lebensgestaltung im weitesten Sinne fließend (Tab. 2.7). Es ist zu erwarten, dass zu den bekannten Beispielen für genetischen Schutz in naher Zukunft weitere hinzukommen werden.

Heterozygotentests:

Bei Heterozygotentests wird auf solche Mutationen (Allele) untersucht, die nur in homozygoter Form (beim autosomal-rezessiven Erbgang) oder hemizygoter Form (beim X-chromosomal-rezessiven Erbgang) eine Krankheit zur Folge haben. Die Heterozygotie ist für den Träger derartiger Mutationen in der Regel nicht mit erhöhten Krankheitsrisiken verbunden. Dagegen ist das Risiko für das Auftreten einer Krankheit bei den Kindern und anderen Verwandten des Heterozygoten erhöht. Untersuchungen auf Heterozygotie werden im Rahmen der Familienplanung nicht selten von Personen bzw. Paaren, in deren Verwandtschaft rezessive Krankheiten vorkommen, gewünscht. Entsprechendes kann für die Träger bestimmter balancierter Chromosomenaberrationen gelten. In manchen Bevölkerungsgruppen, in denen bestimmte Mutationen gehäuft vorkommen (z. B. β -Thalassämie in Populationen im Mittelmeerraum und Tay-Sachs-Krankheit bei aschkenasischen Juden), werden Untersuchungen auf Heterozygotie vom Gesundheitssystem angeboten.

Die Präimplantations- und pränatale Diagnostik, die auch Aussagen zu Erkrankungsrisiken im Laufe des Lebens machen und damit prädiktiv sein kann (3, 4) sowie Untersuchungen auf Mutationen in einzelnen somatischen Zellen bzw. Zellklonen, die nach der Geburt neu aufgetreten sind und z. B. für die frühe Tumordiagnostik genutzt werden, sind nicht Gegenstand dieser Richtlinien.

Tab. 2.1 Beispiele für Manifestationswahrscheinlichkeiten krankheitsrelevanter Mutationen

Krankheit	Wahrscheinlichkeit der Manifestation
Chronisch-rezidivierende Pankreatitis bei Mutationen im SPINK1-Gen	1– 2%
Alzheimersche Erkrankung bei heterozygoten APOE4-Trägern	6–13 %
Hämochromatose bei homozygoten HFE-Mutationsträgern	10–50%
Erblicher Eierstockkrebs bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen	30–40%
Erblicher Brustkrebs bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen	40–80%
Retinoblastom	90%
Huntingtonsche Erkrankung	fast 100%

Tab. 2.2 Diagnostische Methoden (Beispiele)

<p>Phänotypebene</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinisch: Café-au-lait-Flecke als Symptom einer Neurofibromatose I - bildgebend: Zystennieren als Ausdruck einer autosomal-dominant erblichen polyzystischen Nierenerkrankung - biochemisch: Metabolite als Hinweis auf genetische Stoffwechselstörung, z. B. erhöhtes Serum-Cholesterin als Hinweis auf familiäre Hypercholesterolämie <p>Genotypebene</p> <ul style="list-style-type: none"> - molekulargenetisch: CAG-Repeatvermehrung im Huntingtin-Gen als Prädiktor einer Huntingtonschen Erkrankung - zytogenetisch: 47, XXY-Karyotyp als Prädiktor männlicher Infertilität

<p>Diagnostische Methoden Phänotypebene: klinisch, bildgebend, biochemisch Genotypebene: molekulargenetisch, zytogenetisch</p>

Tab 2.3 Beispiele für Manifestationszeitpunkte genetisch bedingter Störungen

Störung/Krankheit	Erstsymptom	Häufigster Zeitpunkt der Manifestation
Zystische Fibrose	Mekoniumileus	bei Geburt (evtl. schon pränatal)
Phenylketonurie	Entwicklungsrückstand	1. Lebensjahr
autosomal-dominant erbliche polyzystische Nierenerkrankung	Multiple Nierenzysten	2. Lebensjahrzehnt
Huntingtonsche Erkrankung	Psychische Auffälligkeiten	4. bis 5. Lebensjahrzehnt
Alzheimersche Erkrankung (familiäre Form)	Verlust des Kurzzeitgedächtnisses	um das 6. Lebensjahrzent

Tab 2.4 Mögliche Zielgruppen für eine prädiktive genetische Untersuchung

<ul style="list-style-type: none"> - Individuen (genetisches Risiko a priori erhöht oder nicht erhöht) - Familien (Kaskadenscreening) - Bevölkerungsgruppen (z.B. gehäuftes Vorkommen bestimmter Mutationen) - Gesamtbevölkerung (generelles Screening)

<p>Mögliche Zielgruppen für eine prädiktive genetische Untersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Individuen (genetisches Risiko a priori erhöht oder nicht erhöht) - Familien (Kaskadenscreening) - Bevölkerungsgruppen (z.B. gehäuftes Vorkommen bestimmter Mutationen) - Gesamtbevölkerung (generelles Screening)

Tab 2.5 Beispiele für die Qualität der Aussage einer prädiktiven Diagnostik bei Untersuchung auf krankheitsrelevante Mutationen

Manifestation (geordnet nach der Höhe der Eintrittswahrscheinlichkeit)	Beispiele
praktisch sicheres Eintreten monogen erblicher Krankheiten mit vollständiger Penetranz	– Nachweis einer Repeatexpansion im Huntingtin-Gen (Huntingtonsche Erkrankung)
überwiegend wahrscheinliches Auftreten monogen erblicher Krankheiten mit verminderter Penetranz	– Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation (Brustkrebs)
mäßige Prädisposition	– HFE-Mutationen (Hämochromatose)
schwache Prädisposition	– HLADR4 (Diabetes mellitus Typ I) – Heterozygotie für APC-Resistenz (Thrombose)
kein sicherer Ausschluss des Auftretens der Erkrankung bei Suszeptibilitätstestung für häufige Erkrankungen	– APOE 4 (Alzheimersche Erkrankung)
sicherer Ausschluss monogen erblicher Krankheiten mit vollständiger Penetranz	– Ausschluss einer familiär nachgewiesenen Mutation bei familiärer adenomatöser Polyposis

Tab. 2.6 Beispiele für pharmakogenetisch bedingte Phänomene

Genetische Variante	Auslösende Agenzien	Symptomatik
G6PD-Mangel	Primaquin u. v. a.	hämolytische Anämie
Acetyltransferase-Mangel	Isoniazid u. v. a.	verzögerte Ausscheidung
Debrisoquin-Hydroxylase-Mangel	Phenytoin u. v. a.	verzögerte Ausscheidung
Pseudocholinesterase-Mangel	Suxamethonium	verlängerte Muskelrelaxation
Ryanodinrezeptor-Varianten	Halothan u. a.	Fieber, Tachykardie (maligne Hyperthermie)
Porphobilinogendeaminase-Mangel	viele Enzym-induzierende Substanzen	abdominelle Koliken, neurolog. Störungen (akute intermittierende Porphyrrie)
Acetaldehyddehydrogenase-Mangel (nur bei Asiaten)	Ethanol	Flush, Unwohlsein, Tachykardie
Arg16-Homozygotie im Gen des beta2-Adrenozeptors	beta2-Adrenozeptor-Agonisten	verstärkter expiratorischer Effekt

Tab. 2.7 Beispiele für genetischen Schutz gegenüber Krankheiten bzw. genetisch beeinflusste körperliche Leistungsfähigkeit

Anlageträgerschaft (Homo-/Heterozygotie)	Konsequenz
APOE2-Allel	Vermindertes Risiko für Alzheimersche Krankheit
CCR5-delta32-Allel	erhöhte Resistenz gegen HIV-Infektion
HbS-Allel	erhöhte Resistenz gegenüber Malaria tropica
ACE-I-Allel	Überdurchschnittliche körperliche Ausdauer/ Leistungsfähigkeit

Tab. 2.8 Beispiele für einen statistischen Zusammenhang zwischen Genotyp und Verlauf bzw. Prognose einer monogen erblichen Krankheit

Krankheit	Manifestation in Abhängigkeit von der krankheitsrelevanten Mutation
Huntingtonsche Erkrankung	Korrelation zwischen Anzahl der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen und Manifestationsalter
Familiäre adenomatöse Polyposis	frühe Manifestation und typisches Krankheitsspektrum bei Mutationen in der „mutation-cluster-region“ des APC-Gens; späte Manifestation und milder Verlauf bei Mutationen im 3'- und 5'-Abschnitt des Gens
Muskeldystrophie Duchenne/Becker	frühe Manifestation und schwerer Verlauf bei Mutationen im Dystrophin-Gen, die zu einer Verschiebung des Leserasters führen (Typ Duchenne); späte Manifestation und milder Verlauf bei Mutationen, die das Leseraster nicht verändern (Typ Becker)
Zystische Fibrose	Manche Genotypen können zu schwerem Verlauf, andere nur zu einer Teilsymptomatik (Infertilität) führen.
Hämophilie A	Manche Mutationen führen zu schwerer, andere zu leichter Gerinnungsstörung, abhängig von der Faktor VIII-Restaktivität
metachromatische Leukodystrophie	Abhängigkeit des Krankheitsbeginns und Verlaufs von enzymatischer Restaktivität

3. Möglichkeiten und Grenzen der Quantifizierung genetischer Risiken

- Die Sicherheit, mit der das Auftreten einer genetisch bedingten bzw. mitbedingten Krankheit prinzipiell vorhergesagt werden kann, hängt von der Penetranz des betreffenden Genotyps ab. Wenn ein Genotyp regelmäßig mit einem bestimmten Phänotyp verbunden ist, dann liegt ein „Mendelscher“, d. h. monogener, Erbgang vor. Während die Penetranz eines Genotyps bis zu 100 % erreichen kann, ist sie bei den meisten genetisch (mit)bedingten Erkrankungen reduziert. Es gibt einen fließenden Übergang zwischen monogen bedingten Erkrankungen, Erkrankungen unter Einfluss eines Hauptgens und weiteren genetischen sowie nicht-genetischen Kausalfaktoren (den multifaktoriellen Erkrankungen) bis hin zu den Genotypen, die mit nur geringfügig erhöhten Krankheitsdispositionen verbunden sind (vgl. Tab. 2.1 und 2.5).

Auch wenn eine genetisch bedingte Krankheit durch einen hochpenetranten Genotyp hervorgerufen wird, gibt es bislang nur eine begrenzte Anzahl von Beispielen für einen engen Zusammenhang zwischen Genotyp und Krankheitsverlauf bzw. Prognose (Genotyp-Phänotyp-Korrelation). In den meisten Fällen handelt es sich um einen statistisch darstellbaren Zusammenhang, der für den Einzelfall nur eine begrenzte Aussage zulässt (Tab. 2.1, 2.8).

2. Die Aussagekraft eines prädiktiven genetischen Tests kann wie bei anderen Laboruntersuchungen durch eine Reihe von Kenngrößen beschrieben werden, die bei der Bewertung eines Testresultats berücksichtigt werden müssen:
Sensitivität: Anteil Testpositiver unter allen Betroffenen
Spezifität: Anteil Testnegativer unter Nicht-Betroffenen
Positiv prädiktiver Wert: Anteil Betroffener unter Testpositiven
Negativ prädiktiver Wert: Anteil Nicht-Betroffener unter Testnegativen

Das „relative Risiko“ (RR), das ein für eine Krankheit prädisponierender Genotyp mit sich bringt, lässt sich ausdrücken als:

$RR = \text{positiv prädiktiver Wert} / (1 - \text{negativ prädiktiver Wert})$.

Sensitivität und Spezifität sind Kennzeichen der Testprozedur und unabhängig von der Häufigkeit der Krankheit in der Bevölkerung, auf die getestet wird. Der prädiktive Wert eines Tests hingegen ist abhängig von der Häufigkeit der Krankheit. Bei einer seltenen Krankheit erbringt ein Test eher falsch-positive Ergebnisse als bei einer häufigen Krankheit. Daher kann ein diagnostischer Test als prädiktiver Screening-Test unter phänotypisch unauffälligen Personen wegen der falsch-positiven Resultate möglicherweise viel schlechter abschneiden als im Einsatz für die Differenzialdiagnose bei bereits erkrankten Personen (Beispiel: Apolipoprotein E und Alzheimersche Erkrankung).

3. Unter dem „attribuierbaren Risiko“ versteht man den Anteil von Erkrankungsfällen in einer Bevölkerung, der einem bestimmten prädisponierenden Genotyp zugeschrieben werden kann. Das attribuierbare Risiko wächst mit der Höhe des relativen Risikos und der Häufigkeit des prädisponierenden Genotyps in der Population. Dieser Umstand hat Konsequenzen für die Anwendung prädiktiver Tests in einer Bevölkerung, mit deren Hilfe z. B. auf Krankheitsdispositionen untersucht werden soll, für die Präventionsmaßnahmen existieren. Es ist nicht sinnvoll, in einer Bevölkerung nach seltenen Genotypen mit geringfügig erhöhtem relativem Erkrankungsrisiko zu suchen. Es kann jedoch von großem präventivem Nutzen sein, Genotypen zu identifizieren, die mit einem mäßig erhöhten relativen Risiko für Erkrankungen einhergehen, die in der Bevölkerung häufig sind und für die es Präventionsmöglichkeiten gibt (z.B. APC-Resistenz = Faktor VLeiden und Thrombose-Risiko).

Bei der Beratung und Aufklärung im Zusammenhang prädiktiver genetischer Diagnostik sollten die relevanten Informationen - insbesondere das Erkrankungsrisiko und der positive prädiktive Wert eines Tests - in natürlichen Häufigkeiten, und nicht in Wahrscheinlichkeiten oder Prozentwerten kommuniziert werden². Der Umgang mit Unsicherheit und Risiko wird so für die Betroffenen erleichtert (10).

² Das Risiko einer Erkrankung kann z. B. mit „zehnfach höher als in der Normalbevölkerung“ (relatives Risiko), oder mit der folgenden Erklärung gegenüber einem Patienten kommuniziert werden: „Das allgemeine Erkrankungsrisiko ist 1:100.000, in diesem Fall beträgt das Risiko dagegen 1:10.000 (absolutes Risiko, das die Einschätzung erleichtert).“

4. Indikationsstellung

Die Voraussetzung für eine prädiktive genetische Diagnostik ist, dass ein Patient nach angemessener Aufklärung und Beratung eine solche Diagnostik für sich als sinnvoll erachtet. Eine prädiktive genetische Diagnostik basiert auf der gezielten Untersuchung bestimmter Genotypen; eine allgemeine, d. h. die Gesamtheit der Erbanlagen umfassende genetische Diagnostik ist nicht möglich. In der Medizin können Befunde mit einer gesundheitsrelevanten prädiktiven Aussage auf verschiedenen Wegen erzielt werden:

- a) durch gezielte Untersuchung des Verwandten eines Erkrankten,
- b) durch Reihenuntersuchungen bei den Mitgliedern einer bestimmten Risikogruppe,
- c) durch gezielte Untersuchung einer Person ohne spezifische Risikoerhöhung,
- d) durch akzidentelle Diagnostik.

Ad a) Wenn bei einer Person eine genetisch bedingte oder mitbedingte Krankheit diagnostiziert worden ist, dann haben die Verwandten in Abhängigkeit vom Erbgang und dem relativen Risiko des verantwortlichen Genotyps ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser Krankheit (z. B. Huntingtonsche Erkrankung, Myotone Dystrophie, erbliche Tumorkrankheiten, Thrombophilien). Ist die ursächliche Mutation oder ein anderes, diagnostisch verwertbares Krankheits-Äquivalent bekannt, dann kann bei den Verwandten des Patienten eine prädiktive genetische Diagnostik durchgeführt werden. Wenn Methoden der Prävention oder Therapie verfügbar sind, dann können den Trägern einer ursächlichen Mutation derartige Verfahren angeboten werden. Angehörige, bei denen die bei dem Patienten nachgewiesene Mutation ausgeschlossen worden ist, haben kein erhöhtes Krankheitsrisiko. Abhängig von dem betreffenden Genotyp, muss diesen Personen keine besondere Vorsorge empfohlen werden.

Ad b) Prädiktive Reihenuntersuchungen sind grundsätzlich nur dann zu rechtfertigen, wenn auf der Basis des Testergebnisses eine verbesserte Behandlung zur Vermeidung der Krankheitsmanifestation möglich ist (z.B. Reihenuntersuchung von Neugeborenen auf Phenylketonurie). Bei Personen, die spezifischen gesundheitlichen Risiken ausgesetzt sind (z. B. am Arbeitsplatz, vor operativen Eingriffen und Narkosen), können gezielte prädiktive genetische Untersuchungen dazu dienen, rechtzeitig Vorsorgemaßnahmen zu ergreifen. Da manche genetisch bedingten Risikoerhöhungen bei bestimmten ethnischen Gruppen gehäuft vorkommen, kann es sinnvoll sein, die prädiktiven genetischen Untersuchungen vorzugsweise bei Angehörigen der betreffenden ethnischen Gruppen durchzuführen.

Manche genetischen Prädispositionen, die im Laufe des Lebens zu einer Krankheit führen können, betreffen einen größeren Anteil der Bevölkerung (z. B. erblicher Brust-/Eierstockkrebs, erblicher Darmkrebs, Hämochromatose) mit einer Häufigkeit jeweils vermutlich im Prozent- bis Promille-Bereich. Mit der Verbesserung und Vereinfachung genetisch-diagnostischer Methoden (z. B. durch Chip-Technologie) wird es in der Zukunft möglich werden, große Personenkollektive auf Mutationen in krankheitsdisponierenden Genen zu untersuchen. Dies kann für solche Krankheiten Bedeutung bekommen, für die gute Früherkennungs- und Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen. Bestimmten Altersgruppen der Bevölkerung könnte z. B. eine Reihenuntersuchung auf derartige Mutationen empfohlen und Mutationsträgern ein gezieltes Früherkennungs- und Präventions-Programm angeboten werden.

Viele Mutationen, die in homozygoter oder hemizygoter Form zu einer schweren Krankheit führen, sind in heterozygoter Form in der Bevölkerung häufig. Die meisten dieser

Krankheiten treten überraschend auf. Bei frühmanifesten autosomal-rezessiven Krankheiten, die schwer und unheilbar sind, wird nach Geburt eines kranken Kindes in einer weiteren Schwangerschaft - wenn die Eltern weiter Kinderwunsch haben - häufig eine Pränataldiagnostik durchgeführt. Eine pränatale Diagnostik könnte bereits vor Geburt des ersten betroffenen Kindes durchgeführt werden, wenn die Heterozygotie der Eltern von vornherein bekannt ist. Hierfür müssten die Partner vorab auf Heterozygotie für krankheitsrelevante Mutationen untersucht werden. Es handelt sich hierbei um eine besondere Form der prädiktiven genetischen Diagnostik, weil sie ganz auf die Vermeidung der Geburt erkrankter Kinder gerichtet ist. In manchen Ländern werden aus diesem Grund seit Jahren gezielt Reihenuntersuchungen auf Heterozygotien durchgeführt, die in bestimmten Bevölkerungsgruppen bevorzugt vorkommen (z. B. Tay-Sachs-Krankheit, Thalassämien).

Die Bundesärztekammer hat sich schon früher gegen Reihenuntersuchungen auf Heterozygotie für rezessive Krankheiten ausgesprochen (5). Die Bedenken gegen ein derartiges Screening bestehen angesichts der komplexen Problematik fort.

Ad c) Die gezielte Untersuchung von Personen, die a priori kein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Krankheit bzw. Prädisposition haben, ist im Einzelfall insbesondere dann ärztlich vertretbar, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische oder präventive Konsequenzen ergeben können. Die zu untersuchende Person muss vorher über alle Aspekte der Untersuchung aufgeklärt werden. Die Aufklärung muss die Aussagekraft eines positiven oder negativen Befundes, die Behandelbarkeit der in Frage stehenden Krankheit und eventuelle psychische oder soziale Implikationen einschließen.

Ad d) Die Differenzialdiagnostik einer Krankheit kann eventuell akzidentell prädiktive genetische Informationen mit sich bringen, z. B. Feststellung eines Alpha-1-Antitrypsinmangels bei einem Neugeborenen mit Neugeborenen-Ikterus oder bei der histologischen Diagnostik von Leberkrankheiten. Bei einer akzidentellen prädiktiven genetischen Diagnostik sollte der Patient bzw. der Personensorgeberechtigte von dem verantwortlichen Arzt in angemessener Weise aufgeklärt werden. Die Aufklärung muss die genetische Natur des Befundes, den Krankheitswert, eventuell mögliche Präventionsmaßnahmen und die Bedeutung für Familienangehörige einschließen. Außerdem sollte der Arzt auf die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung hinweisen.

Die Voraussetzung für eine prädiktive genetische Diagnostik ist dann gegeben, wenn ein Patient nach angemessener Aufklärung und Beratung eine solche Diagnostik für sich als sinnvoll erachtet. Prädiktive Reihenuntersuchungen sind grundsätzlich nur dann zu rechtfertigen, wenn auf der Basis des Testergebnisses eine verbesserte Behandlung zur Vermeidung der Krankheitsmanifestation möglich ist.

5. Rechtliche Rahmenbedingungen

Der deutsche Gesetzgeber hat bisher keine auf die Eigenheiten der prädiktiven genetischen Diagnostik zugeschnittenen Regelungen geschaffen. Insbesondere gibt es keine spezifischen gesetzlichen Vorschriften, wonach genetische Analysen nur von bestimmten Fachleuten (etwa Ärzten) durchgeführt werden dürften. Auch das Angebot von Test-Kits zur genetischen Diagnostik für die Eigenanwendung ist nicht ausdrücklich geregelt.

Auf europäischer Ebene befasst sich die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 (6) über In-vitro-Diagnostika mit Fragen der

Qualitätssicherung und Zulassung u.a. von gendiagnostischen Medizinprodukten für den innereuropäischen Markt. Diese Richtlinie ist mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes ab 01.01.2002 in deutsches Recht übernommen.

Schließlich enthält das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates spezielle Vorschriften für genetische Analysen: Art. 12 erlaubt prädiktive genetische Tests nur zu Gesundheitszwecken und für gesundheitsbezogene Forschung. Eine angemessene genetische Beratung wird vorgeschrieben. Art. 11 verbietet jede Form von Diskriminierung einer Person wegen ihres genetischen Erbes. Das Übereinkommen ist allerdings in Deutschland bisher (Datum der Verabschiedung dieser Richtlinien) nicht in Kraft getreten.

Damit verbleibt es für die prädiktive genetische Diagnostik weitestgehend bei den allgemeinen rechtlichen Regelungen. Grundsätzlich hat jeder Mensch aus Art 2 Abs. 1 GG (allgemeines Persönlichkeitsrecht) in Verbindung mit der Menschenwürde (Art. 1 Abs. 1 GG) das Recht, seine eigene genetische Konstitution zu kennen und selbst darüber zu bestimmen, welche anderen Personen an diesem Wissen teilhaben (Recht auf persönliche und informationelle Selbstbestimmung). Ebenso anerkannt ist aber auch das Recht auf Nichtwissen der eigenen genetischen Konstitution. Wie jede andere medizinische Maßnahme erfordert auch eine genetische Diagnostik die Zustimmung des Betroffenen. Bei schuldhafter Fehldiagnose, fehlerhafter Beratung oder fehlerhaftem Unterlassen eines medizinisch indizierten Tests greift das allgemeine Haftungsrecht auf vertrags- und deliktsrechtlicher Grundlage. Zudem gelten die allgemeinen Bestimmungen des Datenschutzes und der Schweigepflicht.

Grundsätzlich hat jeder Mensch aus Art 2 Abs. 1 GG (allgemeines Persönlichkeitsrecht) in Verbindung mit der Menschenwürde (Art. 1 Abs. 1 GG) das Recht, seine eigene genetische Konstitution zu kennen und selbst darüber zu bestimmen, welche anderen Personen an diesem Wissen teilhaben. Ebenso anerkannt ist aber auch das Recht auf Nichtwissen der eigenen genetischen Konstitution. Wie jede andere medizinische Maßnahme erfordert auch eine genetische Diagnostik eine Zustimmung des Betroffenen.

Beratung, Einwilligung und Aufklärung **Vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik**

Als Voraussetzung für die Zulässigkeit und Durchführung einer prädiktiven genetischen Diagnostik – auch ohne körperlichen Eingriff – ist es ärztliche Pflicht, den Patienten hinreichend aufzuklären und zu beraten. Dies beinhaltet auch die möglichen psychosozialen Folgen eines möglicherweise besorgniserregenden genetischen Befundes. Nur wenn der Patient über die Aussagekraft des Testverfahrens und die möglichen Konsequenzen eines Befundes sachgerecht informiert ist, kann er eigenverantwortlich von seinem Recht auf Wissen oder Nichtwissen Gebrauch machen und eine nach seinem Dafürhalten richtige Entscheidung treffen. Die Entscheidung über die Durchführung des Tests obliegt dem Patienten.

Eine aus individuellem Anlaß in Betracht gezogene prädiktive genetische Diagnostik (z. B. auf Grund eines Familienbefundes) bedarf einer besonders ausführlichen Aufklärung und einer genetischen Beratung. Für ein angemessenes Aufklärungs- und Beratungsgespräch ist

in der Regel eine Dauer von nicht unter 30 Minuten erforderlich. Der Arzt, der eine genetische Beratung durchführt, muss über die Befähigung dazu nach der jeweils gültigen Weiterbildungsordnung verfügen³.

Eine aus individuellem Anlaß in Betracht gezogene prädiktive genetische Diagnostik (z. B. auf Grund eines Familienbefundes) bedarf einer besonders ausführlichen Aufklärung und einer genetischen Beratung.

Die Aufklärung und genetische Beratung beinhalten insbesondere:

- Anlass für die Untersuchung
- Ziel der Untersuchung
- Risiko der Untersuchung
- Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten
- Sicherheit des Untersuchungsergebnisses
- Art und Schweregrad der Erkrankung, auf die untersucht werden soll
- Möglichkeiten von Therapie/Prävention bei pathologischem Befund
- Betroffenheit von Dritten
- mögliche psychosoziale und ethische Konflikte bei pathologischem Ergebnis

Bei therapeutisch unbeeinflussbaren Krankheiten (z. B. neurodegenerative Krankheiten wie Huntingtonsche Krankheit) muss vor Beginn der Untersuchung eine psychosoziale Betreuung und Beratung sichergestellt sein.

Nach Vorliegen des Ergebnisses der prädiktiven genetischen Diagnostik

Angebot eines Beratungsgesprächs folgenden Inhalts:

- Bedeutung des Befundes
- Ursache, Art und Prognose der Erkrankung
- Möglichkeiten der Prävention oder Therapie
- Möglichkeiten der Inanspruchnahme medizinischer, psychologischer und sozialer Hilfe
- Kontaktmöglichkeiten zu gleichartig Betroffenen und Selbsthilfegruppen
- Betroffenheit von Dritten

Bei Nachweis einer krankheitsbedingenden Erbanlage soll der für die Versorgung verantwortliche Arzt darauf hinwirken, dass der Patient eine genetische Beratung wahrnimmt, um sicherzustellen, dass das Ergebnis richtig verstanden und verarbeitet wird. Dies kann auch bei einem negativen Befund erforderlich sein. Bei therapeutisch unbeeinflussbaren Krankheiten muss für eine psychosoziale Betreuung und Beratung Sorge getragen werden. In jedem Fall ist dem Patienten das Ergebnis der prädiktiven genetischen Diagnostik unter Berücksichtigung der genannten Beratungsaspekte und der persönlichen Situation schriftlich mitzuteilen.

Besondere Probleme ergeben sich bei minderjährigen Patienten. Um diesen das Recht auf Selbstbestimmung (auch auf Nichtwissen) nicht vorzeitig zu nehmen, dürfen genetische Tests - mit Zustimmung der Personensorgeberechtigten - nur dann (für solche Anlagen und zu einem solchen Zeitpunkt) vorgenommen werden, wenn präventive oder therapeutische

³ Gegenwärtig erfüllen nur Fachärzte für Humangenetik und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik diese Bedingung.

Maßnahmen möglich sind (z.B. präventive Thyreoidektomie bei nachgewiesener multipler endokriner Neoplasie, MEN2). Dies gilt sinngemäß auch für voraussichtlich nicht dauerhaft einwilligungsunfähige Patienten. Im Übrigen gilt der Grundsatz, dass der Personensorgeberechtigte hinsichtlich seiner Zustimmung dem Wohl des Patienten verpflichtet ist.

Bei minderjährigen Patienten dürfen genetische Tests - mit Zustimmung der Personensorgeberechtigten - nur dann vorgenommen werden, wenn präventive oder therapeutische Maßnahmen möglich sind.

Bei Vorsorgeuntersuchungen ohne individuellen Anlass, z. B. gemäß den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (z.B. Reihenuntersuchung, Neugeborenencreening) muss der behandelnde Arzt zuvor den Patienten bzw. Personensorgeberechtigten über die Aussagekraft und Grenzen der Untersuchung sowie die möglichen Konsequenzen aufklären. Ergibt sich aus dem Ergebnis der Hinweis/Beweis auf das Vorliegen einer genetisch bedingten Erkrankung, so muss eine ausführliche genetische Beratung im Sinne dieser Richtlinien erfolgen.

Qualitätssicherung

Tests mit dem Ziel der prädiktiven genetischen Diagnostik am Menschen dürfen nur unter ärztlicher Verantwortung durchgeführt werden. Insbesondere obliegen dem Arzt die Veranlassung, die Interpretation und die Übermittlung der Befundergebnisse. Soweit es sich um klinische Untersuchungsmethoden handelt, müssen die ärztlichen bzw. fachärztlichen Voraussetzungen erfüllt sein, um die jeweiligen Untersuchungsverfahren anzuwenden. Ärzte, die prädiktive genetische Diagnostik durchführen oder unter deren Verantwortung solche Untersuchungen durchgeführt werden, sind verpflichtet, regelmäßig an Qualitätssicherungsmaßnahmen für diese Diagnostik teilzunehmen. Laboratorien, die prädiktive genetische Tests durchführen, sollen vom Arzt nur dann in Anspruch genommen werden, wenn sie an Maßnahmen zur Qualitätssicherung teilnehmen, die sich an der Norm ISO/IEC 17025 orientieren (7).

Tests mit dem Ziel der prädiktiven genetischen Diagnostik am Menschen dürfen nur unter ärztlicher Verantwortung durchgeführt werden. Insbesondere obliegen dem Arzt die Veranlassung, die Interpretation und die Übermittlung der Befundergebnisse.

Dokumentationspflicht

Der Inhalt jeder genetischen Beratung ist zu dokumentieren. Hierzu gehören:

- Fragestellung
- mögliche genetische Untersuchungen mit möglicherweise zu erwartenden Ergebnissen
- gegebenenfalls Resultat einer genetischen Untersuchung
- Bewertung des Resultats
- Bedeutung des Resultats für den Ratsuchenden, ggf. auch für Familienangehörige und betroffene Dritte.

Das untersuchende Labor muss eine durchgeführte genetische Untersuchung adäquat dokumentieren, den Befund interpretieren und ausschließlich dem anfordernden Arzt mitteilen, wobei die Schriftform vorgeschrieben ist.

Sowohl das untersuchende Labor als auch der beratende Arzt müssen alle relevanten Befunde und Unterlagen verwahren, mindestens für die nach Berufsrecht vorgeschriebene Dauer von 10 Jahren nach Abschluss der Behandlung. Es wird jedoch empfohlen, die im Rahmen der prädiktiven genetischen Diagnostik vorliegende Dokumentation generationsübergreifend, mindestens aber 30 Jahre zu verwahren.

Der Inhalt jeder genetischen Beratung ist zu dokumentieren. Das untersuchende Labor muss eine durchgeführte genetische Untersuchung adäquat dokumentieren, den Befund interpretieren und ausschließlich dem anfordernden Arzt schriftlich mitteilen.

Datenschutz und Schweigepflicht

Das durch prädiktive genetische Tests erzeugte Wissen ist, wie bei vielen anderen medizinischen Untersuchungen auch, von persönlicher und zumeist intimer Natur. Der Wahrung der Schweigepflicht und der Beachtung der Anforderungen des Datenschutzrechts kommen deshalb besondere Bedeutung zu. Das Patientengeheimnis ist nicht nur in den ärztlichen Berufsordnungen verankert, sondern auch durch § 203 StGB strafrechtlich geschützt. Es gibt dem Arzt darüber hinaus ein Zeugnisverweigerungsrecht (§§ 53, 97 StPO). Eine Offenbarung der genetischen Daten an Dritte ist grundsätzlich nur mit Einwilligung des Patienten zulässig. Dabei ist das Offenbarungsrecht des Arztes auf solche Fakten und auf jenen Empfängerkreis beschränkt, die hinreichend deutlich von der Einwilligung umfasst sind, insbesondere dem erkennbaren Zweck der Einwilligung dienen. Beispielsweise dürfen an den Arbeitgeber nur solche Fakten weitergegeben werden, die unmittelbar Einfluss auf die spezifische Eignung des Arbeitnehmers oder Bewerbers für den Arbeitsplatz haben; bei einer Untersuchung vor dem Abschluss eines Versicherungsvertrages darf der Arzt nur solche Informationen weiterleiten, die für die Ermittlung des zu versichernden Risikos von Bedeutung sind. Wegen des hohen Ranges der informationellen Selbstbestimmung ist es geboten, Offenbarungsermächtigungen grundsätzlich eng auszulegen.

Das durch prädiktive genetische Tests erzeugte Wissen ist, wie bei vielen anderen medizinischen Untersuchungen auch, von persönlicher und zumeist intimer Natur. Der Wahrung der Schweigepflicht und der Beachtung der Anforderungen des Datenschutzrechts kommt deshalb besondere Bedeutung zu.

Besondere Schwierigkeiten kann die Tatsache bereiten, dass die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen häufig Rückschlüsse auch auf genetisch verwandte Dritte zulassen, die an der Untersuchung nicht beteiligt waren. Durch eine genetische Diagnostik gerät also unter Umständen das Recht auf Kenntnis der eigenen genetischen Konstitution mit dem Recht auf persönliche und informationelle Selbstbestimmung der Verwandten in Konflikt. Hier ist eine Abwägung nach dem Grad der Betroffenheit und nach den Möglichkeiten einer Geheimhaltung erforderlich. Allerdings können genetische Tests unter Hinweis auf den ggf. gegebenen Drittbezug nicht per se unzulässig sein, weil sonst das Selbstbestimmungsrecht desjenigen unerträglich beschränkt würde, der Wissen über seine eigene genetische Konstitution erlangen möchte.

Falls bei der genetischen Untersuchung ein stark erhöhtes Risiko für eine genetische Erkrankung bei einem Verwandten des Getesteten festgestellt wird, stellt sich für den Arzt die Frage einer Weitergabe der Information an den Verwandten, wenn dieser Verwandte

ebenfalls in der Behandlung desselben Arztes steht. Dann hat der Arzt eine Weitergabe der Informationen möglichst mit Zustimmung des Getesteten und insbesondere bei behandelbaren Krankheiten in Betracht zu ziehen. Zudem muss er das Recht auf Nichtwissen des Verwandten achten und schonend erkunden, ob dieser überhaupt an Informationen über ein erhöhtes Erkrankungsrisiko interessiert ist.

Sofern prognostizierbare Erkrankungen Gefahren für Dritte hervorrufen können, muss der Arzt zwischen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Gefahr für die Allgemeinheit einerseits, etwa bei Piloten und Busfahrern, und dem Patientengeheimnis andererseits abwägen. In erster Linie hat er auf den Patienten einzuwirken und diesem eine Beendigung solcher eventuell gefährdender Tätigkeiten nahelegen. Nur wenn der Patient sich uneinsichtig zeigt, darf – nicht muss – der Arzt im Falle einer konkreten Gefahrenlage die vertraulichen Informationen an Dritte weitergeben; denn wenn eine Abwägung zwischen informationellem Selbstbestimmungsrecht und möglicher Gefährdung Dritter zu Lasten der Patientenrechte ausgeht, ist die Informationsweitergabe gemäß § 34 StGB (Notstand) gerechtfertigt.

Falls bei der genetischen Untersuchung ein stark erhöhtes Risiko für eine genetische Erkrankung bei einem Verwandten des Getesteten festgestellt wird, stellt sich für den Arzt die Frage einer Weitergabe der Information an den Verwandten, wenn dieser Verwandte ebenfalls in der Behandlung desselben Arztes steht. Sofern prognostizierbare Erkrankungen Gefahren für Dritte hervorrufen können, muss der Arzt zwischen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Gefahr für die Allgemeinheit einerseits und dem Patientengeheimnis andererseits abwägen.

Prädiktive genetische Diagnostik nach dem Arbeitsrecht

Im Jahre 1992 hat der Wissenschaftliche Beirat eine Stellungnahme (Die sogenannte „Genomanalyse an Arbeitnehmern“) vorgelegt (8) und darin wesentliche Voraussetzungen für eine prädiktive genetische Diagnostik nach dem Arbeitsrecht niedergelegt. Diese Grundsätze haben nach wie vor Gültigkeit.

In der Arbeitswelt kann prädiktive genetische Diagnostik den Zweck verfolgen, den Arbeitnehmer vor gesundheitlichen Gefahren zu schützen, die sich bei Ausübung bestimmter Tätigkeiten aus einer beim Arbeitnehmer vorhandenen genetischen Disposition ergeben. Die Diagnostik stellt sich aus diesem Blickwinkel als Element des Arbeitsschutzes dar. Die Diagnostik kann aber auch oder ausschließlich den Interessen des Arbeitgebers oder Dritter dienen, beispielsweise um festzustellen, ob der Arbeitnehmer bestimmten Anforderungen an die entsprechende Tätigkeit gewachsen ist, ob mit krankheitsbedingten Ausfällen zu rechnen ist oder ob durch Fehlleistungen als Folge einer genetisch bedingten Störung Dritter gefährdet werden.

Anerkannt ist, dass grundsätzlich weder auf Grund des Arbeitsvertrages noch bei dessen Anbahnung eine Verpflichtung des (zukünftigen) Arbeitnehmers besteht, in genetische Analysen einzuwilligen oder bereits erstellte Diagnosen zu offenbaren. Ein Fragerecht bei Einstellungsverhandlungen wird nur insoweit bejaht, als der Arbeitgeber ein berechtigtes, billigenwertes und schützenswertes Interesse an der Beantwortung seiner Frage im Hinblick auf das Arbeitsverhältnis hat, wobei dieses Interesse so stark sein muss, dass dahinter das Interesse des Arbeitnehmers am Schutz seines Persönlichkeitsrechts zurückzutreten hat. Dabei muss gewährleistet sein, dass bei einer mit Einwilligung des Arbeitnehmers

durchgeführten genetischen Analyse die Diagnose nur dem Arzt und dem Betroffenen, sofern er nicht ausdrücklich darauf verzichtet hat, bekannt wird. Der Arbeitgeber hat keinen Anspruch auf Offenbarung der Diagnose. Er kann nur eine Information darüber erhalten, ob und ggf. inwieweit eine Eignung für den vorgesehenen Arbeitsplatz besteht. Selbst bei bereits ausgebrochenen Erkrankungen, die dem Betroffenen bekannt sind, bejaht die Rechtsprechung nur sehr zurückhaltend einen Informationsanspruch des Arbeitgebers. Noch weitergehende Zurückhaltung ist deshalb im Hinblick auf die Voraussage zukünftige Erkrankungen geboten.

Im Regelfall hat daher das Persönlichkeitsrecht des Arbeitnehmers Vorrang vor betrieblichen Interessen des Arbeitgebers. Eine nicht den vorstehenden Kriterien entsprechende routinemäßige Durchführung von prädiktiven genetischen Tests ist unzulässig. Dies hat jeder Arzt zu berücksichtigen, unter dessen Verantwortung ein prädiktiver genetischer Test durchgeführt werden soll. Das Persönlichkeitsrecht hat allerdings dann zurück zu stehen, wenn der Ausbruch einer mit dem Arbeitsverhältnis in unmittelbarem Zusammenhang stehenden (genetisch bedingten) Krankheit sicher voraussehbar ist oder andere Personen erheblich gefährdet werden könnten.

Anerkannt ist, dass grundsätzlich weder auf Grund des Arbeitsvertrages noch bei dessen Anbahnung eine Verpflichtung des (zukünftigen) Arbeitnehmers besteht, in genetische Analysen einzuwilligen oder bereits erstellte Diagnosen zu offenbaren.

Prädiktive genetische Diagnostik beim Abschluss von Versicherungsverträgen

Die Zulässigkeit einer prädiktiven genetischen Diagnostik beim Abschluss von Versicherungsverträgen ist derzeit rechtlich umstritten. Zum Teil wird es für erforderlich gehalten, die Zulässigkeit und Durchführung einer solchen Diagnostik für den versicherungsrechtlichen Bereich gesetzlich zu regeln⁴. In dem sich möglicherweise verschärfenden Spannungsfeld zwischen Informationsinteresse des privaten Versicherers und Geheimhaltungsinteresse des potenziellen Versicherungsnehmers kommt dem Arzt eine besondere Verantwortung zu. Dieser Verantwortung muss er im Rahmen der Beratung Rechnung tragen.

Ausgehend von der rechtlichen Zulässigkeit stellt sich die Frage, in welchem Umfang genetische Informationen verwertet werden dürfen und welche Verantwortung der Arzt hierbei trägt.

Für ein Versicherungsverhältnis in der gesetzlichen (obligatorischen) Kranken-, Renten- und Unfallversicherung (Sozialversicherung) haben persönliche (insbesondere gesundheitliche) Risiken der zu versichernden Person keinerlei Bedeutung, so dass kein Anlass besteht, in

⁴ In einer freiwilligen Selbstverpflichtungserklärung (www.gdv.de/fachservice/15807.htm) haben sich am 07.11.2001 die Mitgliedsunternehmen des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. bereit erklärt, "die Durchführung von prädiktiven Gentests nicht zur Voraussetzung eines Vertragsabschlusses zu machen". Die Versicherungsunternehmen erklären sich weiter bereit "bis zu einer Versicherungssumme von weniger als 250.000 Euro ... auch nicht von ihren Kunden zu verlangen, aus anderen Gründen freiwillig durchgeführte prädiktive Gentests dem Versicherungsunternehmen vor dem Vertragsabschluss vorzulegen. ... Beitragsnachlässe auf der Grundlage von Befunden aus Gentests werden nicht eingeräumt." Diese Erklärung gilt zunächst bis zum 31.12.2006.

deren Vorfeld medizinische (einschließlich genetische) Daten zu erheben. Dementsprechend ist der Arzt in die Anbahnung des Versicherungsverhältnisses nicht eingebunden.

Das Recht der privaten Kranken-, Lebens- und Unfallversicherung gründet sich auf die Vertragsfreiheit der Versicherer und potenziellen Versicherungsnehmer und beruht darauf, dass die Vertragsbedingungen dem jeweils eingebrachten Risiko entsprechen. Deshalb ist der Antragsteller verpflichtet, dem Versicherer vor Abschluss des Vertrages alle ihm bekannten und für die Annahmendeckung des Versicherers erheblichen, d.h. zur Beurteilung des zu versichernden - zukünftigen - Risikos geeigneten, erforderlichen und verhältnismäßigen Umstände anzuzeigen. Zudem kann der Versicherer den Vertragsabschluss davon abhängig machen, dass der potenzielle Versicherungsnehmer die vorbehandelnden Ärzte von der Schweigepflicht entbindet, eine Familienanamnese durchführen lässt und/oder sich einer ärztlichen Untersuchung unterzieht, die in Zukunft auch eine prädiktive genetische Testung umfassen könnte. Sofern die versicherungsrechtliche Relevanz eines nachgefragten Tests für ihn erkennbar ist, muss der Arzt ausführlich mit dem Patienten erörtern, in welchem Verhältnis für den Patienten die gesundheitlichen zu den versicherungsrechtlichen Belangen stehen. Zudem sollte der Arzt darauf hinwirken, dass genetische Informationen nur dann an Versicherungsunternehmen gelangen, wenn ihre Relevanz für den konkreten Versicherungsvertrag plausibel dargelegt ist. Wünscht der Patient daraufhin die Durchführung einer prädiktiven genetischen Diagnostik, wird empfohlen, die damit verbundene Einwilligung des Patienten schriftlich niederzulegen.

Für ein Versicherungsverhältnis in der gesetzlichen (obligatorischen) Kranken-, Renten- und Unfallversicherung haben persönliche Risiken der zu versichernden Person keinerlei Bedeutung, so dass kein Anlass besteht, in deren Vorfeld medizinische einschließlich genetische Daten zu erheben.

Mitglieder des Arbeitskreises:

Prof. Dr. med. M. Dietel, Direktor des Instituts für Pathologie „Rudolf-Virchow-Haus“, Campus Charité Mitte, Berlin

Prof. Dr. med. E. Harms, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universität Münster

Prof. Dr. phil. L. Honnefelder, Direktor des Instituts für Wissenschaft und Ethik der Universität Bonn

Prof. Dr. med. P. Propping, Direktor des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn (*Federführender*)

Prof. Dr. med. J. Schmidtke, Direktor des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover

Prof. Dr. med. W.-H. Schmiegel, Direktor der Abt. Innere Medizin, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus, Bochum

Prof. Dr. med. K.-Fr. Sewing (bis 07/ 2002) Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Hannover

Prof. Dr. jur. J. Taupitz, Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales
Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim

Prof. Dr. med. G. Utermann, Vorstand des Instituts für Medizinische Biologie und
Humangenetik der Universität Innsbruck

RA Ulrike Wollersheim, Rechtsabteilung der Bundesärztekammer, Köln

Literatur

- 1 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. Dt. Ärztebl 1998; 95: A-1396 - 1403.
- 2 Peltonen L., McKusick V. A.: Dissecting human disease in the postgenomic era. Science 2001; 291: S. 1224-1229.
- 3 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. Dt. Ärztebl 1998; 95: A-3236-3242.
- 4 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik. Dt. Ärztebl 2000, 97: A-505-528.
- 5 Memorandum: Genetisches Screening, Dt. Ärztebl 1992, 89: A-2317 - 2325
- 6 Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika, Amtsbl. Nr. L 331 v. 07.12.1998, S. 1-37
- 7 DIN EN ISO/IEC 17025, Beuth Verlag GmbH, Berlin, 2000
- 8 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Stellungnahme: Die sogenannte „Genomanalyse an Arbeitnehmern“, Dt. Ärztebl 1992, 89: A 2561-2567
- 9 Netherlands Chorea of Huntington Foundation (1990) Ethical issues policy on Huntington`s disease molecular genetics predictive test. J. Med. Genet. 27: 34-38
- 10 Hoffrage, U., Lindsey S., Hertwig, R., Gigerenzer G.: Communicating Statistical Information. Science 2000; 290: S. 2261-2262

Geschäftsführung:

Dezernat VI

Wissenschaft und Forschung