

TANNER · KIRCHHOF

V.D.SCHULENBURG · WOLFRUM · GANTNER

MOLNÁR-GÁBOR · FRANK · PLÖTHNER

Genomanalysen als Informationseingriff

Ethische, juristische und ökonomische Analysen
zum prädiktiven Potential der Genomsequenzierung

mk MARSILIUS
KOLLEG

SCHRIFTEN
DES MARSILIUS-KOLLEGS
BAND 15



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386



Universitätsverlag
WINTER
Heidelberg

mk MARSILIUS
KOLLEG

SCHRIFTEN
DES
MARSILIUS-KOLLEGS

Band 15



Universitätsverlag
WINTER
Heidelberg



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

Das Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg ist eine Einrichtung, die das Gespräch und die Zusammenarbeit zwischen den Wissenschaftskulturen fördert. Im Mittelpunkt steht der Brückenschlag zwischen den Natur- und Lebenswissenschaften einerseits und den Geistes-, Sozial- und Rechtswissenschaften andererseits. Die Erträge werden mit den Schriften des Marsilius-Kollegs der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

KLAUS TANNER · PAUL KIRCHHOF
MATTHIAS GRAF V.D.SCHULENBURG
RÜDIGER WOLFRUM · GÖSTA GANTNER
FRUZSINA MOLNÁR-GÁBOR
MARTIN FRANK · MARIKA PLÖTHNER

Genomanalysen als Informations- eingriff

Ethische, juristische
und ökonomische Analysen
zum prädiktiven Potential
der Genomsequenzierung

Universitätsverlag
WINTER
Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet
über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8253-6697-1

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes
ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt ins-
besondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen
und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 2016 Universitätsverlag Winter GmbH Heidelberg
Imprimé en Allemagne · Printed in Germany
Druck: Memminger MedienCentrum, 87700 Memmingen
Gedruckt auf umweltfreundlichem, chlorfrei gebleichtem
und alterungsbeständigem Papier.

Den Verlag erreichen Sie im Internet unter:
www.winter-verlag.de

Inhalt

Vorbemerkung	9
Zusammenfassung: Prädiktive Aspekte der Gesamtgenomsequenzierung zu medizinischen Zwecken ...	13
I. Genomweite Analysen im klinischen Kontext	19
1. Medizinisch-technische Aspekte der Ganzgenom- sequenzierung unter besonderer Berücksichtigung der prädiktiven Potentiale	19
2. Bedeutung genetischen Wissens: Kontexte und die Dimension der Zeit	39
3. Visionen, Befürchtungen und Kritik	45
4. Ethische, rechtliche und ökonomische Schlüsselfragen ..	54
II. Prädiktive Potentiale und Risiken der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms	57
1. Problemidentifikation im Zusammenhang mit prädiktiven Befunden	57
2. WGS auf dem Weg in die Versorgung: Heraus- forderungen und Auswirkungen für das Gesundheitswesen und Marktgeschehen	98
III. Eckpunkte auf dem Weg zu einer guten Versorgungspraxis	161
1. Der Patient als Person und das Erfordernis institutioneller Arrangements	161
2. Elemente einer guten klinischen Praxis	171

3. Handlungsempfehlungen zur Etablierung der Genomsequenzierung in der Versorgung	228
4. Ausblick und offene Fragen	234
Literatur	241
Verzeichnis: Verträge, Empfehlungen, Richtlinien, Gesetze	265

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Handlungskette und Prozess der Genomsequenzierung	94
Abbildung 2: Beteiligte Entscheidungsorgane auf dem Weg von der Innovation in die Versorgung	112
Abbildung 3: Prozessablauf einer WGS	119
Abbildung 4 Ökonomische Auswirkungen der WGS	137
Abbildung 5: Rückmeldepraxis von Zusatzbefunden	187
Abbildung 6: Prozess der informierten Einwilligung bei genomweiten Analysen unter besonderer Berücksichtigung des prädiktiven Potentials	204

Tabellen

Tabelle 1: Potentiale und Risiken prädiktiver Diagnostik aus ökonomischer Perspektive	51
Tabelle 2: Modelle medizinischen Handelns im Vergleich	66
Tabelle 3: Kennzeichen der ICD-Kodes	73
Tabelle 4: Kostenpositionen innerhalb der einzelnen Prozessschritte	121
Tabelle 5: Personalkosten des Sequenzierungsprozesses	123
Tabelle 6: Umgelegte Anschaffungs- und Wartungskosten pro Genom	125
Tabelle 7: Materialkosten pro Ganzgenom	126
Tabelle 8: Effekte der Auslastungsdifferenzierung	127
Tabelle 9: Gesamtkosten einer WGS bei 80 % Auslastung der Sequenzierungsplattform	129
Tabelle 10: Ausgewählte Gesetze und Richtlinien auf den Qualitätsebenen	150

Vorbemerkung

Ziel des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Vorhabens zu den prädiktiven Aspekten genomweiter Analysen ist die Entwicklung von Eckpunkten für eine *gute klinische Praxis*: Wie lässt sich diese diagnostische Technologie zum Wohle des Patienten einsetzen? Wie können die prädiktiven Potentiale berücksichtigt werden? Empfehlungen, die zur Wahrung der Integrität des Patienten beitragen, konnten praxisnah erarbeitet werden.

Im Laufe der Projektarbeit ist zunehmend deutlich geworden, welche Veränderungen in der Auslegung und Verwendung bestimmter Begriffe durch die Berücksichtigung des prädiktiven Potentials erforderlich sind. Das im Projekt geschärfte Verständnis für genomweite Analysen veranlasste ein Überdenken etablierter Begrifflichkeiten, die einerseits ethisch-rechtliche Grundfragen betreffen und andererseits für die medizinische Versorgung zentral sind. Dies hängt mit den neu entstandenen oder zu schaffenden Interaktionsordnungen in der Klinik und in außerklinischen Einrichtungen zusammen, resultiert aber auch aus der Beschaffenheit genomweiter Analyse-Ergebnisse. Ethisch-rechtliche Grundbegriffe, wie *Patientenautonomie* und *Verantwortung*, sind daher zu reflektieren. *Genetische Daten* gewinnen angesichts medizinischer, wissenschaftlicher und ökonomischer Interessen erheblich an Bedeutung. Welche Auffälligkeiten im Allgemeinen als *Befunde* bestätigt werden können, wird bei umfangreichen genetischen Untersuchungen schwierig zu beantworten sein, zumal sich die Einstufung als Nicht-Befund in kurzer Zeit zur Einstufung als Befund ändern kann, sollten neue wissenschaftliche Ergebnisse vorliegen. Da regelmäßig nicht intendierte Befunde zu erwarten sind, wurde der zentrale Begriff des Zufallsbefundes durch den Begriff des *Zusatzbefundes* ersetzt. Auch wenn genomweite Analysen in absehbarer Zeit nicht primär zu prädiktiven Zwecken in der Gesundheitsversorgung eingesetzt werden, entsteht durch Zu-

satzbefunde die Möglichkeit zur prädiktiven Diagnostik. Sie könnte zur Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten führen und zur eigentlichen Indikation hinzutreten, d. h. die *primäre Diagnostik* könnte durch *prädiktive Diagnostik* ergänzt werden. Die Inanspruchnahme von Maßnahmen im Bereich der Diagnostik, Therapie oder Prävention, welche von subjektiven und autonomen Einschätzungen des Patienten bestimmt werden sollen, stellen etablierte Auslegungen des Begriffs der *Indikation*, womöglich sogar den Begriff selbst, infrage. Derartige, die Indikationsstellung betreffende Erwägungen haben insofern weitreichende Folgen, als sie die Arzt-Patienten-Beziehung und die klinischen Versorgungsroutinen verändern. Für die Abrechnung und Finanzierung erbrachter Leistungen müssen neue Lösungen gefunden werden. Zudem spielen qualitative Kriterien für die Durchführung einer genomweiten Analyse in einer qualitätsgesicherten Versorgungspraxis eine wichtige Rolle. Die noch immer erheblichen Kosten geben dazu Anlass, sowohl über Durchführungsbeschränkungen als auch über eine zentralisierte Organisation an wenigen Standorten zu diskutieren.

Die Arbeit an den begrifflichen Grundlagen ist zu einem wesentlichen Teil dieser Abhandlung geworden. Dabei kann die Problematik und ein Überdenken etablierter Begrifflichkeiten gewissermaßen als Fundament einer guten klinischen Praxis verstanden werden, die an den Abläufen in einzelnen Abteilungen der Heidelberger Universitätsklinik, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und damit verbundenen Einrichtungen orientiert ist. Wir danken für wichtige Einblicke, Diskussionen und Ratschläge Prof. Dr. Stefan Wiemann (DKFZ), Prof. Dr. Gudrun Rappold (Universitätsklinikum Heidelberg), dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und der gesamten Heidelberger EURAT-Gruppe.

Die Kostenanalyse gestaltete sich schwierig, weil wichtige Informationen nur selektiv zur Verfügung gestellt wurden. Unverzichtbare Einblicke für die Analyse der Durchführungskosten konnten durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Lehrstuhls für RNA Bioinformatik und Hochdurchsatztechnologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, des Max Planck Institutes für molekulare Genetik in Berlin, des Center

for Human Bioinformatics in Heidelberg, des Fraunhofer Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB) in Stuttgart, des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin in Hamburg, des Helmholtz Zentrums in München, des Lehrstuhls für Bioinformatik- und Systembiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, des Instituts für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik der TU Braunschweig, von BioNTech RNA Pharmaceuticals und vor allem dank der wertvollen Unterstützung von Ole Menssing und Dr. Andreas Keck des Technologieanbieters Illumina, Inc. gewonnen werden.

Die vorliegende Untersuchung fußt auf Ergebnissen der ersten Phase des EURAT-Projekts (2011-2013) und auf den Studien, die von den Autoren des vorliegenden Beitrags im Rahmen dieser Phase geleistet wurden. Auf dieser Grundlage konnten die in der Abhandlung thematisierten Herausforderungen und Lösungen mit signifikanter Unterstützung vom BMBF in einem Verbundprojekt über die bisher kaum berücksichtigten prädiktiven Aspekte genomweiter Analysen herausgearbeitet werden. Dieses BMBF-Verbundprojekt wurde von Klaus Tanner koordiniert, der zugleich die Leitung des ethischen Teilprojekts innehatte. Das rechtliche Teilprojekt wurde von Paul Kirchhof und Rüdiger Wolfrum, das ökonomische Teilprojekt von J.-Mathias Graf von der Schulenburg geleitet. Die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter Fruzsina Molnár-Gábor, Marika Plöthner und Gösta Gantner waren gleichermaßen an der Entstehung dieser Abhandlung beteiligt. Wir danken Martin Frank für die wertvollen und unverzichtbaren Hinweise für die inhaltliche Ausgestaltung, insbesondere der ökonomischen Abschnitte.

Zusammenfassung: Prädiktive Aspekte der Gesamtgenomsequenzierung zu medizinischen Zwecken

Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung genetischer Untersuchungsmethoden und der Erweiterung ihrer Anwendungsgrundlagen und Anwendungsfelder sind zurzeit keine scharfen Konturen bei der Definition der *prädiktiven genetischen Diagnostik* festzulegen.

Genomweite Analysen (WGS) werden in absehbarer Zeit nicht primär zu prädiktiven Zwecken in der Gesundheitsversorgung eingesetzt. Allerdings entstehen durch Zusatzbefunde auch Möglichkeiten zur prädiktiven Diagnostik. Sie könnte zur Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten führen und zur primären Indikation hintreten: Sofern eine Rückmeldung von zusätzlichen Befunden nicht von vornherein ausgeschlossen wird, kann die *primäre Diagnostik* durch *prädiktive Diagnostik* ergänzt werden.

Wird WGS zu medizinischen Zwecken eingesetzt, muss zwischen genetischen *Daten* und *Befunden* unterschieden werden: Nicht jeder genetischen Auffälligkeit, die eine Veränderung oder Mutation repräsentiert, kommt ein gesundheitsrelevanter Wert zu. Ein Befund ist ein Fund, der durch ein Diagnostiklabor validiert, vom behandelnden Arzt *lege artis* als medizinisch relevant eingestuft wird und von bloßen Auffälligkeiten in der Sequenz strikt zu trennen ist.

Die Abgrenzung von „gesund“ und „krank“ wird durch prädiktive genetische Untersuchungsergebnisse unschärfer. Anhand der Zuschreibung eines bezifferbaren Risikos, von bestimmten Krankheiten betroffen zu sein, kann der Patient oder Ratsuchende in die Rolle eines präsymptomatischen oder *gesunden Kranken* versetzt werden. Eine phänotypisch gesunde Person, die über ihre genetischen Dispositionen informiert ist, kann sich somit in einen genotypisch potentiell Kranken verwandeln.

Arzt und Forscher müssen bei einer Genomsequenzierung damit rechnen, dass – je nach Einstellung der bioinformatischen Filter – neben der wissenschaftlichen oder diagnostischen Fragestellung zusätzliche Befunde vorliegen können. Sinnvoll ist es, von *Zusatzbefunden* bei denjenigen Anwendungen der WGS zu sprechen, in denen nicht von vornherein eine Unterscheidung zwischen intendierten und nicht-intendierten Befunden gegenstandslos geworden ist. Zusatzbefunde können somit als diejenigen Befunde bezeichnet werden, die zwar außerhalb der eigentlichen Fragestellung liegen, aber mit denen zu rechnen war.

Nicht alle Befunde, die als Ergebnisse im Rahmen der WGS generiert werden können, lassen sich in die etablierte Diagnoseklassifikation einordnen. Überlegungen, ob eine solche Einordnung zur Erweiterung des Diagnose-Definitionsschemas sinnvoll ist, sind deshalb notwendig. Es sollte daher ein Begriff gefunden werden, der das zukünftige, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit behaftete Eintreten einer Diagnose zum Inhalt hat. Der Begriff der *Prädiktionsdiagnose* bietet sich hierfür insofern an, als er auf eine Erkrankung rekurriert, die im späteren Leben mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eintreten kann. Gleichzeitig soll darauf geachtet werden, den Patienten lediglich durch diese Klassifikation nicht als bereits erkrankte Person einzustufen.

Die Genomsequenzierung ist als medizinischer *Informationseingriff* zu verstehen. Anders als bei herkömmlichen medizinischen Eingriffen steht in diesem Fall nicht der körperliche Eingriff im Mittelpunkt, sondern der Eingriff in die Persönlichkeitsrechte des Patienten. Zudem stellt eine genomweite Analyse keinen punktuellen, sondern einen andauernden Eingriff in die Rechte des Betroffenen dar. Bei einer WGS können auch nach dem Untersuchungszeitraum aus den gespeicherten genetischen Daten nach und nach immer mehr Informationen gewonnen werden. Damit entsteht ein Dauerrechtsverhältnis zwischen Arzt und Patient. Die Möglichkeit der sukzessiven Informationsbeschaffung macht es schwer, Umfang und Reichweite des medizinischen Eingriffs abschließend einschätzen zu können.

In dem Maße, in dem die Orientierungskraft der Indikation als objektiver fachwissenschaftlicher Steuerungsmaßstab medizinischer

Handlung relativiert wird, kommt es zu einer *Aufwertung des Patientenwillens* im Prozess der Entscheidungsfindung. Ein Bedeutungszuwachs der informationellen Dimension im Rahmen des Arzt-Patienten-Verhältnisses ist zu beobachten, der die Wechselbeziehung von *Indikation und Information* in den Mittelpunkt stellt.

Werden Befunde erhoben, die außerhalb der ursprünglichen diagnostischen Fragestellung liegen und deswegen unabhängig vom Anlass der genomweiten Analyse zustande kommen, sind sie mit keiner herkömmlichen medizinischen Indikation verbunden. Beim Auftreten solcher Befunde soll daher eine *zwei-oder mehrstufige Indikationsstellung* implementiert werden.

Aus Zusatzbefunden mit prädiktiver Aussagekraft, die bei WGS zu erwarten sind, ergeben sich zwei Schlüsselprobleme: Sowohl die *Kommunikation von Risiken* als auch der *Umgang mit genetischer Verantwortung* stellen Herausforderungen an die Arzt-Patienten-Beziehung dar. Im Aufklärungs- und Einwilligungsprozess vor einer genomweiten Analyse muss deshalb die Aussagekraft und die sich daraus ergebenden therapeutischen, präventiven oder die Lebensführung betreffenden Konsequenzen von prädiktiven Zusatzbefunden besonders berücksichtigt werden. Die wachsende Bedeutung des Patientenwillens im Umgang mit Zusatzbefunden aus genomweiten Analysen ist zugleich mit einer Zuschreibung und Wahrnehmung von Verantwortung verbunden. Das Leben als „gesunder Kranker“ kann mit neuen Anforderungen an die eigene Lebensführung, Verantwortung gegenüber Familienangehörigen und zu treffenden Reproduktionsentscheidungen einhergehen.

Der Anteil derer, die als nicht-ärztliche Mitarbeiter bei der Ausführung einer WGS und bei der Bewertung ihrer Ergebnisse unerlässlich werden, ist weitaus höher, als bei vielen anderen medizinischen Maßnahmen, darunter auch bei herkömmlichen genetischen Untersuchungen. Ihre *naturwissenschaftliche und technologische Expertise* wird immer wichtiger zur Verfolgung diagnostischer Zwecke.

Proben und Daten werden *an unterschiedlichen Orten von Vertretern unterschiedlicher Berufsgruppen* analysiert. Durch diese verschiedenen Grade der Informiertheit an verschiedenen Orten und bei verschiedenen Akteuren können potentiell relevante Befunde verbor-

gen bleiben, sollten die *Kommunikationswege* zwischen den beteiligten Experten nicht funktionieren oder – etwa aus zeitlichen Gründen – nicht beschritten werden.

Einen erheblichen Einfluss auf die Entdeckung, Bewertung und Weitergabe von Zusatzbefunden haben *bioinformatische Datenverarbeitungsprozesse*. Bisher sind derartige Prozesse noch nicht oder nicht genügend in den Aufklärungs- und Einwilligungsroutinen abgebildet. Welche Maßnahmen der Bioinformatik zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Befunden im Sinne und zum Wohle des Patienten sind, bleibt ein bisweilen noch wenig reflektiertes Themenfeld.

Aufgrund der Komplexität der Prozesse kann es zur *Diffusion von Verantwortung* in den unterschiedlichen involvierten Einrichtungen oder Abteilungen kommen. Es ist für die Beteiligten wie für Beobachter oft schwer, die Verantwortung für die jeweiligen Handlungssequenzen zu erkennen und einer konkreten Person zuzuordnen.

Kollisionen zwischen verschiedenen Verantwortlichkeiten sind insbesondere dann zu erwarten, wenn neben diagnostischen Zwecken zusätzlich Forschungszwecke mit einer genomweiten Analyse verbunden sind.

Der verobjektivierte ökonomische *Nutzenbegriff*, welcher als Basis für eine diagnostische Abrechnung dient, wird vom subjektiven Wohlbefinden als dessen Grundlage nicht abgekoppelt. Dies zeigt sich daran, dass die Definition des patientenrelevanten Nutzens auch Faktoren mit *subjektiven Elementen* als wesentliche Bestimmungskriterien umfasst (z. B. die Verbesserung der Lebensqualität). Diese subjektiven Elemente gewinnen bei einer WGS zu diagnostischen Zwecken an Bedeutung und können die Abrechnung dieser Maßnahme erschweren. Was als „nützlicher“ Zusatzbefund einzustufen ist, lässt sich aufgrund der Interpretationsbedürftigkeit und der möglichen psychischen Auswirkungen der Mitteilung schwer im Vorfeld einer Untersuchung gemäß objektiver Kriterien festlegen.

Die *Evaluation der Gesamtkosten von WGS* stellt den ersten wichtigen Schritt für eine Implementierung in die Versorgung dar. Bisher existieren keine validen Kostenstudien für die Durchführung von genomweiten Analysen.

Mit der Entwicklung der Hochdurchsatzverfahren (NGS) konnte in den letzten Jahren ein starker Rückgang der Kosten im Bereich verzeichnet werden. Ob die Durchführung einer Sequenzierung für unter 1.000 US-Dollar in der derzeitigen deutschen Versorgungslandschaft bereits Realität ist, kann allein anhand der Kosten für das Sequenzierungsmaterial negiert werden. Diese Kosten übersteigen die Kostenschätzung von 1.000 US-Dollar etwa um den 1,8-fachen Faktor.

Treibende Kostenfaktoren für die Gesamtkostenkalkulation sind im Prozessschritt der Sequenzierung zu finden. Dabei können die Kosten der *Sequenzierungsphase* aufgrund einiger strategischer Entscheidungen divergieren. Für die Implementierung einer NGS-Technologie ist zunächst die Entscheidung über die einzusetzende Sequenzierungsplattform zu treffen (z. B. HiSeq 2500 oder HiSeq Xten). Die Auswahl der Sequenzierungsplattform führt zu erheblichen Unterschieden in der Höhe der Anschaffungs- und Wartungskosten, aber auch zu divergenten Kostenwerten im Bereich des benötigten Sequenzierungsmaterials. Vor der Implementierung einer NGS-Technologie muss eine präzise Vorkalkulation bezüglich der voraussichtlichen Sequenzierungsbedarfe über die Maschinenlaufzeit vorgenommen werden. Die Auslastung der Maschinen hat aufgrund der Fixkostendegression einen maßgeblichen Einfluss auf die Kosten pro Genom. Erhebliche zusätzliche Kosten sind mit der Datenauswertung und -speicherung verbunden.

Die niedrigen Durchschnittskosten, die durch den Einsatz der neuen Technologie (HiSeq Xten) generiert werden können, sind mit einer Restriktion zu betrachten. Trotz der geringeren Durchschnittskosten sind Kosten von fast 9 Millionen Euro allein für die Anschaffung der Sequenzierungsplattform für viele Institutionen nicht zu finanzieren. Letztlich könnte diese Situation zur *Bildung von Oligopolen oder sogar zu einer Monopolbildung* führen.

Bisher ist unklar, ob eine Implementierung von Sequenzierungstechnologien in die Regelversorgung insgesamt zu *Mehrkosten und Mehrnutzen* führt. Letzteres wird auch von *der jeweiligen Indikation und Population abhängen*, in der WGS für die medizinische Versorgung eingesetzt werden wird. Derzeit kann keine Aussage zur

Kosteneffektivität von WGS insgesamt gegeben werden. Es muss dementsprechend eine Differenzierung in Hinblick auf eine spezifische Indikation und Population erfolgen. Des Weiteren wird die Kosteneffektivität vom Umfang der Zusatzbefunde abhängen: Je mehr Zusatzbefunde gemeldet werden, umso eher steigt das Risiko, dass weitere Ressourcen beansprucht werden müssen.

I. Genomweite Analysen im klinischen Kontext

1. Medizinisch-technische Aspekte der Ganzgenomsequenzierung unter besonderer Berücksichtigung der prädiktiven Potentiale

“By the year 2020, whole-genome sequencing will be a standard tool in medical research. Any patient being referred to a physician for diagnosis has their entire genome sequenced prior to any other diagnostic procedure.”¹ Auch wenn man geneigt ist, derartige Aussagen als übergeneralisierte Prognosen zurückzuweisen, zeichnet sich in ihnen eine eindeutige Tendenz ab: Die stetige Ausbreitung und Etablierung der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms in der medizinischen Diagnostik. Gegenwärtig findet bereits eine Einbettung der Ganzgenomsequenzierung (Whole-Genome Sequencing, fortan kurz: WGS) in die Diagnostik bei bestimmten Krebs- und Erbkrankheiten statt. Dem bereits erkrankten Patienten soll dadurch eine angemessenere Diagnostik und Therapie zuteilwerden. Inwiefern die WGS zu Zwecken einer rein prädiktiven Diagnostik zum Einsatz kommen wird, ist heute noch nicht abzusehen. Trotzdem zeigt sich schon in den gegenwärtigen Anwendungsfeldern ihr *prädiktives Potential*: Bei der Sequenzierung eines individuellen Patientengenoms ist mit einer großen Anzahl an mehr oder weniger aussagekräftigen (gesundheitsrelevanten) Befunden zu rechnen, die nicht intendiert sind. Viele dieser Sekundär-Befunde können Anlass zu einer weiteren diagnostischen Untersuchung geben. Doch derartige Möglichkeiten prädiktiver Diagnostik sind in den bisherigen ethischen, rechtlichen und ökonomischen Diskussionen zur WGS nicht

¹ Genomic Disorders Nijmegen (o. J.): Mission and Vision. <http://www.genomicdisorders.nl/missionvision>, aufgerufen am 25.03.2015.

unmittelbar berücksichtigt worden. Ihnen widmet sich die folgende Untersuchung.

1.1 Anwendungsfälle in Heidelberg: Wo entsteht prädiktives Wissen?

Werden ausgewählte Anwendungsmöglichkeiten genomweiter Analysen zu versorgungsnahen Zwecken in Heidelberg betrachtet, so bestätigt sich der Eindruck, wonach mit diesen Maßnahmen primär keine prädiktiven Ziele verfolgt werden. Dies wird deutlich an den Muster- und Einwilligungserklärungen, welche die EURAT-Gruppe 2013 für zwei Anwendungsbereiche genomweiter Analysen verabschiedet hat. Demnach dienen sowohl die humangenetische als auch die onkologische Untersuchung dazu, eine „genetisch bedingte Krankheit“ oder die „Krebserkrankung“ durch genetische Informationen aus der Sequenzierung des Patientengenoms besser zu verstehen.² In beiden Settings können durch erkannte, aber nicht-intendierte Befunde, die der Patient gemäß der Einwilligungserklärung erfahren möchte, Möglichkeiten zur prädiktiven genetischen Diagnostik geschaffen werden. Die Patienteninformation aus dem humangenetischen Anwendungsbereich weist auf die Möglichkeit nicht-intendierter Befunde hin, die eine „Veranlagung für andere Krankheiten“ oder eine „Überträgerschaft für Krankheiten erkennen lassen, die nicht für Sie selber, wohl aber für Ihre Nachkommen von Bedeutung“ sind.³ Exemplarisch für zusätzliche Befunde von Erkrankungen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auftreten und für die es Präventionsprogramme oder Behandlungsmöglichkeiten gibt, werden erblicher Brustkrebs, erblicher Darmkrebs oder bestimmte Herzmus-

² EURAT (2013): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“, Heidelberg, S. 33 und S. 45. Mittlerweile ist diese Stellungnahme in aktualisierter 2. Fassung erschienen. Im Folgenden werden wir gemäß dieser Ausgabe zitieren: EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, Heidelberg.

³ Ibid., S. 42.

kel- und Stoffwechselerkrankungen genannt.⁴ Bei all diesen Befund-Beispielen handelt es sich um genetische Veranlagungen und nicht um bereits phänotypisch manifestierte Erkrankungen.

Sollten genomweite Analysen zunehmend zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, so dürfte dies zwar vornehmlich zur genaueren Abklärung bereits manifester Erkrankungen geschehen, aber eine Reihe nicht-intendierte Befunde im Rahmen einer prädiktiven genetischen Diagnostik bedingen. Sofern eine Rückmeldung von zusätzlichen Befunden nicht von vornherein ausgeschlossen wird, eröffnet die WGS neue Möglichkeiten zur prädiktiven Diagnostik.

1.2 Medizinisch-technische Aspekte

In den letzten Jahrzehnten gab es wesentliche Fortschritte in der Erforschung des menschlichen Genoms. Der Start des Humangenomprojekts (Human Genome Project) im Jahr 1990 stellt einen Meilenstein in der Humangenomforschung dar, denn es verfolgte das Ziel, das menschliche Genom mittels Sequenzierung vollständig zu entschlüsseln. In dieses internationale Forschungsprojekt waren rund 1.000 Wissenschaftler involviert. Deutschland beteiligte sich erst spät (ab Juni 1995) am Humangenomprojekt. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierten die deutsche Beteiligung mit rund 45 Mio. DM pro Jahr. Heidelberg war hierbei ein zentraler Forschungsstandort, an dem vielfältige Teilprojekte durchgeführt wurden und der darüber hinaus über ein Ressourcenzentrum verfügte, an dem die zentrale Infrastruktureinheit ansässig war.⁵ Bis zum erfolgreichen Projektabschluss im Jahr 2003 wurden insgesamt rund 3 Mrd. US-Dollar investiert.⁶ Seit der Publikation der teilweisen und

⁴ Ibid., S. 43.

⁵ German Human Genome Project (2004): Archivierte Website des Projekts. <http://web.archive.org/web/20070203111709/http://www.dhgp.de/>.

⁶ National Human Genome Research Institute (2010): The Human Genome

vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2001⁷ bzw. 2003⁸ und der erstmaligen vollständigen Sequenzierung individueller menschlicher Genome im Jahr 2007⁹ wurde die Genomsequenzierung zunehmend zu einem Standardwerkzeug der molekularbiologischen Forschung und steht auf der Schwelle zur medizinischen Anwendung. Als wesentliche Anschlussprojekte sind zum einen das Encyclopedia Of DNA Elements (ENCODE) Project¹⁰ zu nennen, in dem die funktionellen Elemente des menschlichen Genoms und Transkriptom¹¹ identifiziert und charakterisiert wurden.¹² Zum anderen ist das 1000 Genomes Project hervorzuheben, in dem die Genome von 2.500 Menschen sequenziert wurden, um eine ausführliche Katalogisierung genetischer Variationen von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen zu erreichen.¹³ Im November 2012 wurden die Ergebnisse der Sequenzierungen von mehr als 1.000 Menschen publiziert.¹⁴ Als weitere wegweisende Projekte sind zum einen die derzeitige molekulare Analyse und Identifizierung von diag-

Project Completion: Frequently Asked Questions. <https://www.genome.gov/11006943>, aufgerufen am 25.03.2015.

⁷ Lander et al. (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. In: Nature, 409 sowie Venter et al. (2001): The sequence of the human genome. In: Science, 291.

⁸ Collins et al. (2003): A vision for the future of genomics research. In: Nature, 422.

⁹ Levy et al. (2007): The diploid genome sequence of an individual human. In: Public Library of Science Biology, 5.

¹⁰ <http://genome.ucsc.edu/ENCODE>.

¹¹ Die Gesamtheit der Transkripte einer Zelle wird oft als Transkriptom bezeichnet. Knippers (2006): Molekulare Genetik. 9. Auflage, Stuttgart, S. 521.

¹² ENCODE Project Consortium (2004): The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. In: Science, 306, ENCODE Project Consortium (2007): Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. In: Nature, 447.

¹³ <http://www.1000genomes.org>.

¹⁴ The 1000 Genomes Project Consortium (2012): An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. In: Nature, 491.

nostischen Biomarkern bei 50 verschiedenartigen Tumoren unter Koordination des International Cancer Genome Consortiums¹⁵ zu erwähnen und zum anderen das Human Epigenome Project¹⁶, das die Auswirkungen der DNA-Methylierung¹⁷ untersucht.

In jüngster Vergangenheit wurde der Thematik von WGS und der damit verbundenen Sequenzierung breiter Bevölkerungsteile durch das 100.000 Genomes Project eine erhebliche Aufmerksamkeit zuteil.¹⁸ Die britische Regierung finanziert damit das größte DNA-Sequenzierungsprojekt aller Zeiten. Die grundlegende Voraussetzung für die Durchführung eines Projektes dieser Größenordnung ist durch den Einsatz von Hochdurchsatzverfahren gegeben, welche die Sequenzierung eines menschlichen Genoms binnen weniger Tage möglich machen.

Die Verbesserung der Sequenzierungstechnik, die durch einen geringeren zeitlichen Aufwand und durch sinkende Sequenzierungskosten gekennzeichnet ist, trägt erheblich zur steigenden Anwendung von genomweiten Analysen bei der Erforschung genetisch bedingter Er-

¹⁵ <http://icgc.org/>.

¹⁶ <http://www.epigenome.org/>. Vgl. auch das Pan-Cancer-Analysis of Whole Genomes Projekt des ICGC, <https://dcc.icgc.org/pcawg#!%2Fmutations>, aufgerufen am 29.09.2016.

¹⁷ Die DNA-Methylierung ist eine epigenetische Änderung der Erbsubstanz einer Zelle. Die chemische Änderung wird auf der Ebene der DNA-Bausteine durch die Übertragung von sog. Methylgruppen mit Hilfe von Enzymen verursacht. Sie unterscheidet sich von einer Mutation, denn die betroffenen Grundbausteine bleiben an ihren Stellen erhalten. Siehe ausführlich: Beck und Rakyán (2008): The methylome: approaches for global DNA methylation profiling. In: Trends Genet, 24; Shames et al. (2007): DNA methylation in health, disease, and cancer. In: Curr Mol Med, 7.

¹⁸ The 100,000 Genomes Project: <http://www.genomicsengland.co.uk/>

krankungen bei.¹⁹ Bereits mehrere Technologiefirmen haben es sich zum Ziel gesetzt, Sequenzierplattformen zu entwickeln, die WGS für 1.000 US-Dollar oder weniger durchführen.²⁰ Unter dem Begriff WGS werden alle Verfahren gefasst, die das ganze Genom betrachten und somit das Potential besitzen, prädiktive Befunde zu generieren. Die Analysemöglichkeiten umfassen dabei die Sequenzierung des Transkriptoms oder des Methyloms. Die fallbezogene Auswertung führt zu unterschiedlichen Strategien der Fokussierung und Reduktion auf bestimmte Abschnitte des Genoms. Die Bandbreite reicht von umfassenden Auswertungen des sequenzierten Genoms bis hin zu fokussierten Analysen spezifischer Genomabschnitte. Mit dem Analyseumfang korreliert auch die Menge der gewonnenen Informationen. Vor allem in Bezug auf die anfallenden Datenmengen, die vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten von prädiktivem Wissen und die Aussagekraft dieser probabilistischen Werte ist zu entscheiden, ob und in welchem klinischen Setting WGS eine Relevanz für die Versorgung besitzt.

Die permanenten Verbesserungen im Bereich der DNA-Sequenzierungs-Technologien stellen eine Grundvoraussetzung für die vielfältigen Möglichkeiten der heutigen Genomforschung dar. Die stetigen Weiterentwicklungen der Sequenzierungsmethoden zielen vor allem auf Zeit- und Kostenreduktion des Sequenzierungsprozesses ab. Mit der Entwicklung von „Next-Generation Sequencing“-Technologien (NGS) wurde der Grundstein für die heute verwendete Hochdurchsatz-Sequenzierung gelegt und somit eine kosteneffektive Steigerung des Durchsatzes ermöglicht.²¹ In einer internationalen Studie konnten Robustheit und Genauigkeit von Sequenzierungsergebnissen zu

¹⁹ U.S. National Library of Medicine (2016): Genomic Research: What advances are being made in DNA sequencing? <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/sequencing>, aufgerufen am 23.03.2016.

²⁰ Hayden (2014): Is the \$1,000 genome for real? <http://www.nature.com/news/is-the-1-000-genome-for-real-1.14530>, aufgerufen am 25.03.2015.

²¹ Morozova und Marra (2008): Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. In: *Genomics*, 92.

diagnostischen Zwecken in unterschiedlichen Laboren mittels der Verwendung einer NGS-Technologie in hohem Maße nachgewiesen werden.²² Es existieren verschiedene DNA-Sequenzierungsplattformen, die sich nicht nur in ihrer technischen Ausführung und den Leistungseigenschaften, sondern auch in der Ergebnisvalidität (z. B. Fehlerraten) unterscheiden. Zu diesen Plattformen gehören beispielsweise Roche (GS FLX, GS Junior System), Illumina (HiSeq 2000/2500, MiSeq, HiSeq X Ten), Life Technologies (Abi SOLiD System, IonTorrent, Proton), Helicos (Heliscope) oder Pacific Biosciences (RSII).²³

Wesentliche Gütekriterien für Messverfahren sind die Objektivität, Reliabilität und Validität. Auch wenn diese Begriffe typischerweise mit epidemiologischen Studien²⁴ oder Studien zur Messung der Lebensqualität in Verbindung gebracht werden, ist eine Anwendung bei technischen Messverfahren möglich. Für die Güte eines genetischen Testverfahrens sind zudem die Sensitivität und Spezifität von Relevanz.²⁵ Falsch-positive Ergebnisse sind aus normativer, aber auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive kritisch zu betrachten, da sie mit psychischen Belastungen sowohl beim Ratsuchenden als auch

²² Siehe die Ergebnisse der IRON-Studie: Kohlmann et al. (2011): The Interlaboratory ROBustness of Next-generation sequencing (IRON) study: a deep sequencing investigation of TET2, CBL and KRAS mutations by an international consortium involving 10 laboratories. In: *Leukemia*, 25; Kohlmann et al. (2013): The Interlaboratory Robustness Of Next-Generation Sequencing (IRON) Study Phase II: Deep-Sequencing Analyses Of Hematological Malignancies Performed In 8,867 Cases By An International Network Involving 27 Laboratories. In: *Blood*, 122.

²³ Buermans und den Dunnen (2014): Next generation sequencing technology: Advances and applications. In: *Biochim Biophys Acta*, 1842.

²⁴ Bonita et al. (2008): Einführung in die Epidemiologie, 2. Auflage, Bern.

²⁵ Chin et al. (2013): Assessment of clinical analytical sensitivity and specificity of next-generation sequencing for detection of simple and complex mutations. In: *BMC Genet*, 14 sowie Linderman et al. (2014): Analytical validation of whole exome and whole genome sequencing for clinical applications. In: *BMC Med Genomics*, 7.

dessen Familie einhergehen können und mit weiteren diagnostischen Maßnahmen, Behandlungskosten und Zusatzkosten, wie erhöhtem Beratungsaufwand oder psychologischer Betreuung, verbunden sind.

Eine Lösung könnte in der Erhöhung der Abdeckung, also der Häufigkeit des Auslesens der Genabschnitte (Coverage), gesehen werden. Bei einer angenommenen Genauigkeit von 99,9 %, würde eine Fehlerrate von 0,1 %, bedingt durch den hohen Durchsatz bei einer Sequenzierung von 2×3 Milliarden Basen, als immer noch relativ hoch eingeschätzt werden.²⁶ Die Reduktion dieser Fehlerrate kann durch eine mehrfache Abdeckung erreicht werden. Hierbei sind Kriterien zu definieren, in welcher Häufigkeit das Exom oder das Genom ausgelesen werden müssen, um Fehler zu minimieren. Diese Lösung könnte der Befürchtung einer mangelnden Sensitivität der diagnostischen Methode Rechnung tragen und unnötige Folgekosten vermeiden.

Bei der Interpretation der durch WGS generierten Daten kommt der Bioinformatik eine Schlüsselstellung zu. Bioinformatische Filter sind eine wichtige Voraussetzung für die genetische Analyse. Diese bioinformatischen Filtersysteme sind als ein lernendes System zu verstehen. Durch das wachsende Wissen über Genotyp-Phänotyp-Beziehungen müssen diese fortlaufend aktualisiert werden.²⁷

In Hinblick auf die Objektivität einer WGS ist somit festzuhalten, dass derzeit das Ergebnis der Messung noch nicht unabhängig von der durchführenden Institution ist und teilweise vom jeweiligen Stand der Methodenentwicklung und des Filtersystems am Durchführungs-ort abhängen kann. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) stellen ein Instrument zur weiteren Evidenzgenerierung dar. Durch den Vergleich von gesunden und erkrankten Populationsanteilen können

²⁶ Streubel (2012): Hochdurchsatzsequenzierung und weitere genomweite Untersuchungstechniken im Zusammenhang mit prädiktiven genetischen Analysen, Wien, S. 19.

²⁷ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention.

Korrelationen zwischen den genetischen Veränderungen von Genabschnitten und spezifischen Krankheitsbildern identifiziert werden.²⁸

Eine große Herausforderung bleibt die Interpretation der gewonnenen prädiktiven Daten, die auf bestimmte Risiken hinweisen oder Erkrankungswahrscheinlichkeiten ausdrücken. Das zunehmende Wissen über Kausalzusammenhänge zwischen genetischen Dispositionen und Erkrankungen könnte die medizinische Praxis maßgeblich beeinflussen. Auch privatwirtschaftliche Unternehmen (beispielsweise 23andme) bieten entsprechende DNA-Analysen als “Direct-to-Consumer”-Tests an. Jedoch sind die Auswirkungen einer Nutzung solcher Angebote, wie die damit verbundene mögliche Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zulasten des Sozialversicherungssystems, zurzeit kaum abzuschätzen.

Zunehmend wird WGS im diagnostischen Kontext angewendet, insbesondere im qualitätsgesicherten Versorgungssystem der Onkologie und der Humangenetik. Das Ziel einer genetischen Analyse ist sowohl ein besseres Verständnis der konventionell gewonnenen Befunde der erkrankten Person als auch die Verbesserung der Versorgung durch stratifizierte und individualisierte Therapien. In den USA²⁹ und Großbritannien³⁰ wurden beachtliche Programme aufgelegt, welche die Möglichkeiten von *clinical sequencing* erforschen und die Implementierung genomweiter Analysen in der Diagnostik vorbereiten.

²⁸ Vgl. Kriebel et al. (2012): Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) – Möglichkeiten und Grenzen. In: BIOSpektrum, 18, S. 508 f.

²⁹ Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER): <http://www.genome.gov/27546194> sowie The MedSeq Project: <http://www.genomes2people.org/the-medseq-project/>, aufgerufen am 25.03.2015.

³⁰ 100 000 Genom-Projekt: <http://www.genomicsengland.co.uk/> sowie Realising Genomics: http://www.phgfoundation.org/pages/realising_genomics.htm, aufgerufen am 25.03.2015.

In *Heidelberg* begann die Implementierung der WGS im Jahr 2010.³¹ Die klinische Relevanz genomweiter Analysen wird in einigen Pilotprojekten aus den Disziplinen Pädiatrie, Humangenetik und Onkologie erforscht. In den vergangenen Jahren wurde am Institut für Humangenetik die Relevanz des Einsatzes von WGS bei der Erforschung von seltenen Erkrankungen untersucht und auch bereits pädiatrische Patienten einer Sequenzierung unterzogen. Der Schwerpunkt am Standort Heidelberg liegt in der translationalen Krebsforschung. Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) zielt auf einen breiten Einsatz der WGS in der klinischen Routine ab. DKFZ und NCT haben das „DKFZ Heidelberg Center for Personalized Oncology“ (DKFZ-HIPO) gegründet, das den Patienten am NCT eine umfassende genetische Analyse bieten soll. Das DKFZ definierte 2012 folgendes Ziel: „Bis 2015 sollen die Tumore aller am NCT behandelten Patienten molekularbiologisch untersucht werden, vergleichbar dem Programm des Instituts für Personalisierte Onkologie am MD Anderson Cancer Center der Universität von Texas.“³² Das Zitat macht zweierlei deutlich: Der Einsatz dieser Verfahren soll in den Katalog routinediagnostischer Maßnahmen aufgenommen werden und es wird beabsichtigt, zu den treibenden Akteuren der Genomsequenzierung in den USA (und Großbritannien) aufzuschließen. Diese Zielsetzung wurde jüngst erneut unterstrichen und konkretisiert: „Das DKFZ und das Universitätsklinikum Heidelberg verfolgen das Ziel, ab dem Jahr 2015 jedem Patienten im NCT eine Erbgutanalyse und darauf aufbauend eine individuelle Therapieempfehlung anzubieten. Zunächst im Rahmen klinischer Studien, später

³¹ Lichter (2012): Die Bedeutung der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms für Krebsforschung und Onkologie, in: Bartram (Hrsg.), *Der (un)durchsichtige Mensch. Wie weit reicht der Blick in die Person?*, Heidelberg, S. 176.

³² Wiestler (2012): Gesamtgenomanalyse von Tumoren auf dem Weg in die klinische Routine. <http://www.krebszeitung.de/forschen-fuer-den-patienten>, aufgerufen am 15.01.2015.

als erstattungsfähige Leistung in der Regelversorgung.“³³ Mittlerweile wurde ein Sequenzierungsgerät der neusten Generation der Sequenzieretechnologie, bestehend aus 10 HiSeq 2500, angeschafft und in Betrieb genommen. Mit diesem Maschinenpark können pro Jahr bis zu 3.500 Patienten einer genomweiten Analyse unterzogen werden.³⁴

1.3 Überführung innovativer Technologien in die medizinische Versorgung

Im Zuge des medizinisch-technischen Fortschritts werden zunehmend Technologien entwickelt, die neben einer potenziellen Verbesserung der medizinischen Versorgung auch aus Gründen der Gewinnerzielung mit dem Begriff „Innovation“ in Verbindung gebracht werden.

Innovationsprozesse verlaufen in drei Stadien. Der Prozess beginnt mit einer Invention, einer am Anfang stehenden Idee, der darauffolgenden Innovation, welche die Einführung in den Markt zum Gegenstand hat, und endet mit der Diffusion, der Durchsetzung und dem Bestehen am Markt.³⁵ WGS hat die ersten beiden Innovationsstadien bereits durchlaufen und befindet sich im Prozess der Diffusion. Bewertungen durch die Entscheidungsträger spielen hierbei in Hinblick auf die Kostenerstattung und Finanzierung eine elementare

³³ DKFZ und Dietmar Hopp Stiftung (2014): Individualisierte Krebsmedizin für jeden Patienten. Gemeinsame Pressemitteilung der Dietmar Hopp Stiftung und des Deutschen Krebsforschungszentrums. <http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-24-Individualisierte-Krebsmedizin-fuer-jeden-Patienten.php>, aufgerufen am 15.01.2015.

³⁴ DKFZ (2015): Erbgutanalyse von Krebszellen: Größte Sequenzierereinheit Deutschlands entsteht in Heidelberg. Pressemitteilung des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung vom 3.03.2015. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/dkfz-pm-15-11-Erbgutanalyse-von-Krebszellen-Groesste-Sequenzierereinheit-Deutschlands-entsteht-in-Heidelberg.php>, aufgerufen am 30.10.2015.

³⁵ Schumpeter (1939): *Business Cycles: A Theoretical, Historical, and Statistical Analysis of the Capitalist Process*, New York, und Rogers (1983): *Diffusion of Innovations*. Third edition, New York.

Rolle. Neben den potentiellen Nutzenaspekten, die mit dieser neuen Technologie einhergehen, bedingen die begrenzten Ressourcen, die für die Gesundheitsversorgung zur Verfügung stehen, eine Auseinandersetzung mit der Frage, ob – und wenn ja, zu welchem Erstattungsbetrag – WGS im solidarischen System der gesetzlichen Krankenversicherung klinische Anwendung finden soll. Insbesondere neue Technologien müssen sich dem Wettbewerb mit bisher verfügbaren alternativen Technologien stellen. Das Gesundheitswesen ist ein stark regulierter Markt.³⁶ Gleiches gilt auch für den Markt der Diagnostika, zu welchem Sequenzierungstechniken zur Analyse des menschlichen Genoms zu zählen sind.

Die Hoffnung, dass Innovationen dem Gemeinwohl nicht schaden oder es sogar fördern, steht im Zusammenhang mit dem Begriff der *Innovationsverantwortung*.³⁷ Verantwortung tragen sowohl private Akteure als auch der Staat. Staatliche Rechtssetzung wird oft als „Innovationshemmschuh“ oder „Wachstumsbremse“ bewertet.³⁸ Fehlregulierungen und Überregulierungen werden befürchtet.³⁹

Allerdings besitzt das Recht auch das Potenzial der Innovationsoffenheit und der Innovationsstimulierung. Bestimmte Regelungsstrukturen steuern demnach Innovationen gemeinwohlverträglich und ermöglichen sowie unterstützen ihre produktive Integration durch die Schaffung neuer Handlungsformen. Eine generelle Unterbindung von Innovationen bei nicht eindeutigen Risikoprognosen ist auch an-

³⁶ Vgl. von der Schulenburg und Greiner (2007): Gesundheitsökonomik, Tübingen.

³⁷ Hoffmann-Riem (2009): Innovationsverantwortung – zur Einleitung, in: Eifert (Hrsg.), Innovationsverantwortung – Innovation und Recht III, Berlin, S. 11 ff., S. 13. Hoffmann-Riem (1997): Innovationen durch Recht und im Recht, in: Schulte (Hrsg.), Technische Innovation und Recht. Antrieb oder Hemmnis?, Heidelberg, S. 3 ff., S. 6.

³⁸ Hoffmann-Riem (2009): Innovationsverantwortung – zur Einleitung, a.a.O., S. 14.

³⁹ Scherzberg (2004): Risikosteuerung durch Verwaltungsrecht. In: VVDStRL, 63, S. 213 ff., S. 220.

gesichts einer nachhaltigen Innovationsverantwortung nicht berechtigt.⁴⁰ Die Ermöglichung von Innovationen und die gleichzeitige Sicherung ihrer Gemeinwohlverträglichkeit verlangt die Abwägung der grundrechtlich abgesicherten Individualinteressen (das Recht auf körperliche Unversehrtheit oder die Forschungsfreiheit), gesellschaftlich definierter Ziele (medizinischer Fortschritt) sowie der im Grundgesetz verankerten Gemeinwohlbelange (Gesundheitsschutz). Ein Ausgleich zwischen grundrechtlichen Freiheitsgewährleistungen, staatlichen Schutzpflichten und innovationsrelevanten Staatszielbestimmungen wird unerlässlich. Neue medizinische Innovationen können demnach die Möglichkeiten einer Grundrechtsrealisierung erhöhen, aber gleichzeitig spezifische, den Gesundheitsschutz betreffende Risiken verursachen. Ihre Analyse und Abwägung setzt Verfügungswissen⁴¹ voraus, welches Erkenntnisse über den Entstehungsprozess technischer Innovationen im Recht reflektieren muss.⁴² Dies schließt allerdings die Ungewissheit innovationsregulatorischer Entscheidungen nicht aus, welche sie als permanentes Charakteristikum begleitet und eine lernoffene Gestaltung dieser Entscheidungen nahelegt. Diese bedarf wiederum der dynamischen Aktualisierung der Wissensbestände, die der Regelung zugrunde liegen.⁴³

⁴⁰ Jonas (1992): *Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*, Frankfurt am Main, S. 70 ff., S. 84 ff.

⁴¹ Verfügungswissen wird als „anwendungsfähiges, kognitives Wissen“ definiert, „Wissen, welches das praktische Handeln verlässlich leitet.“ Fassbender (2006): *Wissen als Grundlage staatlichen Handelns*, in: Isensee (Hrsg.), *Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland*, Band IV, *Aufgaben des Staates*, Heidelberg, § 76 Rn. 14. Mittelstrass (2001): *Für und wider eine Wissenschaftsethik*, in: Ders. (Hrsg.), *Wissen und Grenzen. Philosophische Studien*, Frankfurt am Main, S. 75.

⁴² Hoffmann-Riem (1997): *Innovationen durch Recht und im Recht*, a.a.O., S. 8.

⁴³ Hoffmann-Riem (2009): *Innovationsverantwortung – zur Einleitung*, a.a.O., 27 ff.

1.4 Prädiktive genetische Diagnostik

Die prädiktive genetische Diagnostik wird von den legislativen und nicht-legislativen Akteuren unterschiedlich definiert. Gemäß der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates liegt bei einer prädiktiven Diagnostik noch kein relevanter Phänotyp vor. Die prädiktive genetische Untersuchung zielt demnach grundsätzlich auf eine Voraussage, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit und unter welchen sonstigen Bedingungen bei einer Person ein bestimmter Phänotyp entstehen könnte.⁴⁴ Ähnlich sieht es die Bundesärztekammer in einer Richtlinie aus dem Jahr 2003: „Die prädiktive genetische Diagnostik erlaubt die Vorhersage des späteren Auftretens oder der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit.“⁴⁵ Demgemäß kann vor und aufgrund von

⁴⁴ „Bei prädiktiver Diagnostik liegt [...] noch kein relevanter Phänotyp, also weder eine manifeste Krankheit noch eine Funktionseinschränkung, vor. Die genetische Untersuchung hat vielmehr eine Voraussage zum Ziel, nämlich ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit und unter welchen sonstigen Bedingungen bei einer Person ein bestimmter Phänotyp entstehen könnte.“ Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, Berlin, S. 16. Siehe auch: „Prädiktion [ist] eine Aussage über das Risiko für eine Krankheit, die bisher noch nicht ausgebrochen ist.“ Nationaler Ethikrat (2005): Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen, Berlin, S. 13.

⁴⁵ BÄK (2003): Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. In: Deutsches Ärzteblatt, 100 A1299. Der Definition der Bundesärztekammer schließen sich explizit Propping et al. an. Sie ergänzen: „Prädiktive Diagnostik ermöglicht somit die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer erblichen Erkrankung lange bevor sie klinisch in Erscheinung tritt. Die prädiktive (genetische) Testung unterscheidet sich hierdurch qualitativ von einer genetischen Untersuchung zur differenzialdiagnostischen Einordnung einer bereits manifesten Erkrankung.“ Propping et al. (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte, Freiburg/München, S. 36. Eine ähnliche Definition findet sich in der DFG-Stellungnahme: „Unter prädiktiver Diagnostik versteht man die Möglichkeit, eine Krank-

Risikofaktoren mit letzter Sicherheit oft auch nach einer prädiktiven genetischen Untersuchung nicht von einem bereits erkrankten Patienten, sondern eher von einem Ratsuchenden gesprochen werden.⁴⁶

Verwendung findet diese Methode demnach in verschiedenen medizinischen Kontexten, darunter als prädiktive Diagnostik monogener bedingter Krankheiten, die sich spät manifestieren (Humangenetik), als präkonzeptionelle und vorgeburtliche Diagnostik (Reproduktionsmedizin, Humangenetik, Frauenheilkunde), als genetische Reihenuntersuchungen (Neugeborenen-, Heterozygoten- und Brustkrebs-Screening) und nicht zuletzt als prädiktive genetische Diagnostik bei multifaktoriellen Krankheiten, welche zurzeit nur eingeschränkt möglich ist.

Gemäß der Definition der Leopoldina soll die prädiktive genetische Diagnostik über die Definition des Deutschen Ethikrates und der Bundesärztekammer (BÄK) hinaus auch Patienten oder Ratsuchenden helfen, gesund zu bleiben, Krankheiten zu heilen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern.⁴⁷ Prädiktive genetische Diag-

heitsdisposition noch vor Ausbruch klinischer Symptome zu erkennen oder Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Krankheit zu machen.“ DFG (2003): Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung, S. 22.

⁴⁶ „Mit der genetischen Deutung vieler Krankheitsursachen im Rahmen einer prädiktiven Medizin sind eine Reihe von Krankheiten zu diagnostizieren, bevor es überhaupt zu einer Symptomausbildung kommt. Es handelt sich um Krankheitsanlagen, nicht um Krankheiten. Patienten im Sinne der prädiktiven Medizin sind daher Menschen, die Aufklärung über genetische Information haben wollen, welche medizinische Relevanz haben kann.“ Irrgang (2005): Einführung in die Bioethik, München, S. 147.

⁴⁷ „Das Ziel einer prädiktiven genetischen Diagnostik und einer darauf aufbauenden individualisierten Medizin (engl.: “personalised medicine”) besteht darin, Menschen zu helfen, gesund zu bleiben, die Gesundheit zurückzuerlangen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern.“

nostik ist somit auch ein zentrales Werkzeug der individualisierten oder stratifizierten Medizin. Bei dieser Definition werden also auch Maßnahmen inkludiert, die bei bereits erkrankten Menschen zur Diagnostik und Therapie angewandt werden. Genetische Informationen können demnach auch zu Vorhersagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung beitragen. Neben den bereits erwähnten Anwendungsfeldern fallen auch die molekulare Absicherung des klinischen Verdachts auf eine monogen bedingte Erkrankung, die Präzisierung von Prognosen, die „Pharmakogenetik“ und Gewebetests vor Organtransplantationen („tissue typing“) in ihr Handlungsfeld. Ausgehend von der Definition, wie sie der Deutsche Ethikrat vorschlägt, wird gemäß Leopoldina die „prognostische genetische Diagnostik“ der „prädiktiven genetischen Diagnostik“ untergeordnet: Die Trennlinie zwischen Prädiktion und Prognose wird aufgehoben.⁴⁸ Damit kann allerdings die Gefahr einhergehen, die Unterscheidung zwischen Diagnostik im Sinne der Ursachenabklärung einer Erkrankung und der Prädiktion im Sinne der Vorhersage von Erkrankungen nicht mehr klar treffen zu können. Diejenigen, die prädiktive genetische Diagnostik gemäß dieser Definition in Anspruch nehmen, sind als Patienten, aber auch als Ratsuchende einzustufen: Sowohl die Aufklärung ihrer bereits manifesten Krankheit als auch die Vorhersage über mögliche künftige Erkrankungen können unter diese Definition fallen.

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, a.a.O., S. 5.

⁴⁸ „Prognostische genetische Diagnostik hat bei gegebener Diagnose einer Krankheit eine Vorhersage über den zu erwartenden weiteren Krankheitsverlauf zum Ziel. Von besonderer Bedeutung kann hier die Charakterisierung der Genexpression in bestimmten Geweben sein (epigenetische Analyse). Speziell im Tumorgewebe lassen sich in manchen Fällen so die Therapieempfindlichkeit und der vermutliche weitere Verlauf des Krebswachstums prognostizieren.“ Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, a.a.O. S. 16.

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) verwendet den Begriff der Diagnostik nicht im Zusammenhang mit der Prädiktion. Unter einer prädiktiven Untersuchung wird eine genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung einerseits einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung, andererseits einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen verstanden (§ 3 Nr. 8 GenDG). Diese Auslegung ist im Vergleich zu den vorherigen Definitionen in den Stellungnahmen des Ethikrates und der Leopoldina wesentlich enger.

Zwischen den Stellungnahmen des Deutschen Ethikrates und der Leopoldina sind lediglich drei Jahre vergangen. Ein Vergleich in Bezug auf die Verwendung des Begriffs „prädiktive genetische Diagnostik“ zeigt aber, dass aufgrund der stetigen Entwicklung genetischer Untersuchungsmethoden und der Erweiterung ihrer Anwendungsgrundlagen und Anwendungsfelder keine scharfen Konturen des Begriffs der prädiktiven genetischen Diagnostik existieren. Auch können unterschiedliche Interessen der definierenden Akteure bei der Auslegung des Begriffs eine Rolle spielen. Demnach ist es nachvollziehbar, dass der Gesetzgeber bei der Eingliederung neuer diagnostischer Möglichkeiten in das etablierte Versorgungssystem recht zurückhaltend agiert: Eine solche Integration hat nicht nur Einfluss auf das Abrechnungssystem, sondern betrifft auch die Rechte und Pflichten involvierter Akteure.

Trotz unterschiedlicher Auslegungen des Begriffs kann bezüglich seiner Verwendung festgehalten werden, dass diese immer eine Funktion der Rechtfertigung erfüllt. Unabhängig von der genauen Definition der prädiktiven genetischen Diagnostik selbst oder von der genauen Bestimmung ihrer Anwendungsfelder dient die Verwendung des Begriffs jeweils einer generellen Legitimation, umfangreiche therapeutische oder präventive Maßnahmen zu ergreifen oder weitere Untersuchungen durchzuführen, die in einem herkömmlichen diagnostischen Kontext nicht zu begründen wären. In der vorliegenden Untersuchung wird die fließende Auslegung des Begriffs durch verschiedene Akteure stets berücksichtigt, um seine legitimierende Funktion wahrnehmen und reflektieren zu können.

1.5 Prädiktive Potentiale genomweiter Analysen

Genomweite Analysen können nach initialer Fragestellung in diagnostisch und prädiktiv genetische Untersuchungen differenziert werden. Ein diagnostisch genetischer Test zielt auf die Identifikation einer genetisch bedingten Erkrankung ab, die sich bereits phänotypisch manifestiert hat. Gemäß der Definition des Deutschen Ethikrates (vgl. Kap. I.1.4) steht ein prädiktiver genetischer Test dazu im Gegensatz, weil jener dazu dient, Erkrankungswahrscheinlichkeiten festzustellen. Im prädiktiven Kontext besitzt die Durchführung von WGS das Potential, eine Vielzahl an probabilistischen Befunden zu generieren.

Das Wissen über das prädiktive Potential genetischer Veränderungen resultiert aus DNA-Vergleichen zwischen gesunden und phänotypisch erkrankten Personen. Eine Gegenüberstellung der Gensequenzen ermöglicht die Identifikation von genetischen Variationen und Anlageträgerschaften, die mit einer Erkrankung assoziiert werden. Mit zunehmender Erforschung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen vergrößert sich somit auch das Wissen hinsichtlich des prädiktiven Potentials. Ob es im Verlaufe des Lebens zu einer Ausprägung der Erkrankung aufgrund einer genetischen Disposition kommt, kann zum Untersuchungszeitpunkt in den meisten Fällen nicht abschließend bewertet werden. Gleichwohl kann das Wissen über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen durch WGS entscheidend verbessert werden.

Eine Anwendung von WGS zur präsymptomatischen Risikoabklärung zielt darauf ab, frühzeitig eine Prognose und Diagnose zu generieren und gegebenenfalls präventive und therapeutische Maßnahmen einzuleiten.⁴⁹ Diese Risikoaussagen ermöglichen es dem Patienten, einen Einfluss auf seinen Gesundheits- bzw. Krankheitsverlauf zu nehmen. Der Patient wird somit potenziell in die Lage

⁴⁹ Deutscher Bundestag (2000): Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgeabschätzung (19. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung Technikfolgeabschätzung hier: Monitoring, Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik, Bonn.

versetzt, gezielt Präventionsbestrebungen auf seine Krankheitsrisiken auszurichten.⁵⁰ Durch die frühe Identifikation von Risiken können präventive Strategien entwickelt werden, welche möglicherweise erhebliche Effekte auf den späteren Krankheitsverlauf oder sogar auf den Krankheitsausbruch haben.

Grundsätzlich können zwei Arten von *Prävention* unterschieden werden: Phänotypische und genotypische Prävention. Im Rahmen der phänotypischen Prävention versucht der Patient, durch Anpassung der Lebens- und Umweltbedingungen einer Krankheitsentstehung entgegenzuwirken. Somit wird darauf abgezielt, schädliche Umweltfaktoren auszuschalten oder die schädliche Interaktion zwischen dem Genotyp und der Umwelt zu unterbrechen.⁵¹ Derartige gesundheitsbezogene Verhaltensänderungen könnten eine Senkung von Morbidität⁵² und Mortalität⁵³ bedingen und sich somit positiv auf die Lebensführung und das Leben des Getesteten auswirken. Genotypische Prävention zielt im Gegensatz dazu auf die Vermeidung der Weitergabe von risiko- oder krankheitsbezogenen genetischen Eigenschaften ab.⁵⁴ Die Anwendungsgebiete der genotypischen Prävention sind vorwiegend im Bereich der Familienplanung zu finden. Sowohl

⁵⁰ Evans et al. (2001): The complexities of predictive genetic testing. In: *Bmj*, 322.

⁵¹ Paul und Ganten (2003): Zur Zukunft der Molekularen Medizin, in: Honnefelder et al. (Hrsg.), *Das genetische Wissen und die Zukunft des Menschen*, Berlin, S. 110 f.

⁵² Unter Morbidität ist das Verhältnis der Anzahl auftretender Fälle einer definierten Krankheit in einem bestimmten Zeitraum zur Gesamtzahl der beobachteten Personen zu verstehen. Siehe Fiedler (o. J.): Begriff Morbidität. <http://www.versicherungsmagazin.de/Definition/33800/morbidity.html>, aufgerufen am 17.12.2014.

⁵³ Unter Mortalität wird Sterblichkeit verstanden. Diese wird definiert als Anzahl der Todesfälle im Verhältnis zur Bevölkerung. Siehe Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) (2014): Begriff der Mortalität. https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=2252, aufgerufen am 17.12.2014.

⁵⁴ Paul und Ganten (2003): Zur Zukunft der Molekularen Medizin, a.a.O.

aus genetischen Screenings nach Merkmalsträgern als auch aus der pränatalen Diagnostik können schwerwiegende Entscheidungen für die Betroffenen resultieren. Wird eine genetisch bedingte Erkrankung ohne Möglichkeit auf eine Therapie festgestellt, kann dies einen Schwangerschaftsabbruch zur Folge haben. In diesem Zusammenhang wird auch die Möglichkeit von genetischen Eingriffen in die Keimbahn befürchtet, was zur Folge haben kann, dass zunehmend genetische Veränderungen und Manipulationen des Erbgutes in den Forschungsfokus rücken.⁵⁵ Eine Veränderung von krankheitsbedingten Gendefekten kann zum Mittelpunkt des therapeutischen Handelns werden.

Unabhängig von der Diskussion über die potentiellen Einsatzgebiete sind die Anwendungsgebiete von genetischen Analysen heute schon mannigfaltig⁵⁶ und besitzen teilweise bereits eine Relevanz für die Versorgung. Als ein bekanntes Einsatzfeld fungiert die Pharmakogenetik. Hierbei werden vor der Verabreichung eines Medikaments genetische Analysen gezielt für Wirksamkeitstests eingesetzt.⁵⁷ Grundlage hierfür ist das Wissen, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die Wirkung und Nebenwirkungen eines Medikaments haben.⁵⁸ Der Test auf Response vor der Medikamentenapplikation ermöglicht sowohl einen gezielten und personengerechten Medikamenteneinsatz als auch eine geeignete Dosierung des Therapeutikums. Die weitreichendsten Auswirkungen haben diese molekular-genetischen Untersuchungen heute in der Onkologie. Die genetische

⁵⁵ Vgl. etwa jüngst diesen Aufruf: Lanphier et al. (2015): Don't edit the human germ line. In: *Nature*, 519.

⁵⁶ Grada und Weinbrecht (2013): Next-generation sequencing: methodology and application. In: *J Invest Dermatol*, 133.

⁵⁷ Garcia-Gonzalez et al. (2016): Clinical implementation of pharmacogenetics. In: *Drug Metabol Personal Ther* 31 (1); Chang et al. (2015): Clinical application of pharmacogenetics: focusing on practical issues. In: *Pharmacogenomics*, 16.

⁵⁸ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, a.a.O., S. 16.

Analyse von Tumorgewebe kann eine konkrete Typisierung der Erkrankung ermöglichen.⁵⁹ Diese Charakterisierung wiederum liefert eine Aussage darüber, ob die potentielle Therapie (z. B. Chemotherapie) wirksam ist, und kann somit unnötige Behandlungen vermeiden.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit stellt das diagnostische Screening asymptomatischer Personen im Rahmen des Pränatal-, Neonatal- und Trägerscreening dar.⁶⁰

2. Bedeutung genetischen Wissens: Kontexte und die Dimension der Zeit

Wie im vorherigen Kapitel dargelegt, führten die naturwissenschaftlichen Erkenntnisfortschritte in den letzten Jahrzehnten zu erheblichen Bedeutungsgewinnen der Genetik in der modernen Medizin.⁶¹ Aufgrund eines breiten öffentlichen Interesses an genetischen Zusammenhängen bleiben sie aber nicht darauf beschränkt.

Genetisches Wissen kann in unterschiedlichen Kontexten und zu unterschiedlichen Zeiten verschiedene Bedeutungen erlangen, wie am Konzept „Gen“ leicht ersichtlich wird. Gene sind keineswegs bloß naturgegebene Entitäten, vielmehr handelt es sich um „episte-

⁵⁹ Dias-Santagata et al. (2010): Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. In: EMBO Mol Med, 2.

⁶⁰ American Medical Association (2016): Genetic Testing. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/genetics-molecular-medicine/related-policy-topics/genetic-testing.page?>, aufgerufen am 23.03.2016.

⁶¹ Ein Jahrzehnt nach der Entschlüsselung „des“ menschlichen Genoms erschienen hierzu eine Vielzahl an Artikeln, wir erwähnen exemplarisch: Green et al. (2011): Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. In: Nature, 470, S. 204 ff. Moos und Tanner (Hrsg.) (2011): Genetisches Wissen. Formationen und Übersetzungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft, St. Ingbert.

mische Dinge“.⁶² Die Vorstellung eines Gens war und ist vielfachen Wandlungen unterzogen, mithin werden dem „Gen“ heterogene Eigenschaften zugeschrieben. Das Gen-Konzept erweist sich in seiner jeweiligen Interpretation als Resultat wissenschaftlich-technologischer Errungenschaften und kultureller Deutungsmuster. So wurden mit großer Anteilnahme der Öffentlichkeit die Ergebnisse des Humangenomprojekts im Juni 2000 im Weißen Haus präsentiert. Große Worte begleiteten diesen wissenschaftlichen Erfolg: Von der DNA als dem „Buch der Menschheit“ war die Rede.⁶³ Mit der Entschlüsselung des Genoms wird eine neue Ära der Biologie verknüpft.⁶⁴ Das menschliche Genom wurde bis in eine subtile und medial transportierte Bildsprache hinein zum Zentrum von Medizin und Leben – gar in einer ausgesprochen „metaphysischen“ Bedeutung – erklärt.⁶⁵ Ge-

⁶² Rheinberger (2001): Experimentalsysteme und epistemische Dinge. Eine Geschichte der Proteinsynthese im Reagenzglas, Göttingen.

⁶³ “Today, we are learning the language in which God created life. We are gaining ever more awe for the complexity, the beauty, the wonder of God’s most divine and sacred gift. With this profound new knowledge, humankind is on the verge of gaining immense, new power to heal.” The White House – Office of the Press Secretary (2000): Press Release: 26 June 2000. Remarks Made by the President, Prime Minister Tony Blair of England (via satellite), Dr. Francis Collins, Director of the National Human Genome Research Institute, and Dr. Craig Venter, President and Chief Scientific Officer, Celera Genomics Corporation, on the Completion of the First Survey of the Entire Human Genome Project. <https://www.genome.gov/10001356>. Siehe auch: Sanger Centre (2000): The First Draft of the Book of Humankind has been Read. Press Release: 26 June 2000. <http://www.sanger.ac.uk/news/view/first-draft-book-humankind-has-been-read>, aufgerufen am 30.10.2015.

⁶⁴ Müller-Wille und Rheinberger (2009): Das Gen im Zeitalter der Postgenomik. Eine wissenschaftshistorische Bestandsaufnahme, Frankfurt am Main; Keller (2002): Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors, and machines, Cambridge, Mass.; Keller (2001): Das Jahrhundert des Gens, Frankfurt am Main/New York.

⁶⁵ Wie metaphysische Sinnzusammenhänge das Verständnis von Genen tangieren, lässt sich am Falle der Maori verdeutlichen, die in den Genen

genläufig zu den Versprechungen auch zehn Jahre nach der Präsentation der Arbeitsversion des Humangenoms haben sich nur wenige medizinische Anwendungen ergeben.⁶⁶ Gleichwohl haben sich die Sprache und Bilder der Genetik gesellschaftlich weit verbreitet.⁶⁷ Diese Bild- und Sprachmuster werden als „Alltags-Gen“ bezeichnet – auch wenn sie nur (noch) in loser Korrelation zu den aktuellen biologischen Erkenntnissen stehen.⁶⁸ Auf Ebene des Genoms macht der oftmals nur geringe Einfluss einzelner Gene zu einem Phänotyp ein komplexes Erklärungsmodell erforderlich. Insbesondere deterministische Gen-Vorstellungen, wonach eine genetische Ausstattung einen Phänotyp verursacht, werden der Komplexität des noch lange nicht verstandenen Interaktionsgeschehens zwischen Genom, Epigenom

den Geist ihrer Ahnen und den Träger einer Generationen übergreifenden kollektiven Entwicklung sehen, was letztlich die „Heiligkeit der DNA“ bedingt. Mead (1996): *Genealogy, Acredness, and the Commodities Market*. In: *Cultural Survival Quarterly*, 20; Nelkin und Lindee (1995): *The DNA Mystique. The Gene as a Cultural Icon*, New York; Kollek (1996): *Metaphern, Strukturbilder, Mythen. Zur symbolischen Bedeutung des menschlichen Genoms*, in: Trallori (Hrsg.), *Die Eroberung des Lebens. Technik und Gesellschaft an der Wende zum 21. Jahrhundert*, Wien; Rehmann-Sutter (2010): *Genetics, a Practical Anthropology*, in: Düwell et al. (Hrsg.), *Contingent Nature of Life. Bioethics and Limits of Human Existence*, Berlin.

⁶⁶ Varmus (2010): *Ten years on – the human genome and medicine*. In: *N Engl J Med*, 362 sowie Katsanis und Katsanis (2013): *Molecular genetic testing and the future of clinical genomics*. In: *Nat Rev Genet*, 14.

⁶⁷ Einsiedel (2009): *Stakeholder representation in genomics*, in: Atkinson et al. (Hrsg.), *Handbook of Genetics and Society. Mapping the new genomic era*, London/New York, S. 187 ff.

⁶⁸ Duden und Samerski (2006): *Vererbung und Selbstmanagement: Wie „Gen“ den eigenen Leib zum Risiko macht*, in: Rehberg (Hrsg.), *Soziale Ungleichheit, Kulturelle Unterschiede*, Frankfurt am Main/New York sowie Duden und Samerski (2007): *“Pop-genes”: An investigation of “the gene” in popular sciences*, in: Burri und Dumit (Hrsg.), *Biomedicine As Culture: Instrumental Practices, Technoscientific Knowledge, and New Modes of Life*, London/New York.

und Umwelt nicht gerecht.⁶⁹ Die Relevanz genetischer Faktoren tangiert außerdem das Verständnis von Krankheit und Gesundheit. Einerseits wird das Verständnis modifiziert, wenn der Einfluss anderer, etwa Umweltfaktoren, weniger stark ins Gewicht fällt, wie am gewandelten Verständnis von Krebs verdeutlicht wurde.⁷⁰ Andererseits kann durch prädiktives genetisches Wissen mit möglicher medizinischer Relevanz in der Zukunft der Betroffene in die Lage geraten, sich selbst als Noch-Nicht-Kranker zu begreifen: Gesundheit und Krankheit verschwimmen – was nicht nur Auswirkungen auf die Selbstwahrnehmung des Patienten hat, sondern auch gegenüber Familienangehörigen, Versicherern und dem Arbeitgeber zu Problemen führen kann. Bei der Manifestation einer aufgrund prädiktiver genetischer Diagnostik als Risiko eingestuften Krankheit kann sie retrospektiv auch auf riskante Entscheidungen des Betroffenen zurückgeführt werden: Krankheit wird aufgrund genetischer Risikoprofile zu etwas, das aktiv durch den Betroffenen gesteuert werden kann.⁷¹

Die Bedeutung genetischen Wissens resultiert also keineswegs ausschließlich aus innerwissenschaftlichen Erkenntnissen: Die Zuschreibung von Krankheit, Anlageträgerschaft oder Behinderung lässt sich nicht von gesellschaftlichen Praktiken und normativen Einstellungen

⁶⁹ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2014a): Frühkindliche Sozialisation. Biologische, psychologische, linguistische, soziologische und ökonomische Perspektiven, Berlin, S. 34.

⁷⁰ „Galt etwa Krebs in den 1970er Jahren vor allem als Folge von schädlichen Umwelt- und Arbeitsbedingungen, so wird er heute zunehmend als Resultat „schlechter“ Gene oder Lebensgewohnheiten [...] wahrgenommen.“ Lemke (2004): Gen, in: Bröckling et al. (Hrsg.), Glossar der Gegenwart, Frankfurt am Main, S. 93.

⁷¹ Fuchs (2008): Prävention – Zur Mythologie und Realität einer paradoxen Zuvorkommenheit, in: Saake und Vogd (Hrsg.), Moderne Mythen der Medizin. Studien zur organisierten Krankenbehandlung, Wiesbaden, S. 367 f. sowie Kollek und Lemke (2008): Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen präventiver Gentests, Frankfurt am Main/New York, Kap. 3 und 4.

isolieren, in die sie eingebunden sind.⁷² Diese Bedeutungsschichten des genetischen Wissens sollten auch in den klinischen Prozessen, insbesondere in denjenigen Aufklärungs- und Einwilligungsprozessen berücksichtigt werden, die Maßnahmen der genetischen Diagnostik umfassen.

Die Rezeption und der Umgang eines Patienten mit genetischem Wissen ist trotzdem hochgradig individuell. Solches Wissen über genetisch bedingte Erkrankungen, Merkmals- und Anlagetragerschaft kann ängstigen oder entlasten. Auch kann es dazu beitragen, Entscheidungen über die eigene Lebensführung zu treffen. Das Verständnis der genetischen Befunde und die daraus zu ziehenden Entscheidungen hängen maßgeblich von der eigenen Lebensgeschichte ab: Genetisches Wissen ist eingebettet in familiäre Bedeutungskontexte. Zudem lässt ein Wissen über das Erbgut einer Person oftmals Rückschlüsse auf die genetische Verfasstheit von Verwandten zu.

Patientenrelevantes Wissen kann sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Kontext an unterschiedlichen Stellen erzeugt werden und ist als sensibel einzustufen.⁷³ Eine zentrale Herausforderung jeglicher Diagnostik zu medizinischen Zwecken besteht in der Abklärung, welche Auffälligkeiten als Befunde gelten können. Einem Befund wird ein Wert beigemessen, der für den Betroffenen von medizinischer Relevanz ist, seine reproduktiven Möglichkeiten oder seine Lebensführung betrifft. In der genetischen Diagnostik fußen Befunde auf genetischen Daten.⁷⁴ Dabei sind bloße Auffälligkeiten

⁷² Tanner (2013): Genforschung als kulturverändernde Kraft. In: Jahresbericht des Marsilius-Kollegs 2011/2012.

⁷³ Knoppers et al. (2006): The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. In: *Eur J Hum Genet*, 14; Lanzerath (2014): The Use of Genetic Knowledge: Ethical Problems, in: Lanzerath et al. (Hrsg.), *Incidental Findings. Scientific, Legal and Ethical Issues*, Köln.

⁷⁴ Zum Verhältnis von „Daten“ und „Fakten“ in den modernen Wissenschaften mit besonderer Berücksichtigung der Genetik siehe: Rheinberger (2007): *Wie werden aus Spuren Daten, und wie verhalten sich Daten zu Fakten?* In: Gugerli et al. (Hrsg.), *Nach Feierabend*, Zürich/Berlin.

(“variants”) möglichst strikt von Befunden (“findings”) zu trennen.⁷⁵ Im Deutschen wird das Wort „Befund“ für einen genetischen Fund gebraucht, der wissenschaftlich valide und von klinischer Relevanz ist.⁷⁶ Ein Befund ist also letztlich ein Fund, der durch ein Diagnostiklabor validiert und vom behandelnden Arzt *lege artis* als medizinisch relevant eingestuft wurde. Bei jeder genomweiten Analyse im klinischen Kontext ist der Weg von der Datenerhebung zum medizinisch

⁷⁵ MacArthur et al. (2014): Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. In: Nature, 508. Im Englischen werden zudem die Ausdrücke “result” und “information” verwendet. Eine oftmals wenig exakte Verwendung dieser Begriffe wird von Knoppers und Dam angemahnt: “The term ‘results’ is not universally used in such ethics guidance. Indeed, reflecting on the multidisciplinary nature of the committees advising international and national policymakers as well as health professionals, the terms ‘findings’ and ‘information’ are also interchangeably used with the term ‘results’.” Knoppers und Dam (2011): Return of results: towards a lexicon? In: J Law Med Ethics, 39, S. 557. Aber die Autoren gehen nicht soweit, einzig dem Term “result” diejenige Bedeutung beizumessen, die im Deutschen mit dem Wort „Befund“ verbunden ist: “Indeed, while the terms ‘results’ and ‘findings’ are similar, they are not identical. As mentioned, ‘results’ include general results that have a meaning for a group as a whole as well as individual results that may have health implications for a participant. We propose that the term ‘findings’ be employed when referring to individual results. Like the UK10K project, we propose a uniform approach by using the term ‘pertinent findings’ for results that pertain to the disease under study and meet the criteria of scientific validity and clinical utility.” A.a.O., S. 580.

⁷⁶ „Die Befundung dient der Übermittlung des Ergebnisses einer labor diagnostischen Untersuchung an den Auftraggeber. Die Befunderstellung einer molekulargenetischen Diagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten genetischen Beurteilung. Dabei soll eine Interpretation des Ergebnisses erfolgen, die sich an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientiert und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthält.“ Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. In: medizinische Genetik, 23, S. 20.

relevanten Wissen mit einem erheblichen Interpretationsaufwand verbunden, der in einem arbeitsteiligen und aufwendigen Prozess vonstattengeht.

Außerdem ist der Faktor Zeit zu berücksichtigen. Da sich biomedizinische Forschung im Fluss befindet, sind heute gewonnene Daten häufig noch nicht interpretierbar. Eventuell erschließt sich ihre Bedeutung aber in wenigen Jahren. Wenn genetisches Wissen Rückschlüsse auf mögliche Erkrankungen in der Zukunft zulässt, so wird damit ebenfalls Zeit als Lebenszeit des Einzelnen relevant.

3. Visionen, Befürchtungen und Kritik

Genetische Daten müssen im Kontext von kulturell geprägten Vorstellungen betrachtet und bewertet werden. Dabei spielen Hoffnungen und Ängste gegenüber genetischen Untersuchungen und ihren möglichen Ergebnissen eine entscheidende Rolle. Es wird unentbehrlich, die realen Potenziale und Risiken von wenig sachhaltigen Befürchtungen und Visionen abzugrenzen.

3.1 Das Präventions-Paradigma und das Konzept der Personalisierten Medizin

In den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde eine folgenreiche Veränderung in der Medizin konstatiert. Die bisherige Heilkunde, die primär einen Patienten und seine Krankheiten im Blick hatte, wurde um das Modell der Risikomedizin erweitert, das in der heutigen Zeit mit dem Ausdruck „Public Health“ assoziiert wird.⁷⁷ Gemäß dem neuen Paradigma sollen Erkrankungsrisiken

⁷⁷ Lengwiler und Madarász (2010): Präventionsgeschichte als Kulturgeschichte der Gesundheitspolitik, in: Lengwiler und Madarász (Hrsg.), Das präventive Selbst. Eine Kulturgeschichte moderner Gesundheitspolitik, Bielefeld, S. 11 ff. Gleichwohl ist der „präventive Gedanke“ bereits in vorsokratischen Zeiten nachzuweisen, das Projekt der Krankheitsprävention ist also keineswegs eine Erfindung der Medizin im 20. Jahrhun-

rechtzeitig erkannt werden, um den Ausbruch der Krankheit zu verhindern.⁷⁸ Nicht zuletzt haben einige einflussreiche Wissenschaftler und Wissenschaftsmanager auf dem Gebiet der Genetik und Genomik den Genen eine Bedeutung beigemessen, die deren Einfluss auf Krankheit und Gesundheit überschätzen könnten.⁷⁹ Die Protagonisten haben es verstanden, weitreichende Versprechen über die heilsamen Auswirkungen genetischen Wissens auf die Gesundheit zu verbreiten: Die DNA-Helix sei die „Sprache des je eigenen Lebens“ und ein „Lehrbuch der Medizin“.⁸⁰

Im Rahmen dieser Risikomedizin wird das Biobanking zunehmend relevanter. Die gezielte Auswertung großer Datenmengen soll Auskunft über die Risiken geben, von gewissen Krankheiten zukünf-

dert. Zudem wären für die Neuzeit – bezogen auf präventive Strategien der Krankheitsvermeidung – zumindest die beiden Mediziner C. W. Hufeland und R. Virchow zu nennen. Einen kompakten Überblick über die Geschichte der Prävention gibt: Leanza (2010): Die Gegenwart zukünftiger Erkrankungen. Prävention und die Person, in: Paul und Schmidt-Semisch (Hrsg.), Risiko Gesundheit. Über Risiken und Nebenwirkungen der Gesundheitsgesellschaft, S. 242 ff.

⁷⁸ Armstrong (1995): The rise of surveillance medicine. In: *Social Health Illn*, 17, S. 393 ff.

⁷⁹ Demgegenüber siehe: Stamatoyannopoulos (2012): What does our genome encode? In: *Genome Res*, 22 und aufschlussreich für die „tatsächliche“ Relevanz genetischer Ergebnisse nach derzeitigem Stand des medizinischen Wissens: MacArthur et al. (2014): Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease, a.a.O.

⁸⁰ “We are on the leading edge of a true revolution in medicine, one that promises to transform the traditional ‘one size fits all’ approach into a much more powerful strategy that considers each individual as unique and as having special characteristics that should guide an approach to staying healthy. [...] The accelerating ability to read the language of life is allowing a completely new view of health and disease. If you are interested in living life to the fullest, it is time to harness your double helix for health and learn what this paradigm shift is all about.” Collins (2010a): *The language of life, DNA and the revolution in personalized medicine*, New York, S. XXIII-XXV.

tig betroffen zu sein.⁸¹ Etliche Erkrankungsrisiken wiederum werden mit genetischen Auffälligkeiten oder Abweichungen in Verbindung gebracht⁸², was zu einer weitreichenden Integration von medizinisch relevantem Wissen aus der Genomforschung in die Versorgung („Public Health Genetics“) führte.⁸³ Allgemein wurde die Erwartung aufgebaut, mithilfe der diagnostischen „Tiefe“ genomweiter Analysen eine Vielfalt an gesundheitsrelevanten Hinweisen und Erkenntnissen zu gewinnen, die das eigene Leben und das Leben von Familienangehörigen verbessert oder gar verlängert. Die (möglicherweise) gesundheitsrelevanten Informationen können dabei einen Anlass für entsprechende präventive Maßnahmen bieten.

Im Kontext der Krebserkrankungen soll mit dem Einsatz genomweiter Analysen eine Verbesserung der Therapie durch wirksamere, für kleine Patientenkohorten stratifizierte Maßnahmen erreicht werden. Diese als „personalisierte Medizin“ bezeichnete Entwicklung könnte nicht nur die onkologischen Routinen nachhaltig verändern.⁸⁴

⁸¹ Brand und Probst-Hensch (2007): Biobanking for epidemiological research and public health. In: *Pathobiology*, 74 und Scott et al. (2012): Personal medicine-the new banking crisis. In: *Nat Biotechnol*, 30.

⁸² So zum Beispiel auch bei Herz-Kreislauf-erkrankungen: Puckelwartz und McNally (2014): Genetic profiling for risk reduction in human cardiovascular disease. In: *Genes* (Basel), 5. Vier Jahre zuvor waren die Einschätzungen über die Aussagekraft genomweiter Analysen bei Volkskrankheiten noch weitaus zurückhaltender: Ropers (2010): Zur Zukunft der Genomforschung und prädiktiven genetischen Diagnostik, in: Schumpelick und Vogel (Hrsg.), *Medizin nach Maß. Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit*, Freiburg i. Br., S. 127 f.

⁸³ PHG Foundation (2010): *Public health in an era of genome-based and personalised medicine*, Cambridge sowie Ilkilic et al. (2007): *Schöne neue Welt der Prävention? Zu Voraussetzungen und Reichweite von Public Health Genetics*. In: *Das Gesundheitswesen*, 69, S. 54.

⁸⁴ Neben „Personalisierter Medizin“ ist auch die Rede von „Individualisierter Medizin“ stark verbreitet. Langanke et al. (2012): Was ist individualisierte Medizin? – Zur terminologischen Justierung eines schillernden Begriffs. In: *ZfME*, 58. Beide Bezeichnungen eines in die Zukunft weisenden medizinischen Trends wurden kritisiert. Von „Stratifizierter

Umfangreiche genetische Analysen verzeichnen in vielen medizinischen Gebieten bereits Erfolge. In der Medizin des 21. Jahrhunderts könnten sie zu einem elementaren Bestandteil der Versorgung werden, um etliche Krankheiten erfolgreich vorherzusagen, zu verhindern oder zu behandeln, weil sie auf spezifische Patientenkohorten abgestimmte Maßnahmen ermöglichen.⁸⁵

3.2 Befürchtungen und Kritik

In den Fachdiskursen, die angesichts der beachtlichen Fortschritte auf dem Gebiet der prädiktiven genetischen Diagnostik bereits in den

Medizin“ zu sprechen, scheint diese Entwicklung angemessener zu charakterisieren. Dementsprechend äußert sich Christiane Woopen: „Es geht [...] um individuelle biologische Merkmale, nicht etwa um das, was Philosophie oder Psychologie als individuelle Ausprägungen der Person oder Persönlichkeit bezeichnen. Genombasierte und biomarkerbasierte Medizin wären hier die jeweils treffenderen Bezeichnungen. Es geht auch nicht – bislang jedenfalls – um eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlung, was der auch oft verwendete Begriff „individualisierte Medizin“ suggerieren kann, sondern um immer kleiner werdende Untergruppen von Patienten, die bislang als eine große Gruppe einer einzigen Diagnose wie Lungenkrebs zugeordnet waren. Hierfür wäre wiederum die Bezeichnung stratifizierende Medizin angemessener.“ Deutscher Ethikrat (2013b): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012, Berlin, Zitat auf S. 7 f. Siehe auch: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2014b): Individualisierte Medizin. Voraussetzungen und Konsequenzen, Berlin.

⁸⁵ PHG Foundation (2011): Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK, Cambridge; PHG Foundation (2012): Genomics in Medicine. Delivering genomics through clinical practice. Report of the Joint Committee on Medical Genetics, Cambridge; Schrijver und Galli (2012): Between hype and hope: whole-genome sequencing in clinical medicine. In: Personalized Medicine, 9; Rabbani et al. (2014): The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. In: J Hum Genet, 59.

90er Jahren geführt wurden, sind folgende Grundbefürchtungen artikuliert und Missbrauchsmöglichkeiten genannt worden:⁸⁶

(1) Das Wissen um Krankheitsdispositionen ohne Therapie- oder Präventionsmöglichkeiten kann erhebliche Konsequenzen auf den Lebensstil und auf die Lebensqualität des Betroffenen haben. Auswirkungen auf das psychische Befinden sind insbesondere dann zu befürchten, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist und mit großer Wahrscheinlichkeit eintreten wird (z. B. haben Genträgerinnen von BRCA I ein lebenslanges Risiko, mit bis zu 85 % an Brustkrebs zu erkranken).⁸⁷

(2) Die Verletzung von Persönlichkeitsrechten von biologisch Verwandten kann aufgrund der Familiarität von Ergebnissen aus einer genetischen Diagnostik erfolgen, wenn ihr Recht auf Wissen und ihr Recht auf Nichtwissen keine Beachtung finden. Womöglich belasten solche Ergebnisse die familiären Beziehungen und können unter Umständen zu weitreichenden Entscheidungen – etwa bezüglich der Reproduktion – führen.

(3) Negative und positive Eugenik kann nicht ausgeschlossen werden: Mittels humangenetischer Analysen und aufgrund eines sich weit verbreitenden Bedürfnisses nach „genetischer Gesundheit“ könnten nicht nur Maßnahmen zur Verhinderung von Erbkrankheiten, sondern auch zur Förderung gewünschter Erbanlagen vielfach in Anspruch genommen werden.

(4) Eine Diskriminierung von Merkmalsträgern ist zu erwarten. Deswegen wurden sowohl in den USA als auch in Europa spezifische Regelungen durch die Gesetzgeber erlassen, die einer „genetischen Diskriminierung“ vorbeugen sollen. Weil aber derartige Maßnahmen nur einen bedingten Schutz bieten können und Diskri-

⁸⁶ Lanzerath (1998): Prädikative genetische Tests im Spannungsfeld von ärztlicher Indikation und informationeller Selbstbestimmung, in: Honnefelder und Streffer (Hrsg.), Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, Berlin/New York, S. 193 f.

⁸⁷ Pruthi et al. (2010): Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. In: Mayo Clin Proc, 85.

minierung auch von individuellen Einschätzungen der Betroffenen abhängt, besteht weiterhin Anlass zur Sorge.⁸⁸ Befürchtete oder reale Benachteiligungen durch genetische Befunde können erhebliche Folgen für die Betroffenen in ihrem familiären oder beruflichen Umfeld sowie gegenüber Versicherungen haben.

(5) Eine Verletzung der Vertraulichkeitspflicht durch zweckfremde, weitere Verwendung der Daten ist insbesondere dann zu befürchten, wenn die Daten nicht sorgfältig geschützt werden.⁸⁹

(6) Genetische Informationen werden in ihrer Relevanz für die Gesundheit oder für die Lebensführung häufig überschätzt. Die ebenfalls in den 90er Jahren verstärkt geführte Debatte über eine „Genetifizierung“ der Medizin und des Krankheitsverständnisses wird auch gegenwärtig angesichts einer beachtlichen Ausweitung genetischer Untersuchungen erneuert.⁹⁰ Die (mögliche) Überbewertung genetischer Ergebnisse kann bei den Betroffenen sowohl zu überzogenen Erwartungen, als auch zu wenig sachhaltigen Ängsten führen. Ver-

⁸⁸ Zugleich ist das Ausmaß von „Genetischer Diskriminierung“ kaum erforscht (vielleicht auch nur bedingt erforschbar), siehe hierzu Lemke et al. (2013): Genetische Diskriminierung in Deutschland? Erfahrungen von Andersbehandlung und Benachteiligung aufgrund genetischer Krankheitsrisiken. In: Soziale Welt, 64.

⁸⁹ Aufgrund des Datenumfangs bei einem sequenzierten Genom wächst die Wahrscheinlichkeit der Re-Identifizierung trotz Pseudonymisierung oder Anonymisierung. Wie einige aktuelle Publikationen zeigen, besteht die Gefahr der späteren Re-Identifizierung von Patienten bzw. Probanden auch bei anonymisierten Genom-Daten, wenn an anderer Stelle personalisiertes Referenzmaterial vorliegt. Gymrek et al. (2013): Identifying personal genomes by surname inference. In: Science, 339 und Rodriguez et al. (2013): Research ethics. The complexities of genomic identifiability. In: Science, 339.

⁹⁰ Lippman (1991): Prenatal Genetic Testing and Screening: Constructing Needs and Reinforcing Inequities. In: American Journal of Law and Medicine, 17, S. 18 sowie Lemke und Kollek (2011): Hintergründe, Dynamiken und Folgen der prädiktiven Diagnostik, in: Viehöver und Wehling (Hrsg.), Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen, Bielefeld.

alltägliche Gen-Vorstellungen⁹¹ können also – oftmals im Gegensatz zum wissenschaftlich-medizinischen Erkenntnisstand – Hoffnungen und Ängste in der Bevölkerung stimulieren, welche die Nachfrage nach genetischen Tests rapide ansteigen lässt, auch wenn ihr Nutzen oftmals fraglich bleibt.⁹²

3.3 Potentiale und Risiken: Prädiktive Diagnostik aus ökonomischer Perspektive

Im Zusammenhang mit der Anwendung prädiktiver genetischer Diagnostik resultieren auch Befürchtungen und Hoffnungen ökonomischer Natur. Diese sind abhängig von der gewählten Perspektive und werden in Tabelle 1 zum einen aus Sicht der Versicherten oder Patienten und zum anderen aus Sicht des Sozialversicherungssystems dargestellt.

	Hoffnung	Angst
Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion krankheitsbedingter Folgekosten • Vermeidung von Arbeitsunfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Selbstbeteiligungen • Prämiendiskriminierung • Ökonomisierung genetischer Daten • Risikoselektion
System	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Kosteneffektivität von medizinischen Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Leistungsausweitung • Fehl- und Überversorgung • Ausgabenanstieg

Tabelle 1: Potentiale und Risiken prädiktiver Diagnostik aus ökonomischer Perspektive

Quelle: Eigene Darstellung

⁹¹ Siehe: Kapitel „I.2. Bedeutung genetischen Wissens: Kontexte und die Dimension der Zeit“.

⁹² Für die Brustkrebsvorsorge lässt sich dies jüngst am Fall von Angelina Jolie und der daraus resultierenden stark gestiegenen Nachfrage nach entsprechenden genetischen Tests veranschaulichen, siehe: Borzekowski et al. (2014): The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. In: Genet Med, 16.

In einem System mit Selbstbeteiligungen (z. B. Zuzahlungen), unvollständigen Kostenübernahmen durch Sozialversicherungsträger und der Gefahr von Erwerbsunfähigkeit hat die frühzeitige Kenntnis von potentiellen Erkrankungen einen Einfluss auf das Verhalten der Patienten und Versicherten. Durch die Anwendung von gegenwärtigen präventiven und therapeutischen Maßnahmen kann für die Versicherten die Hoffnung entstehen, nicht nur auf den Verlauf, sondern sogar auf die Entstehung einer Erkrankung Einfluss zu nehmen und die damit verbundenen zukünftigen Kosten zu reduzieren. Die Kenntnis über diverse Krankheitsdispositionen kann jedoch auch Angst vor zukünftig hohen Aufwendungen auslösen. Die Angst vor Prämien-diskriminierung nimmt im Bereich der Krankenversicherung einen gewissen Stellenwert an. Verfügt das Versicherungsunternehmen über Informationen der genetischen Dispositionen des „gesunden Kranken“ oder ist der Versicherungsnehmer im Rahmen einer Offenbarungspflicht dazu angehalten, seine genetischen Informationen offenzulegen, besteht die Gefahr, dass Prämien entsprechend des Risikotyps angepasst werden. Diese potentielle Prämien-diskriminierung stellt vor allem für Versicherte im System der privaten Krankenversicherung (PKV) eine Gefahr oder Befürchtung dar. Im Rahmen der Berechnung von risikoäquivalenten Prämien könnten diese Informationen direkt mit in die Prämienkalkulation einfließen. Die Transparenz von genetischen Informationen kann auch in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Rolle spielen, auch wenn sich diese Gefahr in der GKV deutlich geringer darstellt. Die Möglichkeiten einer Differenzierung zwischen den Versicherten in der GKV durch gesetzliche Reglementierungen (wie der Statuierung eines Kontrahierungszwangs) sind begrenzt und können lediglich in Form von indirekter Risikoselektion auftreten.⁹³ Die Angst vor einer Ökonomisierung von genetischen Daten ist ein weiterer Aspekt, der sich auf die Durchführung von WGS auswirken kann. Die Befürchtung, dass privatwirtschaftliche Unternehmen in einem nicht ein-

⁹³ Siehe ausführlich hierzu unten Kapitel „II.2.6.1 Auswirkungen von genetischen Informationen in der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung“.

schätzbaren Umfang auf genetische Daten zugreifen können, kann die Ratsuchenden verängstigen und sich negativ auf die Bereitschaft auswirken, eine genetische Analyse durchführen zu lassen.

Befürchtungen hinsichtlich der ökonomischen Folgen, die im Zusammenhang mit der Implementierung von WGS stehen, sind ebenfalls nicht zu vernachlässigen. Kosten zulasten des Solidarsystems entstehen zum einen mit der Durchführung von WGS und zum anderen in Folge der generierten genetischen Informationen. Ein nicht-intendierter Befund indiziert in der Regel weitere Leistungen. Diese dienen entweder zur weiteren diagnostischen Abklärung oder können als Indikation für therapeutische und präventive Maßnahmen gelten. Als problematisch kann insbesondere die gestiegene Nachfrage nach medizinischen Leistungen von risikoaversen Versicherten gesehen werden. Die Erkrankungsangst aufgrund der probabilistischen Befunde führt zu einer Leistungsausweitung und zu einem damit verbundenen Ausgabenanstieg in der GKV. Dabei bleibt allerdings die Frage offen, ob diese therapeutischen und präventiven Leistungen einen medizinischen Nutzen haben. Die Gefahr und die Befürchtung einer Fehl- und Überversorgung könnte mit Abstand das größte Hindernis für die Implementierung von WGS in die Versorgung sein. Es besteht zum einen die Gefahr, dass Leistungen mit geringer oder sogar keiner medizinischen Relevanz erbracht werden, und zum anderen, dass es zu einer Überversorgung mit präventiven und therapeutischen Maßnahmen kommt, welche unter Umständen auch zu Kontraindikation führen können. Bestehen jedoch gesicherte Erkenntnisse zwischen einem probabilistischen Wert und dem Krankheits-eintritt, kann prädiktive Diagnostik zu Kosteneinsparungen führen, da erhöhte Folge- und Krankheitskosten vermieden werden können. Eine Verbesserung der Kosteneffektivität von Pharmakotherapien ist eine weitere Hoffnung, die mit der Anwendung von WGS verbunden wird.⁹⁴ Mit WGS können spezifische Marker identifiziert werden,

⁹⁴ Vgl. Flowers und Veenstra (2004): The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. In: *Pharmacoeconomics*, 22 und van den Akker-van Marle et al. (2006): Cost-effectiveness of pharmaco-

die zentral für zielgerichtete Therapien sind. Die mit dem Konzept der stratifizierten Medizin verbundene Erwartung, durch genomweite Analysen Fortschritte in den zielgerichteten Therapiemöglichkeiten zu erzielen, wird für eine weitreichende Implementierung von genetischen Verfahren in die Versorgung maßgeblich sein.

4. Ethische, rechtliche und ökonomische Schlüsselfragen

Die ersten Erfolge und die erhofften Möglichkeiten des Einsatzes genomweiter Analysen in der Diagnostik haben zu einem Veränderungsdruck geführt, der die etablierten Routinen in verschiedenen klinischen Bereichen tangiert. In der Heidelberger Wissenschaftslandschaft, in der medizinische Behandlung und intensive Forschung eng verknüpft sind, lässt sich diese Entwicklung zum Beispiel in der Onkologie beobachten. Die 2013 verabschiedeten „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“⁹⁵ leisten einen Beitrag dazu, die molekularbiologische Diagnostik zum Wohle des Patienten zu implementieren. Weiterhin leisten die „Eckpunkte“ einen Beitrag zum Schutz von Ärzten und Forschern.

Die *Erwartbarkeit von Genmutationen mit prädiktivem Potential* führt aber zu neuen Problemen, die in den bisherigen Überlegungen kaum berücksichtigt werden konnten. Dieses Phänomen bezieht sich auf die Gewährleistung der Patientenautonomie und erfordert eine ethisch-rechtliche Debatte, wie mit Informationen umgegangen werden soll, die nicht nur den Patienten selbst betreffen. Die zu erwartenden prädiktiven Befunde erschweren den humangenetischen Aufklärungsprozess in einem bisher nicht gekanntem Maß. Prädiktive Zusatzbefunde verändern die genetische Diagnostik: Durch die Kenntnis von genetischen Dispositionen soll die WGS frühere und individuell zugeschnittene therapeutische Eingriffe ermöglichen.

nomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. In: *Pharmacogenomics*, 7.

⁹⁵ Siehe Fußnote 2.

Auch das Verhältnis des Patienten zu sich selbst wird verändert. Unter dem Vorzeichen einer möglichen Erkrankung kann der Druck zu einer präventiv ausgerichteten Lebensführung entstehen. Der Umgang mit Genmutationen von prädiktiver Aussagekraft erfordert zudem eine Auseinandersetzung mit der Rolle des Arztes und des an der Sequenzierung beteiligten nicht-ärztlichen Wissenschaftlers. Es ergeben sich aus rechtlicher, ethischer und ökonomischer Sicht wesentliche Handlungsbedarfe, die im Vorfeld einer Implementierung von WGS in die Versorgung einer Regelung bedürfen. Folgende Schlüsselfragen leiten diese Untersuchung und sind maßgeblich für die in Teil IV erstellten Eckpunkte einer „guten klinischen Praxis“ beim Einsatz genomweiter Analysen unter besonderer Berücksichtigung ihres prädiktiven Potentials.

4.1 Ethisch-rechtliche Schlüsselfragen

- Was bedeutet eine genetische Risikoinformation für die beteiligten Akteure (Patient, Angehörige, Ärzte, Wissenschaftler)?
- (Wie) ändert sich der Indikationsbegriff, wenn bei genomweiten Analysen zu diagnostischen Zwecken nicht-intendierte Befunde mit prädiktivem Potential erkannt werden? Ist es erforderlich, ein neues Indikationsmodell für die prädiktive genetische Diagnostik einzuführen?
- Welches Urteilsvermögen wird gebraucht, um mit der Präventionsproblematik umzugehen?
- Wie verändert sich die Wahrnehmung der Verantwortlichkeiten eines noch nicht erkrankten Risikoträgers, wie geht ein Betroffener mit prädiktiven Befunden um, wie bewertet er diese?
- Wie befähigt man den Patienten, eine Entscheidung bezüglich prädiktiver Gesundheitsinformationen zu treffen, ohne ihn durch unverhältnismäßige Verantwortungszuschreibung zu überfordern?
- Wie wird das *lege artis*-Modell der Medizin durch nicht-intendierte und prädiktive Gesundheitsinformationen beeinflusst?
- Ist die Einführung einer Positivliste bei WGS zu klinischen Zwecken sinnvoll? Welche Nachteile und Vorteile hätte ihre Implementierung? Welche Alternativen existieren?

- Wird die Schweigepflicht des behandelnden Arztes durch das Recht auf Information der Verwandten berührt?
- Sind die familiäre Einwilligung und der Beruf des genetischen Beraters im deutschen Recht tragbare Konstruktionen?
- Hat der Betroffene eine Holschuld oder der behandelnde Arzt eine Bringschuld die Information über genetische Risiken betreffend?
- Welche organisationsrechtlichen Weichenstellungen werden durch die prädiktive Diagnostik erforderlich? Welche Zuständigkeiten sollen etablierte und neu einzuführende Organisationseinheiten im arbeitsteiligen Prozess eines Einsatzes der WGS zu klinischen Zwecken wahrnehmen?
- Welche Art der Zentralisierung ist für die Einführung der WGS in die klinische Gesundheitsversorgung förderlich?

4.2 Ökonomische Schlüsselfragen

Für die Anwendung von WGS außerhalb des Forschungskontextes bedarf es zunächst der Klärung einiger versorgungsrelevanter Aspekte. Nachfolgend werden einige ökonomische Fragestellungen adressiert, deren Beantwortung aus gesundheitsökonomischer Perspektive maßgeblich für eine Anwendung von WGS in einer qualitätsgesicherten Versorgungspraxis sind:

- Das „1.000 Dollar Genom“ – Ist die Durchführung einer WGS zu einem solchen Preis in unserer qualitätsgesicherten Versorgungspraxis bereits möglich?
- Wie kann die Qualität der Durchführung von WGS gesichert werden bzw. welche Qualitätsstandards müssen für genomweite Analysen erfüllt sein?
- Wie kann die Abrechnung von prädiktiven Leistungen in einem indikationsbezogenen Vergütungssystem organisiert und welche Begriffsinhalte müssen angepasst oder sogar verändert werden?
- Ist es notwendig, die Anwendung von WGS auf bestimmte Versorgungsbereiche oder sogar Indikationen zu beschränken?
- Sollte die Versorgung mit WGS bzw. die Durchführung von WGS zentralisiert erfolgen?
- Welche Auswirkungen haben prädiktive Befunde auf das deutsche Krankenversicherungssystem?

II. Prädiktive Potentiale und Risiken der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

1. Problemidentifikation im Zusammenhang mit prädiktiven Befunden

1.1 Der Patient als Erkrankter und als Ratsuchender im Licht des prädiktiven Potentials genomweiter Analysen. Zum Problem des „gesunden Kranken“

Das Auftreten zusätzlicher Befunde mit prädiktiver Qualität bei einer WGS führt zu semantischen Veränderungen und Unschärfen im Verständnis von Begriffen wie „Krankheit“ und „Patient“. Die Debatten über prädiktive genetische Tests, wie sie intensiv in den neunziger Jahren geführt wurden, dürften angesichts des prädiktiven Potentials genomweiter Analyse eine Renaissance erleben. Die enorme Bedeutung, die genetische Informationen für das Verständnis von „Krankheit“ und „Gesundheit“ gewonnen haben, verändert die Tiefenschichten des Selbstverständnisses des Menschen. Die Abgrenzung von „gesund“ und „krank“ wird unschärfer durch prädiktive genetische Untersuchungsergebnisse.¹ Anhand der Zuschreibung eines bezifferbaren Risikos, von bestimmten Krankheiten betroffen zu sein, wird dem Patient oder Ratsuchenden eine neue Rolle zugeschrieben, die eines präsymptomatischen oder *gesunden Kranken*.²

¹ Kollek (1999): Was heißt schon gesund? Zur Transformation des Krankheitsbegriffes durch genetische Diagnostik, in: Braun und Elstner (Hrsg.), Gene und Gesellschaft, Heidelberg.

² Hubbard (1993): Predictive genetics and the construction of the healthy ill. In: Suffolk Univ Law Rev, 27.

Eine phänotypisch gesunde Person, die über ihre genetischen Dispositionen informiert ist, verwandelt sich in einen genotypisch potentiell Kranken. Der gesunde Kranke in genetischer Hinsicht ist kein eingebildeter Kranker, sondern ein möglicher Kranker. Eine genetische Diagnose in Gestalt eines mit Wahrscheinlichkeiten operierenden Risikobefundes führt in den meisten Fällen nicht notwendigerweise zum Ausbruch der entsprechenden Krankheit. Die Krankheit schwebt gleichsam als Damoklesschwert über dem aktuell noch nicht Betroffenen. Prädiktive Ergebnisse aus genetischen Tests, die oftmals mit weiteren klinischen Daten des Patienten kombiniert werden, können dazu führen, den Ausbruch von Krankheiten zu verhindern. Präventive Maßnahmen können aber auch zu nur schwer vertretbaren Konsequenzen (Leid) für Patienten und Familienangehörige führen.³ Es besteht die Gefahr, dass nicht eindeutige Diagnosen die Patienten wegen ihrer existenziellen Tragweite in psychischer Hinsicht schwer belasten und Überreaktionen auslösen.⁴

Angesichts prädiktiver Informationen aus einer Genomanalyse ist zu klären, ob der herkömmliche Patientenbegriff auch Personen umfasst, die von künftigen, aber noch nicht manifestierten Krankheiten betroffen sein könnten. Erweitert sich durch prädiktive genetische Befunde der Behandlungsauftrag des Arztes? Die Validierung der Ergebnisse, die Art der mit einem genetischen Befund womöglich

³ Vgl. hierzu die Debatten und Lösungen bei Brustkrebs. Siehe: Silvestric (2011): Voraussetzungen und Konsequenzen molekularer Diagnostik des Mammakarzinoms, Stuttgart.

⁴ Böhme fasst diese Befürchtungen unter dem Terminus „Fatum“ zusammen. Durch prädiktive genetische Befunde könnte sich für einzelne Menschen eine Situation ergeben, die sie als „vorausgesagtes Schicksal“ empfinden. Böhme verweist auf die griechischen Tragödien, greift als Beispiel die Bearbeitung der Ödipus-Sage von Sophokles heraus. Die aus einer Vorhersage sich ergebende Belastung für den Menschen kann diesen ins Unglück treiben, obwohl er etwa durch gezielte präventive Maßnahmen versucht, dem vermeintlichen Schicksal zu entgehen. Böhme (2003): Leibsein als Aufgabe. Leibphilosophie in pragmatischer Hinsicht, Kusterdingen, S. 174.

verbundenen künftigen Erkrankung und die jeweils ausschlaggebende Penetranz bereiten hier Schwierigkeiten.

1.2 Zusatzbefunde und ihre Rückmeldung an den Patienten⁵

1.2.1 Zufallsbefunde

Sowohl intendierten als auch nicht-intendierten Befunden wird ein medizinischer Wert beigemessen. Im Normalfall stellen *Zufallsbefunde* die Befunde dar, nach denen unter der diagnostischen oder wissenschaftlichen Fragestellung nicht gesucht worden ist *und* mit denen man im Allgemeinen nicht rechnen kann.⁶ Zufallsbefunde zeichnen sich also durch zwei notwendige Bestimmungen aus:

1. Sie sind – bei gegebener Fragestellung – *nicht-intendiert* (“unintended”).
2. Man kann – im Allgemeinen – mit ihnen *nicht rechnen* (“unexpected”).

In der englischsprachigen Literatur werden Zufallsbefunde mit verschiedenen Worten belegt. Diese uneinheitliche Wortwahl ist nicht nur in der Fachliteratur verbreitet, sondern setzt sich auch in Rechtstexten fort.⁷ Die dabei verwendeten Ausdrücke tangieren zumindest

⁵ Diese Darstellung basiert auf folgender Publikation: Molnár-Gábor et al. (2014): Das Ende der Zufallsbefunde in der genetischen Diagnostik: Die Ganzgenomsequenzierung und die Erwartbarkeit zusätzlicher Befunde. In: ZfMER, 5, S. 81-104.

⁶ „Der Begriff ‚Zufallsbefund‘ (‘incidental finding’) bezeichnet einen unerwartet erhobenen Befund, für den zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und der nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurde.“ Deutscher Bundestag (2009): Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung. Technikfolgenabschätzung (TA) Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. BT-Drs. 16/12000, Berlin, S. 99.

⁷ “Most strikingly, there is a clear lack of uniformity in [...] the terminology employed [...]. Depending on the document analyzed, incidental

die zweite Bestimmung des Zufallsbefundes, die Nicht-Erwartbarkeit. Es handelt sich insofern um eine hinlängliche Definition von „Zufallsbefund“, als etwas, das nicht erwartet wird, auch als nicht-intendiert gelten muss – während dies umgekehrt nicht der Fall ist: Etwas, das nicht-intendiert ist, muss nicht unbedingt unerwartet sein. Allerdings bleibt dieser „Überraschungseffekt“ bei einer WGS aus: Zusätzliche, nicht intendierte Befunde werden zur Normalität.⁸

Zweifel an der Eignung des Begriffs des Zufallsbefundes wurden im Kontext der WGS bereits laut. Doch mit wenigen Ausnahmen knüpfen sie *nicht an die Erwartbarkeit* von nicht-intendierten Befunden an.⁹ Vielmehr wird die Unterscheidung zwischen *Normalbefunden* (“pertinent findings”) und *Zufallsbefunden* (“incidental findings”) infrage gestellt, denn bei WGS zu Forschungszwecken ist diese Trennung häufig kaum noch brauchbar: Oftmals sind es die genetischen Varianten, die zum Gegenstand des Forschungsinteresses werden.¹⁰

findings are referred to as ‘unexpected findings’, ‘unanticipated results’ and are sometimes qualified as ‘material’ in nature.” Zawati et al. (2011): Incidental findings in genomic research: a review of international norms. In: GenEdit, 9, S. 6.

⁸ Das Problem von nicht-intendierten Befunden tritt nicht ausschließlich durch die Technik der Genomsequenzierung in verschärfter Weise auf. So sind etwa auch Ganzkörper-MRT-Untersuchungen technisch disponiert, solche Funde zu erzeugen. Siehe: Schmücker (2012): Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde?, Münster.

⁹ Zu den Ausnahmen zählt dieser Beitrag: Lyon (2012): There is nothing ‘incidental’ about unrelated findings. In: Personalized Medicine, 9.

¹⁰ “For experimental approaches based on ES/WGS, the distinction between primary and IFs becomes arbitrary, since a major aim of using these approaches is to identify all variants in an exome/genome. Accordingly, genetic variants may be found that influence phenotypes that are incidental to those of the main study aims, but the variants themselves are not incidental to the experimental strategy.” Tabor et al. (2011): Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethical framework of human genetics research. In: Am J Med Genet A, 155A, S. 5, siehe auch Cho (2008): Understanding inci-

Es gehört zum analytischen Ansatz, alle möglichen genetischen Varianten zu betrachten.¹¹ Die Grenze zwischen intendierten Befunden und Zufallsbefunden wird aufgelöst. Doch das betrifft nur einen Teil der Anwendungsfälle der WGS. Wenn andere Einsatzmöglichkeiten thematisiert werden, scheint es – bei Blick in die Literatur – weiterhin opportun, zwischen Normalbefunden und Zufallsbefunden zu unterscheiden.¹² Der Ausdruck “incidental finding” wird weder für Befunde bei klinischen Studien noch in Forschungskontexten problematisiert, die lediglich eingegrenzte Bereiche des sequenzierten Genoms auswerten.¹³

dental findings in the context of genetics and genomics. In: *J Law Med Ethics*, 36, S. 281 f.

¹¹ “Studies using genomic microarrays or gene chips can analyze large segments of the genome or even the entire genome, thus theoretically making ‘all’ findings foreseeable and no longer incidental.” Knoppers und Dam (2011): *Return of results: towards a lexicon?*, a.a.O., S. 578. Die Autoren verweisen dabei auf folgenden Bericht des Sanger Institute: UK10K Project (2010): *Ethical Governance Framework*, Hinxton.

¹² Der Schwerpunkt der gegenwärtigen Debatten liegt auf “research results” und nicht auf nicht-intendierten Befunden in diagnostischen Settings, wie etwa die Beiträge zu einem Symposium der McGill University zeigen. Siehe die Ausgabe Winter 2011 von “*Journal of Law, Medicine & Ethics*”, 574 ff. Literatur, die im strikt diagnostischen Setting das Wort „Zufallsbefund“ im Kontext der Ganzgenomsequenzierung als unpassend erachtet, konnte nicht ausfindig gemacht werden.

¹³ Knoppers und Dam (2011): *Return of results: towards a lexicon?*, a.a.O., S. 578. Auch die Autoren der PHG-Studie, die ebenfalls zwei Anwendungsszenarien der Ganzgenomsequenzierung unterscheiden, sprechen weiterhin von “incidental findings”. PHG Foundation (2011): *Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK*, a.a.O., S. 94 f. Es wird unterschieden zwischen einem klinischen Szenario, das basierend auf medizinischem Wissen die mögliche Menge an Zufallsbefunden stark begrenzt, und einem wissenschaftlichen Szenario, das – weil medizinisches Wissen noch nicht vorhanden ist – weniger gezielt nach Genmutationen sucht. Im letzten Szenario sind aufgrund des weniger spezifischen Erkenntnisinteresses auch der Raum und die Menge an möglichen Zufallsbefunden größer. In den Stellung-

1.2.2 Zusatzbefunde

Arzt und Forscher müssen bei einer Genomsequenzierung *regelmäßig damit rechnen*, dass in Bezug auf die wissenschaftliche oder diagnostische Fragestellung zusätzliche und nicht-intendierte Befunde vorliegen. Somit entfällt die zweite Bestimmung des Begriffs „Zufallsbefund“. Da derartige Befunde, die zwar nicht-intendiert, aber zu erwarten sind, kaum noch als „zufällig“ eingestuft werden können, stellt sich die Frage nach einem geeigneten Begriff.¹⁴

nahmen der Bioethik-Kommission des US-Präsidenten und des American College of Medical Genetics (ACMG) wird dieser Ausdruck ebenfalls verwendet. Siehe hierzu: Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012): *Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*, Washington D.C., Green et al. (2013): *ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*. In: *Genet Med*. Der jüngste Report der US-Bioethik-Kommission greift die eigene Definition aus 2012 wieder auf, wonach unter Zufallsbefunden dasjenige zu verstehen sei, was in der wissenschaftlichen und klinischen Anwendung von genomweiten Analysen vorher weder intendiert, noch zu erwarten gewesen sei. Gleichwohl differenziert die jüngste Studie zwei verschiedene Formen von Zufallsbefunden und führt die Kategorie der “secondary findings” ein. Während die Kategorie der Sekundär-Befunde durchaus sinnvoll ist (etwa bei Einsatz einer Positivliste, wie von ACMG 2013 empfohlen), scheint die Unterscheidung zwischen “anticipatable incidental findings” und “unanticipatable incidental findings” allein auf der sprachlichen Ebene verwirrend zu sein. Die erste Kategorie der Zufallsbefunde klingt nach einem Widerspruch in sich (“incidental” und “anticipatable” zugleich), die zweite Kategorie tautologisch. Mit der ersten Kategorie geht die Kommission in eine ähnliche Richtung wie wir, hätte aber besser einen anderen Ausdruck gewählt, der das Adjektiv “incidental” vermeidet. Das Festhalten am Ausdruck “incidental findings” bei gleichzeitig ausgeprägtem Problembewusstsein ist verwunderlich. Presidential Commission for the study of Bioethical Issues (2013): *Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*, Washington, D.C., S. 25 und 27 f.

¹⁴ Siehe auch: Gantner (2015): „Zufall“ ist das falsche Wort – Zusatzbefunde bei genomweiten Analysen und die normativen Konsequenzen, in:

Es ist daher geboten, das Adjektiv „incidental“ in *allen* Anwendungsbereichen der WGS zu vermeiden, um dieser Problemlage terminologisch gerecht zu werden. Sinnvoll ist es, von *Zusatzbefunden* bei denjenigen Anwendungen der WGS zu sprechen, wo nicht von vornherein eine Unterscheidung zwischen intendierten und nicht-intendierten Befunden gegenstandslos geworden ist. Zusatzbefunde können somit als diejenigen Befunde bezeichnet werden, die außerhalb der eigentlichen Fragestellung liegen, aber mit denen zu rechnen war.¹⁵

Langanke et al. (Hrsg.), Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen. Medizinische, juristische und ethische Perspektiven, Berlin/Heidelberg. Diese Einschätzung bleibt nicht unwidersprochen: Schuol et al. (2015): So rare we need to hunt for them: reframing the ethical debate on incidental findings. In: *Genome Med*, 7.

- ¹⁵ Siehe hierzu auch: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. Dort wird zwar der Begriff „Zusatzbefund“ verwendet, eine Auseinandersetzung mit ihm unterbleibt aber. Erste Hinweise auf den Begriff des Zusatzbefunds geben folgende Ausdrücke: “unintended results”, “unintended findings”; “additional”, “auxiliary” oder “supplementary findings”. Die englischsprachige Literatur bestätigt weitestgehend die Ausdrücke “unintended” und “unanticipated”, siehe: Tabor et al. (2011): Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethical framework of human genetics research, a.a.O.; Zawati et al. (2011): Incidental findings in genomic research: a review of international norms, a.a.O.; Wolf et al. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. In: *J Law Med Ethics*, 36. Diese erfassen nur die erste Bestimmung des Zusatzbefundes, in welcher er sich aber nicht von einem Zufallsbefund unterscheidet. Doch das *Spezifikum der Erwartbarkeit* derartiger Befunde bei der Totalsequenzierung gelangt nicht zur Sprache. Dieser Eindruck wird bestätigt, wenn deutschsprachige Texte herangezogen werden. So folgt etwa der Deutsche Ethikrat in seiner Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik dem Terminus aus dem Gendiagnostikgesetz: Es ist von „Überschussinformationen“ die Rede. In der Stellungnahme werden sie definiert als diejenigen Informationen, „die über die von der konkreten

Diejenigen Befunde, die über die eigene Fragestellung hinausgehen, weisen folgende Bestimmungen auf:

1. Sie sind – bei gegebener Fragestellung – *nicht-intendiert* (“unintended”).
2. Man muss – im Normalfall – *mit ihnen rechnen* (“expected”).

Während es sich bei Nicht-Intendiertheit um eine subjektive Größe handelt (Person X verbindet mit der Diagnose ein Interesse an Y), ist die Erwartbarkeit eine objektive Größe: Aufgrund objektiver, naturwissenschaftlicher Erkenntnisse beim Einsatz dieser Technologie müssen alle Beteiligten – unabhängig vom jeweiligen Erkenntnisinteresse – damit rechnen, dass Zusatzbefunde auftreten werden. Somit bleiben *zwei Befund-Klassen*, die in den Patienteninformationen und Aufklärungsgesprächen erörtert werden sollen, damit ein Umgang mit ihnen im Sinne des Patienten stattfinden kann. Es sind *Normalbefunde* (“pertinent findings”) und *Zusatzbefunde* (“additional findings”). Dabei gilt es zu beachten, dass der konkrete, spezifische Zusatzbefund weiterhin zufällig bleibt, er also nicht erwartet werden kann, wohingegen man mit dem Umstand, weitere Befunde zu erhalten, rechnen muss.¹⁶

medizinischen Fragestellung umfasste genetische Untersuchung hinausgehen“ und zu „Nebenbefunden“ führen können, siehe: Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, a.a.O., S. 32 und 81. Weiterhin wird in folgender Publikationen am Ausdruck „Zufallsbefund“ festgehalten, auch wenn die Problematisierung von nicht-intendierten Befunden bei genetischen Analysen umfangreich geleistet wurde: Rudnik-Schöneborn et al. (2014): Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. In: Ethik in der Medizin, 26.

¹⁶ Das könnte im Übrigen eine Erklärung dafür sein, warum z. B. in diesen beiden Publikationen auch weiterhin von “incidental findings” gesprochen wird: Knoppers und Dam (2011): Return of results: towards a lexicon?, a.a.O. und PHG Foundation (2011): Next steps in the sequence.

1.2.3 Normative Konsequenzen für den Umgang mit Zusatzbefunden

Das zu erwartende Auftreten von zusätzlichen Befunden durch WGS wirft ethisch-rechtliche Fragen auf, die eine Verschärfung von bereits bekannten Problemen in der modernen Medizin verursachen. Durch Zusatzbefunde, die aus einer Genomsequenzierung zu medizinischen Zwecken resultieren, entstehen neue Anforderungen an die Informationspflichten und an die Behandlungsverantwortung des Arztes.¹⁷ Diese Anforderungen bieten einen Schutz vor eigenmächtiger sowie informationell nicht hinreichend begleiteter Behandlung.¹⁸ Zugleich können aber aus dem Selbstbestimmungsrecht, das dem Patienten weitreichende Entscheidungsmöglichkeiten einräumt, Verantwortungszuschreibungen an ihn gerichtet werden, die seinen Umgang mit genetischen Zusatzbefunden betreffen.

1.3 Relevanz einer Neudefinition des Indikationsbegriffs

1.3.1 Die Genomsequenzierung als medizinischer „Informationseingriff“

Die durch DNA-Daten erzeugte Dichte der Informationen über einen Patienten oder Betroffenen ist keine feste, sondern eine variable Größe. Anders als bei den herkömmlichen – in den meisten Fällen physischen – medizinischen Eingriffen stellt eine genomweite Analyse keinen punktuellen, sondern einen andauernden Eingriff in die Rechte des Betroffenen dar. Bei einer WGS können auch nach dem Untersuchungszeitraum aus den gespeicherten genetischen Daten nach und nach immer mehr Informationen gewonnen werden. Damit ent-

The implications of whole genome sequencing for health in the UK, a.a.O.

¹⁷ Die Aufteilung in Informationspflichten und Behandlungsverantwortung folgt an dieser Stelle der Differenzierung von Damm in Bezug auf personalisierte Medizin, vgl. Damm (2011b): Personalisierte Medizin und Patientenrechte – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. In: *Medizinrecht*, 29, S. 10 ff.

¹⁸ *Ibid.*, S. 10.

steht ein Dauerrechtsverhältnis zwischen Arzt und Patient. Die Möglichkeit der sukzessiven Informationsbeschaffung macht es schwer, Umfang und Reichweite des medizinischen Eingriffs abschließend einschätzen zu können.¹⁹

1.3.2 Der neue Indikationsbegriff für die prädiktive genetische Diagnostik im Vergleich zum herkömmlichen Begriff

Zunächst lassen sich das Modell des herkömmlichen medizinischen Eingriffs und das für die prädiktive genetische Diagnostik tabellarisch wie folgt darstellen. Die Modelle dienen der Veranschaulichung unterschiedlicher patientengerechter Lösungswege und sind in der Praxis nicht immer eindeutig voneinander zu trennen.

1. Standardmodell der Medizin²⁰	2. Prädiktive genetische Diagnostik am Modell der genetischen Beratung²⁴
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese ▪ Indikation²¹ – IC – Untersuchung und Befunderhebung ▪ Diagnose – Beratung ▪ Indikation – IC – Behandlung (optional) ▪ Prognose – Prävention (optional)²² <p>Erläuterung: <i>Patient</i> ist bereits erkrankt. Zur Diagnose und Behandlung (und Prognose²³) werden der Indikation entsprechende diagnostische und womöglich therapeutische sowie präventive Maßnahmen ergriffen. Letztere können die Rückkehr der Krankheit verhindern. (Verfahren <i>lege artis</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese ▪ Indikation – IC – Befunderhebung ▪ Mündliche Beratung und schriftliche Stellungnahme ▪ Weitere diagnostische oder präventive Maßnahmen der Behandlung, wenn Indikation und Einwilligung vorhanden (optional) <p>Erläuterung: Es handelt sich um eine <i>rat-suchende Person</i>, die durch prädiktive genetische Testung²⁵ Informationen über genetische Risikofaktoren erhalten möchte, die in der Zukunft zu Krankheiten führen können.²⁶</p>

Tabelle 2: Modelle medizinischen Handelns im Vergleich

Quelle: Eigene Darstellung

¹⁹ Siehe Molnár-Gábor und Weiland (2014): Die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms als medizinischer Eingriff – Bewertung und Konsequenzen. In: Zeitschrift für medizinische Ethik, 60, S. 35 ff.

²⁰ Indizierter Eingriff, mit dem Einverständnis des aufgeklärten Patienten.

Beide Modelle gehen davon aus, dass eine *medizinische Indikation* für die Einleitung diagnostischer, therapeutischer oder präven-

ten, den Regeln des Faches entsprechend: Dies sind die drei Voraussetzungen, denen das ärztliche Handeln genügen muss. Laufs et al. (2015): *Arztrecht*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage, München, Kapitel I, Rn. 29.

- ²¹ Indikation gilt als „Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Krankheitsfall, der seine Anwendung hinreichend rechtfertigt.“ Wedi et al. (Hrsg.) (2014): *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. 266., aktualisierte Auflage, Berlin [u. a.], Stichwort „Indikation“. Indikation ist nicht mit Diagnose zu verwechseln: „Indikation findet ihre Ausgangsbegründung in dem vom ärztlichen Sachverstand vorzuhaltenden medizinischen Wissen über kausale Wirkzusammenhänge“ Damm (2011a): *Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information*, in: Viehöver und Wehling (Hrsg.), *Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?*, Bielefeld, *ibid.*, S. 272. Siehe auch: Laufs et al. (2015): *Arztrecht*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage, a.a.O., Kapitel I, Rn. 29, Fn. 114.
- ²² Janda (2010): *Medizinrecht*, Konstanz, S. 128.
- ²³ „Unter Prognose versteht man eine Aussage über den weiteren Verlauf einer vergangenen oder gegenwärtig bestehenden Erkrankung.“ Nationaler Ethikrat (2005): *Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen*, a.a.O., S. 13. „Die prädiktive genetische Diagnostik erlaubt die Vorhersage des späteren Auftretens oder der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit.“ BÄK (2003): *Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik*, a.a.O., A1299.
- ²⁴ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): *S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung*, a.a.O., S. 281–323.
- ²⁵ „Prädiktion [ist] eine Aussage über das Risiko für eine Krankheit, die bisher noch nicht ausgebrochen ist.“ Nationaler Ethikrat (2005): *Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen*, a.a.O., S. 13.
- ²⁶ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): *Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention*, a.a.O., S. 27.

tiver Maßnahmen vorliegt. Während aber die Indikation im klassischen Sinne insofern als „objektiv“ verstanden wird, als sie immer auf medizinischem Wissen über die Erkrankung des Patienten rekurriert, ist der Indikationsbegriff in der prädiktiven genetischen Diagnostik „weicher“. Zwar kann eine Familienanamnese hier ebenfalls als klassische Indikation dienen,²⁷ oft sind aber „alleine“ Besorgnisse des Betroffenen Auslöser der prädiktiven genetischen Untersuchung.²⁸ Der weichere Indikationsbegriff erlaubt eine gesundheitsbezogene, allerdings nicht im herkömmlichen Sinne „indikative“ Anwendung der genetischen Diagnostik. Das Verständnis von Indikation wird unscharf.²⁹ Hierbei kommt der Anamnese eine wichtige Rolle zu. Zwar gehen in die Befunderhebung bei einer Standard-Diagnose auch Resultate aus der Anamnese ein, aber letztere umfasst im ursprünglichen Sinne (griech.: Erinnerung) die (somatische und psychische) Lebensgeschichte des Patienten gemäß seiner persönlichen Erfahrung, die bei stärkerer Berücksichtigung von Besorgnissen

²⁷ Nationaler Ethikrat (2005): Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen, a.a.O., S. 11 f.

²⁸ Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, a.a.O., S. 5, 2.1.

²⁹ Eine derartige Debatte um die Indikationsproblematik bei prädiktiven genetischen Tests wurde vielfach geführt, sie reicht bis in die 90er Jahre zurück. Siehe z. B. den Überblicksartikel von Lanzerath (1998): Prädiktive genetische Tests im Spannungsfeld von ärztlicher Indikation und informationeller Selbstbestimmung, a.a.O., S. 193 ff. Dieser Beitrag dokumentiert die Bedenken gegen die klassische medizinische Teleologie, die Indikation bei prädiktiven Gentest weiterhin nahtlos an “Health purposes” zu binden. Allerdings unterstreicht die Leopoldina-Stellungnahme noch einmal diesen Bezug auf Gesundheit: „Das Ziel einer prädiktiven genetischen Diagnose und einer darauf aufbauenden individualisierten Medizin (Engl.: “personalized medicine”) besteht darin, Menschen zu helfen, gesund zu bleiben, die Gesundheit zurückzuerlangen oder wenigstens die Krankheitsfolgen zu mildern.“ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, a.a.O., S. 5.

des Patienten in der prädiktiven genetischen Diagnostik an Bedeutung gewinnen können.³⁰ In dem Maße, in dem die Orientierungskraft der Indikation als objektiver fachwissenschaftlicher Steuerungsmaßstab medizinischer Handlung relativiert wird, kommt es zu einer Aufwertung des Patientenwillens im Prozess der Entscheidungsfindung. Ein Bedeutungszuwachs der informationellen Dimension im Rahmen des Arzt-Patienten-Verhältnisses ist zu beobachten, der die Wechselbezüglichkeit von Indikation und Information in den Mittelpunkt stellt.³¹ Somit wird der Informed Consent nicht nur Voraussetzung der Indikation, sondern gewissermaßen die Indikation selbst.³²

Wie bereits angemerkt, sind beide Modelle nicht immer scharf voneinander zu trennen. Dies gilt besonders dann, wenn zu diagnostischen Zwecken im Standardmodell genetische Tests (Keimbahn) vorgenommen werden. Sollte sich hierbei der Verdacht erhärten, dass die Erkrankung mit einer Veranlagung im Erbgut zusammenhängt, so ließen sich Rückschlüsse auf biologisch Verwandte des Betroffenen ziehen: Vorstellbar ist der Wunsch des Patienten zu erfahren, ob die eigenen Kinder ebenfalls von der Erkrankung betroffen sein könnten. Eine auf Basis eines genetischen Tests veranlasste „Fa-

³⁰ Herrlinger (1971): Anamnese, in: Ritter (Hrsg.), Historisches Wörterbuch der Philosophie, Bd. 1, Darmstadt, S. 262.

³¹ Damm (2011a): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information, a.a.O., S. 274.

³² Vgl. die Bundesärztekammer (BÄK), die als einzige Voraussetzung für eine prädiktive genetische Diagnostik die Entscheidung des Patienten nennt, eine solche Diagnostik nach angemessener Aufklärung und Beratung für sich als angemessen zu erachten. BÄK (2003): Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik, a.a.O., S. 281. Vgl. hierzu Damm: „Es wird, wenn man den Richtlinienext beim Wort nimmt, die Entscheidung des Patienten nicht nur als *eine* Voraussetzung der Diagnostik begriffen, sondern mit der Indikation gleichgesetzt.“ Damm (2011a): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information, a.a.O., S. 289.

milien-Diagnostik“ wäre als prädiktive Maßnahme einzuschätzen, die direkt mit der Diagnostik im Standardmodell zusammenhängt.

1.3.3 Von der Indikation zur Information

Mit WGS geht eine Umstellung von einer indikationsgetriebenen zu einer datengesteuerten Medizin einher. Dabei wird zwar nicht die Indikationsstellung entbehrlich, aber der Indikationsbegriff „weicher“. Wird WGS zu medizinischen Zwecken eingesetzt (und nicht wie bei DTC-Tests zur Befriedigung von Neugierde), so muss zwischen genetischen *Daten* und *Befunden* unterschieden werden: Nicht jeder genetischen Auffälligkeit, die eine Veränderung oder Mutation repräsentiert, kommt ein gesundheitsrelevanter Wert zu.³³

Wenn die „personalisierte Medizin“ vor allem als eine Medizin aufgefasst wird, die das persönliche Verständnis des Patienten über die Risikofaktoren in den Mittelpunkt stellt und daher die Mitteilung von Ergebnissen je nach persönlicher Entscheidung des Patienten als Ziel setzt, wird die Einleitung von Therapie und Behandlung vom Wissenwollen des Patienten – als Vorstufe jedes medizinischen Eingriffs – abhängig gemacht.

³³ An der Auseinandersetzung zwischen 23andMe und der FDA wird dies deutlich: Die FDA bestritt 2013, dass das Unternehmen den ausgewerteten genetischen Daten einen gesundheitsrelevanten Wert zusprechen kann und darf. FDA (2013): 23andMe, Inc. 11/22/13. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm>. Die Warnung wurde allerdings ein Jahr später zurückgezogen: FDA (2014): FDA, 23andMe, Inc. – Close Out Letter 3/25/14. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm391016.htm>, aufgerufen am 29.02.2016. 23andMe bietet wieder genetische Tests an, aber in einem geringeren Umfang und mit FDA-Zulassung: Pollack (2015): 23andMe Will Resume Giving Users Health Data. In: The New York Times, 21. Oktober. Siehe auch die Klage: Lisa Casey v. 23andMe, Inc., (No. 13CV2847) (S. D. Cal. Nov. 27, 2013).

1.3.4 Auswirkungen auf die Vergütung bei einer Neudefinition der Begriffsinhalte

1.3.4.1 Der Begriff der Indikation

Durch das neue Indikationsmodell kann es zu einer Erweiterung des ärztlichen Behandlungsauftrags kommen. Der ratsuchende Patient kann, sofern er dies nicht in seiner Einwilligungserklärung ausschließt, neben krankheitsspezifischen Befunden, die aufgrund der ursprünglichen Indikation erhoben wurden, ebenfalls Prognosen zu anderen Erkrankungsdispositionen erhalten.

Wenn Zusatzbefunde einen neuen Indikationscharakter für weitere medizinische Maßnahmen besitzen, der durch die Generierung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten bedingt wird, kann dies eine Ausweitung der Leistungsmenge durch eine vermehrte Inanspruchnahme der Versicherten zur Folge haben. Werden bei einem Patienten beispielsweise 100 Krankheitsdispositionen unterschiedlicher Penetranz festgestellt, können darunter etliche Auffälligkeiten sein, die weitere Untersuchungen zur validierten Diagnose und Behandlung begründen. Um massive Kostensteigerungen zulasten der Kostenträger zu vermeiden, ist die Vergütung solcher Behandlungsoptionen zwingend an eine konkrete Diagnosestellung zu binden. Im nachfolgenden Abschnitt wird deshalb die Relevanz einer Neudefinition des Diagnosebegriffs thematisiert.

1.3.4.2 Der Begriff der Diagnose

Eine Schwierigkeit bei der Vergütung von therapeutischen und präventiven Maßnahmen ist im Begriff der Diagnose zu sehen. Im Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) sind die grundsätzlichen Regelungen des gesetzlichen Krankenversicherungssystems definiert, darunter die Inanspruchnahme von Leistungen und auch deren Umfang zulasten der Solidargemeinschaft. Im SGB V werden unterschiedliche Begriffe im Zusammenhang mit dem Wort „Diagnose“ verwendet. Die nachfolgende Auflistung verdeutlicht die Begriffsvielfalt von „Diagnose“ im SGB V:

- Behandlungsdiagnose
- Aufnahmediagnose
- Einweisungsdiagnose
- Entlassungsdiagnose
- Verlegungsdiagnose
- Hauptdiagnose
- Nebendiagnose

Die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte und Einrichtungen sind dazu verpflichtet, Diagnosen nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten nach den Vorgaben des Deutschen Institutes für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu verschlüsseln.³⁴

Um die Diagnosesicherheit zu gewährleisten, existieren verschiedene Kennzeichen, die dem ICD-Code (International Classification of Diseases), der amtlich anerkannten Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung,³⁵ angehängt werden.³⁶

Die Angabe eines Zusatzkennzeichens ist in der ambulanten Versorgung ein obligatorisches Kriterium zur Bereitstellung der Diagnosesicherheit, in der stationären Versorgung hingegen unterliegen Zusatzkennzeichen einem Verwendungsverbot.³⁷

³⁴ Vgl. § 295 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

³⁵ Vgl. (DIMDI) (2015a): ICD-10-GM. Anleitung zur Verschlüsselung. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassung/htmlgm2015/zusatz-03-anleitung-zur-verschluesselung.htm>, aufgerufen am 23.03.2016.

³⁶ Vgl. Sozialgesetzbuch V (SGBV)(2014): § 295 SGB V Abrechnung ärztlicher Leistungen. Im Internet unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/295.html>, aufgerufen am 18.03.2015.

³⁷ Vgl. (DIMDI) (2015a): ICD-10-GM. Anleitung zur Verschlüsselung. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassung/htmlgm2015/zusatz-03-anleitung-zur-verschluesselung.htm>, aufgerufen am 23.03.2016.

Art der Diagnose	Zusatz- kennzeichen	Erläuterung
Ausgeschlossene Diagnose	A	Das Vorliegen einer bestimmten Diagnose, für die es primär einen Verdacht gab, konnte ausge- schlossen werden.
Gesicherte Diagnose	G	Der Arzt konnte die Behandlungs- diagnose nach den gültigen medi- zinisch-wissenschaftlichen Grundsätzen sichern.
Verdachtsdiagnose	V	Die Behandlungsdiagnose konnte weder gesichert noch ausgeschlossen werden.
Symptomloser Zustand nach der betreffenden Diagnose	Z	Die betreffende Diagnose besteht nicht mehr und es erfolgt auch keine krankheitsspezifische Diagnostik und/oder Therapie mehr. Der Zu- stand nach dieser Diagnose hat eine Leistungserbringung verursacht, die zu einer Kodierung führt.

Tabelle 3: Kennzeichen der ICD-Kodes

Quelle: Eigene Darstellung

Die Inhalte der erläuterten Definitionen des SGB V und der ICD-Klassifizierung beziehen sich sowohl in der medizinischen Versorgungspraxis als auch in den einschlägigen gesetzlichen Grundlagen und Richtlinien³⁸ auf Diagnosen, die entweder definitiv und gesichert oder ausgeschlossen sind oder vermutlich (sog. Verdachtsdiagnose) vorliegen. Eine vermutete Diagnose kann als bedingendes oder notwendiges Kriterium für weitere diagnostische Abklärungen gesehen werden. Allen Diagnosebegriffen ist gemein, dass sie als deterministische Diagnosen verstanden werden, demnach der Aspekt der Probabilistik innerhalb der Diagnosefindung bisher nicht zum Tragen

³⁸ Beispielweise in den Kodierrichtlinien des InEK. Im Internet unter: <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/5063>, aufgerufen am 30.06.2015.

kommt. „Diagnosen“, die als Ergebnisse im Rahmen der WGS generiert werden können, lassen sich nicht in die aufgezeigten Diagnoseklassifikationen einsortieren. Eine Erweiterung des Diagnose-Definitionsschemas scheint deshalb unabdingbar. Es sollte ein Begriff definiert werden, der das zukünftige, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit behaftete Eintreten einer Diagnose zum Inhalt hat. Der Begriff der „Prädiktionsdiagnose“ würde sich hierfür anbieten. Darunter wäre eine Erkrankung zu verstehen, die im späteren Leben beim Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eintritt. Problematisch ist diese Diagnose aufgrund der Aussagekraft von Wahrscheinlichkeitswerten. Ein Wahrscheinlichkeitswert birgt die Gefahr einer zu geringen Aussagekraft für den einzelnen Patienten und bedingt in diesem Fall keine Notwendigkeit für eine Diagnosefindung. Wird auf der einen Seite ab einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von beispielsweise 50 % von einer Prädiktionsdiagnose gesprochen, dann würde bei einem hohen Anteil der Bevölkerung Bluthochdruck diagnostiziert werden. Auf der anderen Seite weist auch die Aussage einer Prädiktionsdiagnose durch z. B. ein zehnfach erhöhtes Risiko (bezogen auf den Bevölkerungsdurchschnitt) eine sehr geringe Aussagekraft auf. Kann hier von der Notwendigkeit einer Diagnosefindung gesprochen werden?

Soll es dem Arzt überlassen werden, nach einer Prädiktionsdiagnose weitere Schritte einzuleiten oder liegt dies (auch) im Ermessensspielraum des Patienten? Wäre es sinnvoll, eindeutige Grenzen einer Prädiktionsdiagnose festzulegen? Aus Perspektive der Krankenversicherungen ist eine Grenzziehung eindeutig zu befürworten, da hiermit die Möglichkeit der Objektivierung und Einheitlichkeit geschaffen werden kann. Es sollte festgelegt werden, ab welchen Wahrscheinlichkeitswerten eine Einordnung der Befunde in eine Diagnosestellung gerechtfertigt ist. Es könnten ebenfalls erkrankungsspezifische Schwellenwerte implementiert werden, ab welchem die Befunde als Diagnose klassifiziert werden. Dabei könnten Wahrscheinlichkeitsschwellen definiert werden, bei denen in der Vergangenheit ein signifikanter Zusammenhang zu einer bestimmten Erkrankung festgestellt wurde. Zudem bleibt zu überlegen, ob bei der Definition solcher Schwellenwerte auch die Schwere der potentiellen

Erkrankung, ähnlich wie bei der Rückmeldung von Befunden, Berücksichtigung finden sollte.³⁹

1.3.5 Ökonomische Konsequenzen einer Neudefinition des Indikationsbegriffs: Prädiktive Diagnostik und mögliche Einflüsse auf die Inanspruchnahme von Leistungen

Eine Erweiterung des Indikationsbegriffs hätte einen weitreichenden Einfluss auf das System der gesetzlichen Krankenversicherung. Sowohl die Indikations- als auch Diagnosestellung tragen dazu bei, eine medizinische Behandlung in Form von diagnostischen, therapeutischen und präventiven Maßnahmen zu begründen. Nach der klassischen Begriffsdefinition ist die Abrechenbarkeit von indikationsspezifischen Leistungen von verobjektivierten Kriterien, darunter von der medizinischen Notwendigkeit, abhängig.

Durch eine neue Begriffsdefinition können eingeschränkt verobjektivierbare, sogenannte „weiche“ Indikationskriterien, wie die Erkrankungsangst eines Patienten, eine diagnostische Untersuchung bedingen und somit den Zugang zu WGS vereinfachen. Als mögliche Folge der „*prädiktionsbezogenen Indikation*“ könnten mehr Leistungen nachgefragt werden, die somit einen erheblichen Ausgabenanstieg bedingen würden. Im mittelfristigen oder langfristigen Zeithorizont würden Leistungserweiterungen zu Beitragssatzsteigerungen führen und müssten durch das gesamte Versichertenkollektiv getragen werden. Eine Eingrenzung der Indikationsbereiche für die Durchführung von WGS ist deshalb eine bedeutsame Forderung aus Sicht des Solidarsystems und der Kostenträger. Die Gefahr, aus einem gesunden und interessierten Ratsuchenden einen potentiellen Kranken zu machen, der aus Erkrankungsangst Leistungen zulasten der Solidargemeinschaft in Anspruch nimmt, kann für das Krankenversicherungssystem erhebliche Konsequenzen haben. Häufig fehlt es nicht nur an Behandlungsoptionen für potenziell zukünftig auftretende Erkrankungen, sondern auch an Nutzevaluationen der möglichen therapeutischen Maßnahmen für spezifische Erkrankungsdispositionen.

³⁹ Siehe Kapitel „III.2.1 Zum Umgang mit Zusatzbefunden“.

1.4 Aufklärungs-, Einwilligungs- und Beratungsprozess des Patienten

1.4.1 Umgang mit Zusatzbefunden *lege artis*

Eine selbstbestimmte Mitwirkung des Patienten ist nur dann möglich, wenn er über seine medizinische Situation aufgeklärt worden ist; ein unaufgeklärter Patient kann in der Regel nicht mehr sein als ein passives Objekt ärztlicher Fürsorge. Die *Aufklärung* durch den Arzt soll den einwilligungsfähigen Patienten in die Lage versetzen, tatsächlich eine eigene Entscheidung zu treffen, die stets dem spezifischen Willen dieser Person mit individueller Lebensgeschichte, eigenen Befindlichkeiten und Überzeugungen entspringt. Zur Wahrung der Selbstbestimmung ist eine adäquate Aufklärung des Patienten vor der WGS unentbehrlich. In diesem Aufklärungsprozess muss vor allem das Problem der Zusatzbefunde thematisiert werden.

Um die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs ermessen zu können, stellt die wirksame Einwilligung eine elementare Voraussetzung dar. Der Arzt hat den Kranken und den Ratsuchenden an den oft schwer zu vermittelnden medizinischen Entscheidungsprozessen zu beteiligen.⁴⁰ Zwar ist eine exakte medizinische Beschreibung der in Betracht kommenden Risiken nicht erforderlich,⁴¹ jedoch muss dem Patienten eine allgemeine Vorstellung von dem Ausmaß der mit dem Eingriff verbundenen Gefahren vermittelt werden.⁴² Zum Gefahrenausmaß einer genomweiten Analyse sind durchaus die möglichen Zusatzbefunde zu zählen. Zudem hat der Arzt den Patienten auch über seltene Risiken aufzuklären, wenn deren Realisierung die Lebensführung des Patienten schwer belasten würde und die entsprechenden Risiken für den Laien überraschend sind.⁴³ Ein besseres Verständnis des Patienten wird dadurch unterstützt, indem ihm die

⁴⁰ Laufs et al. (2015): *Arztrecht*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage, a.a.O., S. 16, Rn. 27.

⁴¹ BGH vom 14.02.1989, VI ZR 65/88.

⁴² BGH vom 12.03.1991, VI ZR 232/90.

⁴³ OLG Oldenburg vom 25.06. 2008, 5 U 10/08; BGH vom 14.03.2006, VI ZR 279/04.

Möglichkeit eingeräumt wird, im mündlichen Aufklärungsgespräch Fragen über für ihn unklare oder nicht eindeutig erläuterte Sachverhalte zu stellen. Bereits bei der Eingangsuntersuchung sollte ausreichend Zeit für diese Aufklärung eingeplant werden. Ein Informationsblatt reicht nicht aus.⁴⁴

Bei einer WGS umfasst die Aufklärung über die bedeutsamen Umstände des Eingriffs eine Erläuterung der gesundheitlichen Tragweite der für die Lebensführung entscheidungsrelevanten Ergebnisse. Sie können auch aus zusätzlichen Befunden resultieren. Auch wenn es unter herkömmlichen Bedingungen bereits schwierig ist, den besorgten Kranken in seiner Selbstbestimmung zu bestärken, verschärft sich dieses Problem vor einer möglichen Durchführung einer WGS: Wie lässt sich eine derartige Aufklärung angesichts einer Vielzahl an zu erwartenden Zusatzbefunden in einem zeitlich angemessenen Rahmen umsetzen? Neben der Menge wird die Aufklärung durch die unterschiedliche Beschaffenheit und Aussagekraft der möglichen Zusatzbefunde herausgefordert. So lassen etliche Zusatzbefunde Aussagen über verschiedene Anlageträgerschaften zu.⁴⁵ Je nach Penetranz, Therapierbarkeit und klinischer Validität sind die Konsequenzen aus solchen prädiktiven Funden sehr unterschiedlich.⁴⁶

In dem Aufklärungsgespräch vor einer WGS darf auch die Sorge um eine „Verschlechterung des Gemütszustandes“ des Patienten nicht dazu führen, den Betroffenen über das zu erwartende Eintreten von

⁴⁴ BGH vom 14.03.2006, VI ZR 279/04, Rn. 18.

⁴⁵ Ca. 6.000 mendelsche Erkrankungen werden vermutet oder sind bereits bekannt. Jeder Mensch ist heterozygot für 50-100 davon.

⁴⁶ Zu solchen unterschiedlichen Befundkategorien siehe: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, a.a.O., S. 15 ff. und Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung, a.a.O., S. 2 f. Siehe auch Ashley et al. (2010): Clinical assessment incorporating a personal genome. In: *Lancet*, 375.

Zusatzbefunden nur unzureichend zu informieren.⁴⁷ Nur wenn er auch hiervon Kenntnis hat, kann er mit seiner Einwilligung in eine Behandlung verantwortlich umgehen. Der Arzt darf den Entschluss des Patienten nicht durch das Verschweigen wesentlicher Dinge beeinflussen. Auch soll er den Patienten nicht unverhältnismäßig in seiner Entscheidungsfindung lenken.

Der *Beratung auf Grundlage der erhobenen Befunde* kommt die Aufgabe zu, dem Ratsuchenden fundierte humangenetische Kenntnisse nutzbar zu machen, indem wahrheitsgetreu und verständlich die biologisch-medizinischen Fakten mit großem Respekt vor der Belastung für den fragenden Mitmenschen vermittelt werden.⁴⁸ Sie soll dabei helfen, eigenständige Entscheidungen zu erarbeiten und Verhaltensweisen zu wählen, die in Anbetracht einer Erkrankung oder eines Erkrankungsrisikos und der familiären Zielvorstellung angemessen erscheinen. Genetische Beratung soll in diesem Sinne eine Art Lebenshilfe sein. Die Patientenrechte und ärztlichen Pflichten können auch bei der Beratung über die Ergebnisse einer genomweiten Analyse zu spannungsreichen Konstellationen führen. Die Wahrnehmung des Rechts auf Nichtwissen kann mit der Fürsorgepflicht des Arztes in Konflikt geraten: Handelt der Arzt entgegen seiner Fürsorgepflicht, wenn er dem Patientenwillen Folge leistet und auch

⁴⁷ Bereits ähnlich für die Aufklärung über die Krebsdiagnose oder über die Konsequenzen einer Strahlentherapie bei Krebserkrankungen hat der Bundesgerichtshof entschieden: „Eine durch die Aufklärung bedingte Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder der Gemütslage der Patienten [ist] ein unvermeidbarer Nachteil, der angesichts des unverzichtbaren Selbstbestimmungsrechts des Einzelnen in Kauf genommen werden [muss] – selbst in Fällen maligner Befunde“ BGH vom 16.01.1959, VI ZR 179/57; BGH vom 25.4.1989, VI ZR 175/88, zusammen so zitiert in: Giesen (1995): *Arzthaftungsrecht – Die zivilrechtliche Haftung aus medizinischer Behandlung in der Bundesrepublik Deutschland, in Österreich und der Schweiz*, 4. Auflage, Tübingen, S. 275.

⁴⁸ Schröder-Kurth (1992): *Genetische Beratung*, in: Eser et al. (Hrsg.), *Lexikon Medizin, Ethik, Recht: Darf die Medizin, was sie kann? Information und Orientierung*, Freiburg im Breisgau, S. 367.

therapierbare Befunde aus einer Genomsequenzierung dem Patienten nicht mitteilt?⁴⁹ Angesichts der jüngsten Debatten in den USA, die sich an der Aufstellung von rückmeldungspflichtigen nicht-intendierten Befunden in der Stellungnahme des American College of Medical Genetics (ACMG) entfachten, wird ersichtlich, wie kontrovers die Fürsorgepflicht gegenüber dem aus der Patientenautonomie abgeleiteten Recht auf Nichtwissen diskutiert wird.⁵⁰

Gemäß dem deutschen GenDG ist die Beratung der betroffenen Person bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses obligatorisch. Insbesondere ist hierbei über die Bedeutung falsch positiver und falsch negativer

⁴⁹ „Salus aegroti suprema lex“ (Prinzip der Fürsorge und Hilfeleistung, wie bereits seit der Antike). Im Folgenden verwenden wir den Ausdruck „Fürsorgepflicht“, um diejenige Verpflichtung des Arztes zu bezeichnen, die aus seiner Rolle als Arzt folgt: Es handelt sich um die Pflicht, das Patientenwohl zu fördern (beneficence). Diese Pflicht lässt sich einerseits auf den bioethischen Prinzipien-Ansatz zurückführen, wie er prominent im „Georgetown-Mantra“ von Beauchamp und Childress in den 70er Jahren kodifiziert und bezogen auf genetische Analysen etwa von der Bioethik-Kommission des US-Präsidenten fortgeschrieben wurde. Beauchamp und Childress (2009): *Principles of Biomedical Ethics*, 6th Edition, New York, Oxford, S 197 ff. und Presidential Commission for the study of Bioethical Issues (2013): *Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*, a.a.O., S. 83 f. Andererseits begründet das zivilrechtliche Schuldverhältnis die Pflicht des Arztes, dem Patientenwohl zu dienen und ihn vor Schaden zu schützen. Vgl. Molnár-Gábor und Weiland (2014): *Die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms als medizinischer Eingriff – Bewertung und Konsequenzen*, a.a.O., S. 139 ff.

⁵⁰ Green et al. (2013): *ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*, a.a.O.; Wolf et al. (2013): *Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics*. In: *Science*, 340; McGuire et al. (2013): *Point-counterpoint. Ethics and genomic incidental findings*. In: *Science*, 340. Siehe unten die ausführliche Analyse der Stellungnahme im Kontext der Implementierung von Positivlisten, S. 180.

Resultate und über die Auswirkung der Kenntnis der genetischen Ergebnisse zu beraten.⁵¹ Die Erläuterung der Ergebnisse umfasst das Krankheitsrisiko und das Manifestationsalter, fernerhin die Risiken und Chancen der aktuell zur Verfügung stehenden präventiven Maßnahmen und therapeutischen Konsequenzen.⁵² Zwar ist vor der prädiktiven Untersuchung auf die Möglichkeit überraschender Ergebnisse, d. h. auf die Feststellung unerwarteter genetischer Eigenschaften hinzuweisen, die nicht vom Untersuchungszweck umfasst sind,⁵³ spezifische Regelungen zum Umgang mit solchen Ergebnissen in der Beratung nach der Untersuchung wurden im Gesetz aber nicht verabschiedet.

Wenn der Betroffene entschieden hat, dass das Ergebnis der Untersuchung zu vernichten ist, weil er keine Kenntnis hierüber haben möchte oder weil er seine Einwilligung widerrufen hat, kommt eine Beratung selbstverständlich nicht in Frage (§ 11 Abs. 4 GenDG). Die Person kann aber, ohne die Vernichtung der Ergebnisse zu verlangen oder seine Einwilligung zu widerrufen, nach vorheriger schriftlicher Information über die Beratungsinhalte auf die genetische Beratung selbst schriftlich verzichten (§ 10 Abs. 2 GenDG).

1.4.2 Aussagekraft prädiktiver Funde

1.4.2.1 Probabilität und Penetranz

Genetisches Wissen mit prädiktiver Aussagekraft fußt auf probabilistischen Erkenntnissen über den Eintritt einer Erkrankung in der Zukunft. Genetisches Wissen ist *Wahrscheinlichkeitswissen*. Die genetischen Daten, die eine Prädiktion ermöglichen, sind mit der Manifestation von Krankheiten in einer statistischen Relation assoziiert;

⁵¹ GEKO (2014): Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In: Bundesgesundheitsblatt, 54, VI. 2.1, S. 6.

⁵² Ibid., VI. 2.2., S. 7.

⁵³ BT-Drs. 16/3233, S. 33 f.

von wenigen Ausnahmen abgesehen, sind Mutationsträger nicht von einer 100-prozentigen Erkrankungswahrscheinlichkeit (*Penetranz*) betroffen.⁵⁴ Bei Vorliegen solcher Mutationen ist der Eintritt einer entsprechenden Erkrankung nicht mehr bloß möglich, sondern er wird wahrscheinlich: Anhand von Wahrscheinlichkeiten werden Aussagen über künftige Erkrankungen getroffen. Wahrscheinlichkeitsaussagen sind Rechenprodukte, die einerseits auf Erkenntnissen über eine große, von einer Erkrankung betroffene Kohorte und andererseits auf Erkrankungsrisiken in der Normalbevölkerung fußen. Diese probabilistischen Aussagen sind insofern variabel, als sie einer Neubewertung unterzogen werden können, sofern neue Studien dazu Anlass geben.

1.4.2.2 Risikobewertungen aufgrund genetischer Befunde

Die Aussagekraft prädiktiver Befunde hängt neben der Penetranz des jeweiligen genetischen Risikofaktors von der altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeit sowie der Sensitivität (prozentualer Anteil der erkannten Merkmalsträger) und Spezifität (prozentualer Anteil der nicht erkannten Nicht-Merkmalsträger) des Tests ab. Je höher die Werte der Penetranz, der Sensitivität und der Spezifität sind, desto aussagekräftiger ist das Testergebnis. Ferner ist der positiv und negativ prädiktive Wert eines Tests von Belang. Sofern es die Datenglage erlaubt und dies ein Testergebnis valider werden lässt, werden weitere relative Risikomaße („Odds Ratios“) – insbesondere bei der Ergebniserstellung von multifaktoriellen Erkrankungen – im Berechnungsmodell berücksichtigt.⁵⁵ Der so verstandene Begriff eines genetischen Risikos ist außerordentlich komplex. Risiko definiert sich nicht nur über die mit einer Mutation assoziierten eintritts- und altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten, sondern auch über

⁵⁴ Zu den Ausnahmen zählen etwa genetische Befunde von Chorea Huntington.

⁵⁵ Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, a.a.O., S. 27 ff.

eine Vielzahl weiterer, das Testverfahren betreffende Parameter sowie zusätzlicher Informationen über den Betroffenen.

1.4.2.3 Interpretationsstufen: Von genetischen Auffälligkeiten zu Risiko-Befunden im Rahmen genomweiter Analysen

Bei der Auswertung der gewonnenen Daten aus einer genomweiten Analyse sind verschiedene Interpretationsstufen zu berücksichtigen. Neben der Sequenzierungs-Methode kommt dabei der bioinformatischen Auswertung der Rohdaten eine zentrale Bedeutung zu.⁵⁶ Diese Ergebnisse werden von molekularbiologischen Experten ausgewertet, von einem Diagnostiklabor validiert und vom behandelnden Arzt bewertet.

Prädiktive genetische Befunde implizieren Aussagen über genetische Risikofaktoren.⁵⁷ Diese Befunde sind von genetischen Informationen zu unterscheiden, deren Aussagekraft nicht ausreicht, um sie als Befund einer medizinischen Beratung einzustufen. Von genetischen Risiken sind terminologisch genetische Unsicherheiten zu unterscheiden: Zwar wird eine Mutation oder Veränderung in der bioinformatisch untersuchten Gensequenz festgestellt, aber ihre Bedeutung für mögliche Erkrankungen ist (noch) nicht abschätzbar. Bei dieser Unterscheidung zwischen Risikobefund und in ihrer Bedeutung un-

⁵⁶ Weißmann und Gilissen (2014): NGS Datenanalyse und Qualitätskontrolle. In: *medizinische Genetik*, 26.

⁵⁷ Der Ethikrat insistiert darauf, dass eine Risikoabschätzung, die sich allein auf Grundlage einer genetischen Mutation ergibt, nicht als Diagnose bezeichnen lassen kann: „Bei prädiktivem Einsatz von Tests geht es um Voraussagen aufgrund von Merkmalen, die auf die mögliche spätere Ausprägung einer Krankheit hindeuten können. Hier gibt es meist keine hundertprozentige Gewissheit über eine spätere Krankheit, weil weitere (noch unbekannt) Merkmale hinzukommen müssen, oder weil nicht vorhersehbare Einflüsse bis zum Krankheitsbeginn auftreten und diesen beeinflussen oder gar verhindern. Auch wenn der Test den Genotyp korrekt anzeigen mag, ist eine individuelle Vorhersage auch aus diesem Grund nur als Risiko-Angabe möglich.“ Deutscher Ethikrat (2013a): *Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung*, a.a.O., S. 53.

gewissen Auffälligkeiten kann sich „Zukunft“ zweifach als problematisch erweisen. Einerseits können genetische Informationen es (sehr) wahrscheinlich werden lassen, von einer Erkrankung in der Zukunft betroffen zu sein oder als Risikoträger eingestuft zu werden, was zur Manifestation einer Erkrankung künftiger Nachkommen führen kann. Andererseits wird Zukunft relevant, wenn heute nur als Abweichungen vom Referenzgenom detektierte Auffälligkeiten (also gerade keine Befunde) aufgrund neuer naturwissenschaftlicher Erkenntnisse künftig mit einer medizinischen Bedeutung assoziiert werden (könnten).⁵⁸ Im ersten Fall lägen genetische Funde vor, die

⁵⁸ Als Referenzgenom wird eine Zusammenstellung aus Chromosomen, nicht-lokalisierbaren Sequenzen und alternierenden Orten (loci) bezeichnet, die das Genom eines Organismus nach dem jeweiligen Stand des Wissens repräsentiert. Hierbei kann es sich um die Darstellung eines individuellen Genoms handeln, das menschliche Referenzgenom hingegen ist eine Kombination aus mehreren individuellen Genomsequenzen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/model/>). Bereits bei der erstmaligen Entschlüsselung „des“ (haploiden) menschlichen Genoms wurden die sequenzierten Genome mehrerer Personen kombiniert. Schätzungen zufolge befinden sich in allen menschlichen Genomen insgesamt 15 Millionen Abweichungen vom Referenzgenom, was bei jedem einzelnen Menschen etwa 0,1 Prozent an variierenden Genbausteinen zum Referenzgenom bedeutet. Siehe: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. (2014b): Individualisierte Medizin. Voraussetzungen und Konsequenzen, a.a.O., S. 21. Aufgrund der Abweichungen beim Vergleich unterschiedlicher menschlicher Genome und des stetigen Erkenntnisgewinns wird das Referenzgenom in nahezu regelmäßigen Abständen aktualisiert. Dieser Prozess, bei dem auch Lücken und Fehler in der Sequenz beseitigt werden, ist bis heute noch nicht abgeschlossen. Dabei fließen in die je aktualisierte Zusammenstellung relevante Ergebnisse aus der Forschung an weiteren Genomen ein, sodass das menschliche Referenzgenom sich aus immer mehr individuellen Genomen zusammensetzt und zudem eine erhebliche Anzahl verschiedener Repräsentationen von Orten in der Genomsequenz aufweist, die zu komplex sind, um sie als einen einzigen Pfad darzustellen. Die aktuelle Version des humanen Referenzgenoms des „Genome Reference Consortium“ lautet „GRCh38.p6“ und wurde am 23.12.2015 veröffentlicht. Siehe:

insofern für die Zukunft des Betroffenen relevant sind, als sie möglicherweise zu einer Erkrankung führen oder die Lebensführung tangieren. Im zweiten Fall bleibt Zukunft in dieser Hinsicht unbestimmt: Ob derartige Abweichungen überhaupt jemals als möglicherweise die Gesundheit oder die Lebensführung beeinflussende Faktoren gelten werden, bleibt vorerst offen. Hierbei hängt es stark vom Willen des Patienten und den infrastrukturellen Rahmenbedingungen ab, ob Folgeuntersuchungen möglich sind und diese eventuell zu einer Neubewertung detektierter Auffälligkeiten führen werden. Die zeitliche Entgrenzung zwischen einer genomweiten Analyse und möglichen Resultaten kann Betroffene verunsichern.

Die Wahrnehmung von und der Umgang mit Risikoaussagen zu künftigen Erkrankungen sind *hochgradig individuell*. Das Verständnis der genetischen Befunde und die daraus zu erwägenden Entscheidungen hängen maßgeblich von der eigenen Lebensgeschichte ab.⁵⁹ Genetisches Wissen ist eingebettet in familiäre Bedeutungskontexte, hängt von der eigenen Sozialisation (Bildung) ab und wird vor dem Hintergrund weltanschaulicher Deutungsmuster sowie kultureller Prägungen interpretiert. Diesen Horizont gilt es in der Arzt-Patienten-Interaktion zu berücksichtigen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc/human/>, aufgerufen am 29.02.2016. Wird nun bei einer klinischen Analyse eines Patienten-Genoms ein Vergleich mit einem Referenzgenom vorgenommen, so werden dabei etliche Unterschiede zutage treten, die aber aufgrund der natürlichen Variation zumeist nicht relevant sein werden. Einige Abweichungen könnten vielleicht gesundheitsrelevant sein, können aber aufgrund der noch vorhandenen Fehler und Lücken im Referenzgenom (noch) nicht als solche identifiziert werden. Nur ein ganz geringer Teil dieser Diskrepanzen könnte mit einer Erkrankung assoziiert werden. Siehe auch: International Human Genome Sequencing Consortium (2004): Finishing the euchromatic sequence of the human genome. In: Nature, 431.

⁵⁹ Gigerenzer et al. (2008): Helping Doctors and Patients. Make Sense of Health Statistics. In: PSPI, 8.

1.4.2.4 Die Bedeutung prädiktiver Befunde für Dritte

Welche Informationen über genetische Befunde mit prädiktiver Aussagekraft könnten für Dritte von Relevanz sein und sollten ihnen unter Umständen zur Verfügung gestellt werden? Zu dieser Gruppe zählen Angehörige, Arbeitgeber und Versicherungsgesellschaften. Wenn für die jeweilige Gruppe relevante Befunde durch eine genomweite Analyse erhoben werden, so können damit Chancen, aber vor allem auch Risiken einhergehen, die im Aufklärungsgespräch zu berücksichtigen sind. Sie sind von zentraler Bedeutung für die Entscheidungsfindung des Patienten.

Im Aufklärungsgespräch sollte demnach deutlich werden, dass einige der möglichen Befunde auch für den *Kreis der genetisch Verwandten* von gesundheitlicher Bedeutung sein können. Gene gehören zwar zum engsten persönlichen Bereich des Menschen, sie sind aber nicht gänzlich individuell. Genomweite Analysen lassen Schlüsse auf genetische Mutationen bei Verwandten zu. Macht der Patient von seinem Recht auf Wissen Gebrauch, indem er über Zusatzbefunde unterrichtet werden will, so wird er auch über für Angehörige relevante Befunde informiert. Er muss in der Regel dann selbst entscheiden, wie er mit diesen Informationen umgeht. Wenn der betroffene Dritte nicht in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess eingebunden ist, dürfte vielen Patienten nicht klar sein, ob der davon Mitbetroffene derartige Befunde mitgeteilt bekommen möchte oder nicht. Der Arzt hat den Patienten auf diese mögliche Entscheidungssituation im Aufklärungs- und Einwilligungsprozess vorzubereiten. Macht der Patient in der Einwilligungserklärung hingegen Gebrauch von seinem Recht auf Nichtwissen, hat dies in der Regel auch die Nichtinformation der Angehörigen zur Folge, denn der Arzt ist ohne Einwilligung der Betroffenen nicht berechtigt, den Informationsanspruch gefährdeter Familienangehöriger, und damit die Fürsorgepflicht gegenüber Dritten, über seine Schweigepflicht zu stellen (§ 11 Abs. 3 GenDG).⁶⁰ Denkbar wären Fälle, in denen der Arzt auf-

⁶⁰ Für die gegenwärtige gesetzliche Lösung und seine Bewertung siehe Wollenschläger (2013): Der Drittbezug prädiktiver Gendiagnostik im Spannungsfeld der Grundrechte auf Wissen, Nichtwissen und Geheim-

grund von Zusatzbefunden über Informationen verfügt, die den Angehörigen therapeutisch zugutekommen könnten, ihnen aber aufgrund der Patienteneinwilligung nicht zuteilwerden.⁶¹ Darin liegt ein Problem, das in den bisherigen Aufklärungs- und Einwilligungsroutinen kaum zur Sprache gekommen ist, aber angesichts der Erwartbarkeit prädiktiver Befunde mit erheblicher Relevanz für Familienangehörige dringend angegangen werden muss. Diese Konstellationen verdeutlichen, dass Zusatzbefunde im Rahmen der WGS ein Spannungsfeld zwischen der Selbstbestimmung des Patienten, dem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen der Angehörigen sowie der Fürsorgepflicht des Arztes erzeugen.

Die Regelung, welche Informationen der Patient gegenüber seiner *Versicherungsgesellschaft*⁶² oder seinem *Arbeitgeber* offenzulegen hat, lässt Fragen in Bezug auf die Anwendung der WGS unbeantwortet.⁶³

1.4.3 Dimensionen „genetischer Verantwortung“

Die wachsende Bedeutung des Patientenwillens im Umgang mit möglichen Befunden aus genomweiten Analysen ist zugleich mit der Zuschreibung und Wahrnehmung von Verantwortung verbunden. Das betrifft in besonderem Maße die Humangenetik. Das Gebot der Nicht-Direktivität, also der humangenetische Beratungsgrundsatz, auf Empfehlungen zu verzichten, verschiebt die Entscheidung zwischen möglichen Alternativen und damit verbundenen Konsequenzen auf den Betroffenen.⁶⁴

haltung: Krankheitsveranlagungen im Familienverbund und das neue Gendiagnostikgesetz. In: Archiv des öffentlichen Rechts, 138, S. 175 ff.

⁶¹ Liao (2009): Is there a duty to share genetic information? In: J Med Ethics, 35.

⁶² Siehe hierzu auch Kapitel „II.2.7 Auswirkungen der Erstellung von Risikoprofilen auf die Versicherungsfähigkeit (Krankenversicherung und Lebensversicherung)“.

⁶³ Vgl. § 18 und § 20 GenDG.

⁶⁴ Samerski (2010): Die Entscheidungsfälle – Wie die genetische Aufklärung die Gesellschaft entmündigt, Darmstadt S. 40.

Demzufolge ist also weniger mit der Ausübung von Zwang auf die Betroffenen durch die behandelnden und beratenden Ärzte zu rechnen. Gleichwohl kann aufgrund prädiktiver Ergebnisse ein Druck entstehen, die Lebensführung nach präventiven Vorgaben anzupassen.⁶⁵ Angesichts präventiver Maßnahmen, die verstärkt mit prädiktiven genetischen Testergebnissen verknüpft werden, entsteht für die Betroffenen das Erfordernis, sich mit derartigen Angeboten auseinanderzusetzen. Das Leben als gesunder Kranker kann mit neuen Anforderungen an die eigene Lebensführung, Verantwortung gegenüber Familienangehörigen und Reproduktionsentscheidungen einhergehen. Diese neuen Anforderungen werden unter dem Begriff der *genetischen Verantwortung* diskutiert. Drei Arten der genetischen Verantwortung können unterschieden werden:⁶⁶

- Verantwortung für die Weitergabe oder Nichtweitergabe der eigenen genetischen Anlagen im Rahmen der Reproduktion (*Reproduktionsverantwortung*).
- Verantwortung für die Weitergabe oder Nichtweitergabe des Wissens um die eigenen Anlagen und um die eigenen Risikofaktoren an Verwandte (*Informationsverantwortung*).
- Verantwortung, mit den eigenen genetischen Risikofaktoren umzugehen und sich präventiv zu verhalten (*Eigenverantwortung*).

1.4.4 Conclusio: Risiko-Kommunikation und „genetische Verantwortung“ als Schlüsselprobleme der Arzt-Patienten-Interaktion bei genomweiten Analysen

Aus Zusatzbefunden mit prädiktiver Aussagekraft ergeben sich zwei Schlüsselprobleme in Hinblick auf die Arzt-Patienten-Interaktion: Die Kommunikation von Risiken und der Umgang mit „genetischer Verantwortung“.

⁶⁵ van den Daele (2007): Droht präventiver Zwang in Public Health Genetics? In: Schmidtke et al. (Hrsg.), Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung, Limburg.

⁶⁶ Kollek und Lemke (2008): Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen präventiver Gentests, a.a.O., S. 223 ff.

Prädiktive genetische Diagnostik beziffert primär Risiken und bewertet sie. Anhand wissenschaftlich-objektivierter Informationen über Mutationen wird eine Erkrankung in der Zukunft als wahrscheinlich angezeigt.⁶⁷ Aufgrund genetischer Informationen kann sich die Lebensführung des Betroffenen weitreichend verändern oder eingeschränkt werden. Die Selbsteinschätzung eines Menschen als potentiell Kranker kann zu Verunsicherung und psychischem Stress führen.⁶⁸ Wenig sinnvolle und belastende Präventionsstrategien sind besonders dann zu befürchten, wenn genetische Informationen von den Betroffenen in ihrer Aussagekraft missverstanden oder falsch bewertet werden.⁶⁹ Stigmatisierung oder Diskriminierung können ebenfalls die Folge sein. Andererseits könnten genau diese Informationen dazu beitragen, die selbst gesteckten Ziele, Interessen und familiären Belange besser zu verwirklichen, indem aufgrund der Einschätzung der genetischen Risiken die Lebensplanung selbstbestimmter und zielführender gestaltet werden kann.⁷⁰ Insbesondere

⁶⁷ „Wahrscheinlichkeit“ bedeutet relative Häufigkeit und bezieht sich streng genommen aufs Kollektiv, nicht auf den einzelnen Menschen. Für ihn gilt: er wird krank oder er wird nicht krank – ein Mehr oder Weniger gibt es dabei nicht.“ Böhme (2003): Leibsein als Aufgabe. Leibphilosophie in pragmatischer Hinsicht, a.a.O., S. 175. Insbesondere in der Schwangerschaftsberatung, in der Maßnahmen der prädiktiven Diagnostik zum Einsatz kommen, wurde anhand eines Fallbeispiels geschildert, zu welchen Entscheidungsproblemen solches Wahrscheinlichkeitswissen führt und wie die Betroffenen vom „hypothetischen Konjunktiv“ überfordert werden: Samerski (2009): Die Entscheidungsfälle. Über die „selbstbestimmte Entscheidung“ durch genetische Beratung, in: Hirschberg et al. (Hrsg.), Ethische Fragen genetischer Beratung. Klinische Erfahrung, Forschungsstudien und soziale Perspektiven, Frankfurt am Main, S. 176.

⁶⁸ Kenen (1996): The At-Risk Health Status and Technology: A Diagnostic Invitation and the ‘Gift’ of Knowing. In: Soc. Sci. Med., 42.

⁶⁹ Dies wurde jüngst am Fall von Angelina Jolie breit diskutiert: Borzekowski et al. (2014): The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public, a.a.O.

⁷⁰ Hildt (2007): Zur Relevanz einer weiten Autonomiekonzeption für die biomedizinische Ethik. In: ETHICA, 15.

statistische Aussagen zur Bezifferung von Erkrankungsrisiken können sowohl Ärzte als auch Betroffene vor erhebliche Verständnisschwierigkeiten stellen.⁷¹ Wie aber kann ein patientengemäßer Umgang mit Risikoinformationen stattfinden, wie lassen sich derartige Informationen über mögliche, künftige Erkrankungen kommunizieren?

Die Zuschreibung und die Wahrnehmung von „genetischer Verantwortung“ durch die Betroffenen verändern den Prozess der informierten Einwilligung. Inwiefern damit verbundene Entscheidungsoptionen auch in der Einwilligungserklärung abgebildet werden sollten, ist bisweilen ein kaum diskutiertes Thema. Verantwortungszuschreibungen sollten dann unterlassen werden, wenn durch sie das Recht auf Nichtwissen des Patienten nicht geachtet wird. Macht der Patient von seinem Recht auf Wissen Gebrauch, möchte also auch prädiktive Zusatzbefunde mitgeteilt bekommen, so sollte die Beratung durch Arzt und nicht-ärztliche genetische Berater sehr behutsam mit Verantwortungszuschreibungen umgehen, die einerseits der Patient an sich selbst und andererseits der Berater an den Patienten richtet. Das Gebot der Nicht-Direktivität wirkt sich auf die Befundberatung aus: Generalisierte „Wenn-Dann-Konstruktionen“ sind bei genetischen Risikobefunden angesichts ihrer notwendigerweise subjektiven Interpretation zumeist nicht zu rechtfertigen.

1.5 Informierte Einwilligung und der Umgang mit Zusatzbefunden bei Nichteinwilligungsfähigen

Der medizinische Umgang mit Nichteinwilligungsfähigen ist mit besonderen ethischen und juristischen Problemen verbunden, denn es ist ihnen nicht möglich, selbst über Eingriffe an ihrer eigenen Person zu entscheiden.⁷² In diesem Fall ist die Einwilligung eine unterstell-

⁷¹ Gigerenzer und Muir Gray (Hrsg.) (2011): *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Health Care 2020*, Cambridge (MA)/London.

⁷² Boos et al. (Hrsg.) (2010): *Forschung mit Minderjährigen. Medizinische, rechtliche und ethische Aspekte*, Freiburg; Eck (2005): *Die Zulässigkeit*

te: Der Erziehungsberechtigte oder ein rechtlicher Vertreter soll gemäß dem Wohl des Nichteinwilligungsfähigen entscheiden. Zudem ist die Gruppe der Nichteinwilligungsfähigen heterogen, wie sich an der Einwilligungsunfähigkeit von Kindern zeigt. Sie unterliegt einer „progrierenden Dynamik“⁷³ bis hin zur unbeschränkten Einwilligungsfähigkeit, was bei anderen Nichteinwilligungsfähigen (wie z. B. Menschen mit schweren geistigen Behinderungen) nicht der Fall ist.

Eine besondere Schwierigkeit für den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess vor genomweiten Analysen bei Nichteinwilligungsfähigen besteht im Umgang mit zusätzlichen Befunden. Das GenDG untersagt die genetische Untersuchung von Anlageträgerschaften, die erst zu einer Erkrankung im Erwachsenenalter führen und bei denen im Kindesalter keine präventiven oder therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden können. Sollte die Anwendung dieser Technologie für die Aufklärung bereits bestehender oder noch im Kindesalter ausbrechender Krankheiten notwendig sein, dürften keineswegs alle möglichen medizinisch relevanten Zusatzbefunde mitgeteilt werden. Wenn nämlich durch die Anwendung Auffälligkeiten bezüglich künftig auftretender Krankheiten ermittelt werden, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft erst im Erwachsenenalter auftreten und für die im Kindesalter noch keine Präventionsmaßnahmen greifen, können sie weder den Eltern noch dem Minderjährigen mitgeteilt werden. Hierzu zählen Tumordispositionen, wie zum Beispiel erblicher Brustkrebs. Die psychischen Risiken für das Kind durch prädiktive Gentestergebnisse und die Missach-

medizinischer Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen und ihre verfassungsrechtlichen Grenzen, Frankfurt am Main/Berlin/Bern/Wien; Wiesemann et al. (Hrsg.) (2003): *Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*, Frankfurt am Main/New York; Maio (2002): *Ethik der Forschung am Menschen*, Stuttgart-Bad Cannstatt, S. 120 ff.

⁷³ Maio (2002): *Ethik der Forschung am Menschen*, a.a.O., S. 170 ff.

tung des Rechts auf Nichtwissen können als gewichtige Gründe für die Nichtweitergabe der besagten Befunde gelten.⁷⁴

Es wurde vorgeschlagen, den Erziehungsberechtigten im Prozess der informierten Einwilligung nicht die Möglichkeit einzuräumen, medizinisch signifikante und klinisch behandelbare Befunde ihres Kindes nicht mitgeteilt zu bekommen.⁷⁵ Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) empfiehlt sogar, auch bei Kindern alle zusätzlichen Befunde (unter Berücksichtigung des Arztvorbehalts) mitzuteilen, die auf einer dem jeweiligen Stand des medizinischen Wissens anzupassenden Liste mit Genen und Kategorien genetischer Variationen (sog. Positivliste) verzeichnet sind. Diese Liste umfasst auch Befunde, die erst im Erwachsenenalter auftreten. Weder soll es durch diese Empfehlungen den Erziehungsberechtigten ermöglicht werden, zusätzliche Befunde aus der Genomanalyse ihres Kindes zu klinischen Zwecken nicht mitgeteilt zu bekommen, noch sollen diese Befunde auf im Kindesalter auftretende und behandelbare Krankheiten eingeschränkt werden.⁷⁶ Aus oben genannten Gründen (psychische Risiken für das Kind, Recht auf Nichtwissen, Regelungen im GenDG und Entscheidungsbefugnis der Vertretungsberechtigten) sind die Empfehlungen des ACMG für eine nicht angemessene Gewichtung der ärztlichen Sorgfaltspflicht zu erachten.

Eine weitere Schwierigkeit tritt durch die Weitergabe von Gewebe und Daten aus dem klinischen Kontext in die Forschung auf. Sie betrifft die Zustimmung der Vertretungsberechtigten, Gewebeproben und Daten (pseudonymisierte Auswahl an Patientendaten und klini-

⁷⁴ Hildt (2003): Prädiktive genetische Diagnostik bei Kindern im Konflikt zwischen Autonomie und Fürsorge, in: Wiesemann et al. (Hrsg.), *Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille*, Frankfurt am Main/New York, S. 241 und S. 244.

⁷⁵ Knoppers (2012): Paediatric research and the communication of not-so incidental findings. In: *Paediatr Child Health.*, 17, S. 191.

⁷⁶ Green et al. (2013): ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, a.a.O., S. 10-12.

schen Daten sowie humangenetische Daten) des Nichteinwilligungsfähigen für künftige Forschung freizugeben. Sollte diese Einwilligung auch die Weitergabe von Daten zur Nutzung in nationalen und internationalen Verbänden erlauben, wird die mögliche Rücknahme dieser Einwilligung durch das erwachsen gewordene Kind erschwert: Sie kann erst Jahre nach der Einwilligung erfolgen, zu diesem Zeitpunkt kursiert das Datenmaterial bereits in zahlreichen Datenbanken – die Verbreitung der Daten wäre kaum noch zu überschauen. Angesichts der nicht auszuschließenden Gefahr der Identifikation der Person könnte dies für Kinder in Ausnahmefällen zu unbeabsichtigten Eingriffen in ihre Persönlichkeitsrechte führen.⁷⁷ Weiterhin sind künftige potentielle Risiken nicht auszuschließen, die aus heutiger Sicht unerkannt bleiben müssen, weil sie sich erst durch Fortschritte auf dem Gebiet der Genomforschung ergeben könnten. Solche Risiken betreffen dann das Kind womöglich ein Leben lang.⁷⁸ Folgende Fragen sind zu klären:

- Sollte mit einer internationalen Verbreitung genetischer Daten von Kindern bis zu ihrer Volljährigkeit gewartet werden?⁷⁹
- Sollten die Eltern in die unbefristete Aufbewahrung von Proben ihrer Kinder einwilligen können?
- Sollten die Eltern in künftige unbestimmte Forschung einwilligen können oder nur in spezifische Forschungsvorhaben?⁸⁰

Aller Voraussicht nach können diese Fragen nicht generell beantwortet werden. Eine bedeutende Rolle wird den Ethikkommissionen zukommen, die darüber zu entscheiden haben, ob im jeweiligen Fall

⁷⁷ Samuel et al. (2012): Paediatric biobanks: what makes them so unique? In: *J Paediatr Child Health*, 48, E2.

⁷⁸ Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012): *Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*, a.a.O., S. 89.

⁷⁹ Gurwitz et al. (2009): Research ethics. Children and population biobanks. In: *Science*, 325, S. 819.

⁸⁰ Hens et al. (2011): Children and biobanks: a review of the ethical and legal discussion. In: *Hum Genet*, 130.

die Verbreitung oder eine zeitlich unbefristete Verwendung kindlicher Daten und Proben verhältnismäßig ist.

1.6 Die Handlungskette und institutionelle Herausforderung im Prozess der Genomsequenzierung

Ein Verständnis für die institutionellen Herausforderungen, die mit genomweiten Analysen verbunden sind, beruht auf der Kenntnis der Abläufe innerhalb der einzelnen Prozessschritte. Hierfür orientieren wir uns an der sogenannten Handlungskette,⁸¹ die in Heidelberg im Rahmen des EURAT-Projekts in aufwendigen Recherchen erstellt und in der Stellungnahme wie folgt dargestellt wurde:⁸²

⁸¹ Diese dient auch als Ausgangsbasis für die dargestellte Kostenanalyse in Kapitel „II.2.3 Diagnostische Kosten der Ganzgenomsequenzierung“.

⁸² EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 31. Siehe auch das Schaubild zum Datenfluss auf S. 85 dieser Stellungnahme.

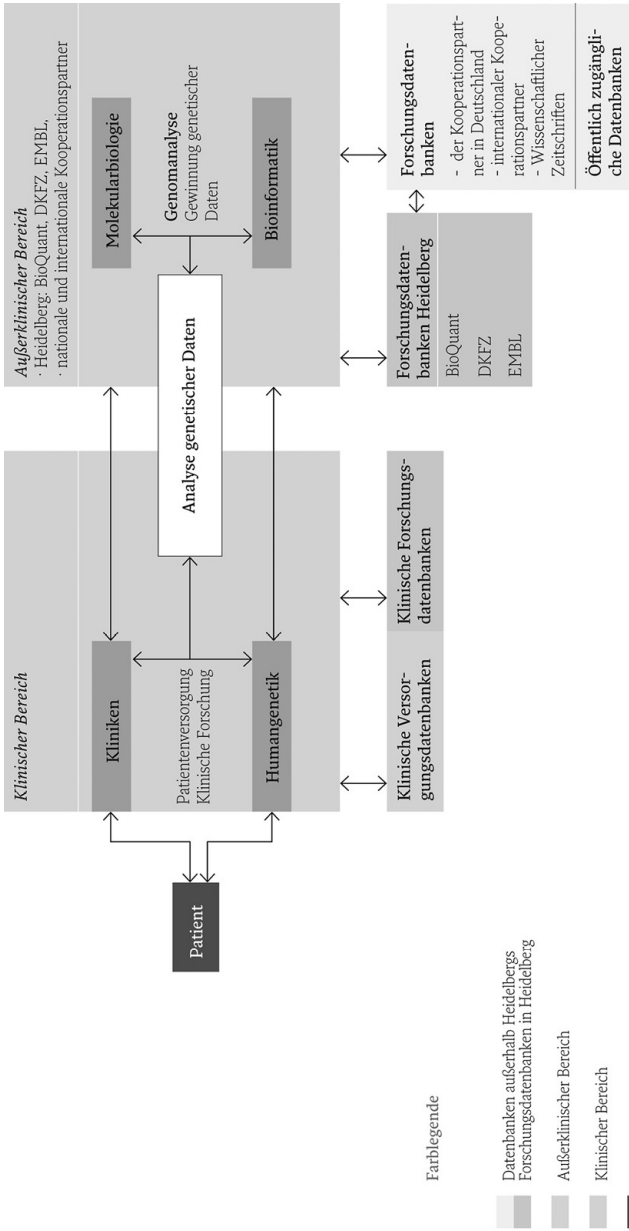


Abbildung 1: Handlungskette und Prozess der Genomsequenzierung
Quelle: EURAT

Folgende Herausforderungen lassen sich benennen, die aus der Handlungskette der Genomsequenzierung zu medizinischen Zwecken hervorgehen:

1. Verschiedene Berufsgruppen sind in eine genomweite Analyse involviert. Der Anteil derer, die als nicht-ärztliche Mitarbeiter unerlässlich sind, ist weitaus höher, als bei vielen anderen medizinischen Maßnahmen. Ihre *nicht-ärztliche Expertise* wird immer wichtiger zur Verfolgung diagnostischer Zwecke. Welche normative Bindung besteht aber für nicht-ärztliche Experten, die an genomweiten Analysen zu medizinischen Zwecken beteiligt sind?

2. Proben und Daten werden *an unterschiedlichen Orten von Vertretern unterschiedlicher Berufsgruppen* analysiert. Beispielsweise verfügen im Bereich der Krebsforschung nicht-ärztliche Wissenschaftler über Expertenkenntnisse zu spezifischen, genetisch bedingten Krankheiten, die unter Medizinern nicht vorausgesetzt werden können. Demgegenüber liegen dem Arzt oftmals viel umfangreichere Informationen über die Krankengeschichte des Patienten vor, sodass die mögliche medizinische Relevanz eines Ergebnisses vom Wissenschaftler selbst oftmals nicht erschlossen werden kann. Durch diese unterschiedlichen Grade der Informiertheit an verschiedenen Orten und bei verschiedenen Akteuren können potentiell relevante Befunde verborgen bleiben, sollten die *Kommunikationswege* zwischen den beteiligten Experten nicht funktionieren oder (etwa aus zeitlichen Gründen) nicht besprochen werden.

3. Einen erheblichen Einfluss auf die Entdeckung, Bewertung und Weitergabe von Zusatzbefunden haben *bioinformatische Datenverarbeitungsprozesse*.⁸³ Diese Prozesse werden in naher Zukunft größtenteils EDV-basiert über ein Library-System erfolgen, in dem die spezifisch identifizierten genetischen Abweichungen von einem Re-

⁸³ Siehe auch: Lengauer (2013): Stellenwert der Bioinformatik für die personalisierte Medizin. In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 11.

ferenzgenom mit Datenbanken von bekannten Mutationen abgeglichen werden. Im Rahmen dieses Prozesses besteht die Möglichkeit, das Analysespektrum zu fokussieren. Beispielsweise können je nach Fragestellung nur bestimmte Ausschnitte des Genoms von Interesse sein und entsprechend ausgewertet werden. So sind in der COSMIC Datenbank mehrere hundert mit Krebs assoziierte genetische Ausprägungen aufgeführt, auf die eine Analyse des genetischen Materials von Tumorpatienten bezogen werden kann.⁸⁴ Das Diagnostiklabor und die entsprechenden individuellen bioinformatischen Datenverarbeitungsprozesse verwenden daher Filter, die sich auf relevante Gene und Mutationen für eine konkrete Krebserkrankung fokussieren.⁸⁵ Befunde in anderen Genen werden derzeit in vielen Fällen nicht an den behandelnden Arzt übermittelt, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mit der Tumorerkrankung in Zusammenhang stehen. Solche Filter heben oder verbergen das prädiktive Potential genomweiter Analysen. Wie engmaschig gefiltert wird, hängt einerseits ab von den Absprachen zwischen den beteiligten Ärzten und den bioinformatischen Experten, andererseits aber auch von den jeweils zugrunde gelegten Listen mit Kandidatengenen der jeweils relevanten Erkrankung. Diese Listen werden gemäß dem Stand des medizinischen Wissens bei vielen Krankheitsbildern sukzessive erweitert werden, was die Menge an möglichen Zusatzbefunden erhöht. Bisher sind derartige Prozesse noch nicht oder nicht genügend in den Aufklärungs- und Einwilligungsroutinen abgebildet. Welche selektiven Maßnahmen der Bioinformatik im Sinne und zum Wohle des Patienten sind, ist ein bisweilen noch wenig reflektiertes Themenfeld.

⁸⁴ Vgl. Wellcome Trust Sanger Institute (2016): COSMIC v76. <http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>, aufgerufen am 23.03.2016.

⁸⁵ Friedman et al. (2015): Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. In: *Nat Rev Cancer*, 15; Biesecker und Green (2014): Diagnostic clinical genome and exome sequencing. In: *N Engl J Med*, 370; Miller et al. (2010): Assembly algorithms for next-generation sequencing data. In: *Genomics*, 95.

4. Aufgrund der Komplexität (Arbeitsteilung) der Prozesse kann es zur *Diffusion von Verantwortung* in den unterschiedlichen, involvierten Einrichtungen oder Abteilungen kommen. Es ist für die Beteiligten wie für Beobachter oft schwer, die Verantwortung für die jeweiligen Handlungssequenzen zu erkennen. Auch können vorgegebene Routinen dazu führen, dass aufgrund der Teilung und Separierung der Prozesse die Akteure den Zweck dieser Maßnahme aus dem Blick verlieren. Sie begreifen sich dann nur noch als Funktionen eines anderweitig verantworteten Zusammenhangs. In solchen Fällen diffundiert die Verantwortung in der Komplexität des Handlungsverlaufs.

5. *Kollisionen zwischen verschiedenen Verantwortlichkeiten* sind insbesondere dann zu erwarten, wenn neben rein diagnostischen Zwecken zusätzlich Forschungszwecke mit einer genomweiten Analyse verbunden sind. Derartige Kollisionen speisen sich aus verschiedenen Interessen (Interesse der Forschung an Verfügbarkeit der Daten versus Interesse der Medizin, den Patienten zu schützen). Gegenwärtig sind diese Kollisionen regelmäßig möglich, weil nur dort genomweite Analysen zu Versorgungszwecken finanziert werden können, wo damit verbundene Forschungsziele zur Erstattung der entstandenen Kosten führen. Die derzeitig etablierten Settings der Genomsequenzierung sind dominiert von den Zielen und der Strategie der Forschung. Die Genomforschung treibt die Implementierung in der Diagnostik voran.

2. WGS auf dem Weg in die Versorgung: Herausforderungen und Auswirkungen für das Gesundheitswesen und Marktgeschehen

2.1 Wettbewerbsfähigkeit im nationalen und internationalen Kontext

2.1.1 Märkte für genetische Analysen

Durch den Einsatz von WGS entstehen zwei Märkte: Ein Versorgungsmarkt für humangenetische Analysen und ein Markt für die Verwendung von genetischen Daten. Neben Forschungseinrichtungen haben inzwischen auch medizinische Versorgungseinrichtungen und privatwirtschaftliche Unternehmen ihre Aktivitäten auf Erhebungs-, Analyse- oder Auswertungsprozesse von humangenetischen Daten ausgerichtet. Den *primären* Markt bilden die Analyse von genetischem Material und die Übermittlung der Analyseergebnisse.⁸⁶ Ein zweiter Markt und *sekundärer* Verwendungszweck entsteht aus der Nutzung und Weiterverwendung von genetischen Daten. Diese Märkte können durch staatliche Eingriffe maßgeblich beeinflusst werden.

2.1.2 Ökonomische Beurteilung der Marktbeeinflussung durch staatliche Forschungsförderung und Subventionen

Gesundheit stellt eine Voraussetzung für viele Aktivitäten dar und gilt deshalb auch als ein besonders hoch geschätztes „Gut“.⁸⁷ Gesundheit ist ein meritorisches Gut, für das der Staat im Rahmen seiner Daseinsvorsorge zur Sicherstellung der Versorgung verantwort-

⁸⁶ Genetische Tests können zu medizinischen oder nicht-medizinischen Zwecken (Vaterschaftstests, Forensik, Arbeits- und Versicherungsrecht) eingesetzt werden.

⁸⁷ Vgl. Breyer et al. (2013): Gesundheitsökonomik, 6. Auflage, Berlin/Heidelberg, S. 89 ff. Siehe auch: Weilert (Hrsg.) (2015): Gesundheitsverantwortung zwischen Markt und Staat. Interdisziplinäre Zugänge, Baden-Baden.

lich ist.⁸⁸ Dieser Sicherstellung wird mittels der Finanzierung aus öffentlichen Mitteln Rechnung getragen. Staatliche Zuwendungen können dabei u. a. der Entwicklung und Implementierung medizinischer Innovationen dienen.

Staatliche Zuwendungen können grundsätzlich in Form von Subventionen oder Forschungsförderung erfolgen. Subventionen stellen dabei Leistungen aus öffentlichen Mitteln dar, welche ohne marktmäßige Gegenleistung gewährt werden.⁸⁹ Forschungsförderung wird hingegen zur Stützung und Förderung von Forschern und Wirtschaftssubjekten beim Aufbau von Forschungskompetenz eingesetzt. Dabei unterstützt Forschungsförderung innovative Projekte und Technologien, da diese eine Ausgangsbasis für zukünftige Entwicklungen darstellen können.⁹⁰

Staatliche Zuwendungen können im Bereich von WGS unterschiedliche Ziele verfolgen. Zum einen kann eine Implementierung in die Versorgung gefördert werden, um den Patienten die Möglichkeit eines Zugangs (beispielsweise zunächst im Rahmen von Forschungsprogrammen) zur Diagnostik zu verschaffen. Zum anderen kann mit dem Einsatz von WGS auch eine Sammlung von genetischen Daten (z. B. in Form einer nationalen Gendatenbank) angestrebt werden. Das Schlüsseldogma „Daten sind Macht“ wird zur Triebkraft genetischer Analysen. Einige Staaten haben das Potential genetischer Informationen erkannt und richten seit mehreren Jahren zunehmend Bestrebungen auf die Sammlung von genetischen Daten.⁹¹ Auch

⁸⁸ Vgl. Kirsch (2003): Die Ambivalenz des Staates – Zur Rechtfertigung öffentlicher Daseinsvorsorge, in: Berthold und Gundel (Hrsg.), Theorie der sozialen Ordnungspolitik, Stuttgart, S. 53 ff.

⁸⁹ Springer Gabler Verlag (Hrsg.), Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: Subvention, online im Internet: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/2359/subvention-v12.html>; aufgerufen am 07.12.2015.

⁹⁰ Vgl. Bundesministerium für Bildung und Forschung (o. J.): Förderung in der Forschung. <http://www.bmbf.de/de/1398.php>; aufgerufen am 07.01.2015.

⁹¹ Im Rahmen des britischen 100 000 Genomprojekts sollen 100.000 Personen für die Durchführung einer WGS gewonnen und die hierdurch

wenn die Art und die initiale Absicht der staatlichen Zuwendung divergieren, weisen Forschungsförderung und Subventionen ähnliche Marktmechanismen auf und haben eine analoge Wirkung auf die Marktpreise.

Die Investitionskosten von Sequenziertechnologien, die sowohl eine effektive als auch effiziente Durchführung von WGS ermöglichen können (beispielsweise HiSeq 2500 und HiSeq Xten), stellen für eine breite Implementierung von WGS in die Versorgung ein wesentliches Hindernis dar. Staatliche Zuwendungen umfassen in diesem Bereich vor allem die Kosten für die notwendige Infrastruktur und technologische Ausstattung. Werden diese erheblichen Investitionskosten aus öffentlicher Hand finanziert, entfällt die Umlage dieser Kosten auf eine einzelne WGS und somit auch bei der Bildung der Marktpreise. Die tatsächlichen Marktpreise stehen somit den geförderten Marktpreisen in nachgestellter Weise gegenüber. Aufgrund dieser künstlichen Preissenkung wird eine Nachfragesteigerung ausgelöst. Dies gilt jedoch nur ohne Einschränkung für den Selbstzahlermarkt. Für Kostenübernahmen im Rahmen eines Versicherungsverhältnisses bestehen dahingegen vertragsabhängige Restriktionen. Wird der Einsatz von WGS in verschiedenen Einrichtungen, z. B. Forschungsinstitutionen, Zentren oder klinischen Einrichtungen gefördert, kommt es zu einer Vergrößerung des Marktangebotes. Wird dieser Effekt der Angebotsausweitung im Marktgefüge betrachtet, verschiebt sich die Angebotskurve mit dem Effekt einer Preisreduktion nach unten. Das Marktgleichgewicht, welches sich aus dem vorhandenen Angebot- und Nachfrageverhältnis ergibt, wird somit verändert.

Neben den positiven Wirkungen, wie Kostensenkung und Erlöserhöhung, die für eine geförderte Institution entstehen, weist dieses wirtschaftspolitische Instrument allerdings auch negative Aspekte auf, die einer langfristigen Implementierung der WGS-Technologie

gewonnenen Daten der Forschung zur Verfügung gestellt werden. Großbritannien folgt damit dem Vorbild anderer Länder, die bereits in den vergangenen Jahren Projekte und Aufrufe initiiert haben, um ihre Staatsbürger von einer Sequenzierung zu überzeugen: <http://www.genomicsengland.co.uk>.

in den deutschen Versorgungsmarkt entgegenstehen könnten. Der denkbar schlechteste Fall wäre gegeben, wenn nach der Anschaffung (Investitionsförderung) oder dem Auslaufen einer jahrelangen Förderung eine weitere Finanzierung aufgrund von ineffizienten Prozessen oder zu hohen Instandhaltungskosten von der jeweiligen Institution nicht geleistet werden kann. Langfristig würde dies das Ende des Einsatzes dieser diagnostischen Möglichkeit im Leistungsspektrum der Institution darstellen.

Staatliche Förderung beeinflusst nicht nur innerhalb eines Sektors den Wettbewerb zwischen geförderten und nicht geförderten Institutionen, sondern hat auch einen Einfluss auf die Wettbewerbsmechanismen zwischen Anbietern des ambulanten und stationären Sektors. Hier stellt sich die generelle Frage, ob überhaupt ein fairer Wettbewerb zwischen diesen Sektoren entstehen kann. Ein Grund für ein mögliches Ungleichgewicht ist in der dualen Finanzierung zu sehen. Die Bundesländer tragen zu einem großen Teil die Investitionskosten im stationären Sektor. Ob spezialisierte privatwirtschaftliche Zentren oder niedergelassene Fachärzte im Wettbewerb mit den spezialfachärztlichen Ambulanzen der Krankenhäuser (§ 116b SGB V, bestehen) und eigene Sequenzierungstechnologien vorhalten können, wird einerseits von der Art der eingesetzten Technologie abhängen und andererseits davon, ob diese eine ähnlich umfassende interdisziplinäre Behandlung mit speziellen Qualifikationen und besonderen Ausstattungsanforderungen gewährleisten können.

Auch privatwirtschaftliche Gendiagnostiklabore sind gegenüber den von den Bundesländern geförderten Einrichtungen, die zum Teil über eine ähnliche Ausstattung verfügen, benachteiligt. Da diese privatwirtschaftlichen Labore die Anschaffungskosten der eingesetzten Technologie in die Kostenkalkulation einfließen lassen, um kostendeckend und erfolgsorientiert zu arbeiten, können diese eine WGS nicht zum gesunkenen Preis anbieten. Grundsätzlich können die hohen Fixkosten der Sequenzierungstechnologie den Effekt haben, dass nur wenige Anbieter in der Lage sind, eine solche Technologie vorzuhalten, was somit die Entstehung von Oligopolen und Monopolen fördern kann.

Die aufgezeigten Mechanismen haben nicht nur einen Einfluss auf die nationalen Märkte, sondern können auch in gleicher Weise auf den internationalen Markt übertragen werden. Der öffentliche Zugang zu künftigen innovativen Gesundheitsleistungen, aber auch die Hoheit über die genetischen Daten sind Aspekte, die bei Förderungsentscheidungen Beachtung finden. Länder wie China⁹², Großbritannien⁹³ und die Niederlande⁹⁴ haben diesen Trend und dieses Potential erkannt und in den letzten Jahren die Generierung von genetischen Informationen durch staatlich geförderte Projekte und Initiativen vorangetrieben. Durch die staatliche Förderung können aus globalwirtschaftlicher Sicht starke Wettbewerbsvorteile geschaffen werden. Für Sequenzierungszentren kann jedoch der Markteintritt und Marktausbau aufgrund von uneinheitlichen internationalen Bestimmungen bezüglich staatlicher Zuwendungen erheblich divergieren. Hieraus entstehende Diskrepanzen können sich auf den Wettbewerb auswirken.

2.2 Ökonomische Erwägungen und Voraussetzungen für die Implementierung und Erstattung von WGS in der Versorgung

2.2.1 Von der Innovation zum Standarddiagnostikum

Eine grundlegende Voraussetzung für den Einsatz oder die Erstattung von Leistungen zulasten der GKV ist, dass diese in ihrer Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 S. 3 SGB V). Für Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung gilt zudem das Wirtschaftlichkeitsgebot, wonach die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und

⁹² Larson (2013): Inside China's Genome Factory. Sequencing a complete human genome may soon cost less than an iPhone. Will BGI-Shenzhen decode yours? In: MIT Technology Report, <https://www.technologyreview.com/s/511051/inside-chinas-genome-factory/>, aufgerufen am 29.02.2015.

⁹³ 100,000 Genomes Project: <http://www.genomicsengland.co.uk>

⁹⁴ Genome of the Netherlands (GoNL): <http://www.nlgenome.nl/>

wirtschaftlich sein müssen (§ 12 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entscheidet auf dieser Grundlage, ob Leistungen in den Regelleistungskatalog der GKV aufgenommen werden. WGS wird bisher nur in wenigen Fällen in der medizinischen Versorgung angewendet. Bei schweren und sich erst in der Zukunft manifestierenden genetischen Erkrankungen kann WGS die geeignetste Möglichkeit sein, um die genetischen Ursachen einer Krankheit zu identifizieren und frühzeitig eine Behandlung einzuleiten.

Wenn innovative Technologien in der Diagnostik standardisiert werden, muss auch das Patientenwohl berücksichtigt werden. Das Wohl des Patienten ist eine subjektive Größe; ihr Verständnis durch den jeweiligen Patienten soll im Rahmen des Arzt-Patienten-Verhältnisses ermittelt werden, und es soll auf Basis der Einwilligung des Patienten in der Regel durch Therapie und Behandlung gefördert werden. Die ethisch und rechtlich festgeschriebene Fürsorgepflicht des Arztes dient nicht zuletzt der Berücksichtigung des subjektiven Wohlbefindens des Patienten. Um die Steigerung des Patientenwohls im qualitätsgesicherten Versorgungssystem erfolgreich zu messen und abrechnen zu können, findet eine „Verobjektivierung“ des subjektiven Wohlbefindens statt. Diese Verobjektivierung wird im Begriff des Patientennutzens gefasst, der eine objektive Größe sein soll und abhängig von der Erfüllung überwiegend verallgemeinerbarer Kriterien ist. Der patientenrelevante Nutzen bestimmt maßgeblich die Zweckmäßigkeit und Möglichkeit einer Kostenübernahme durch die Solidargemeinschaft. §35b SGB V definiert am Beispiel der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität als wesentliche Kriterien zum Nutznachweis neuartiger Therapien. Für eine Abbildung in den Vergütungssystemen sind entsprechende Nutznachweise von entscheidender Bedeutung.

Der verobjektivierte ökonomische Nutzenbegriff wird von seiner Grundlage, vom subjektiven Wohlbefinden, nicht abgekoppelt. Dies zeigt sich daran, dass die Definition des patientenrelevanten Nutzens

auch Faktoren mit subjektiven Elementen als wesentliche Bestimmungskriterien umfasst (z. B. die Verbesserung der Lebensqualität). Diese subjektiven Elemente wiederum gewinnen bei der Anwendung einer Genomsequenzierung als diagnostische Maßnahme an Bedeutung und können eine Abrechenbarkeit dieser Maßnahmen erschweren. Daher wird der Berücksichtigung des Patientenwohls im Kontext umfassender Genomanalysen eine besondere Rolle zukommen.

Bei der Ermittlung eines medizinischen Befundes aus den genetischen Informationen wird dem subjektiven Empfinden des betroffenen Patienten ein besonderer Wert beigemessen.⁹⁵ Diese Tatsache erschwert die Festlegung des objektiven Nutzens der Indikationsstellung aufgrund von Zusatzbefunden und kann als Kriterium bei der Abrechnung einer ergriffenen Maßnahme nur schwer verallgemeinert und vorhergesagt werden: Was je als „nützlicher“ Zusatzbefund einzustufen ist, lässt sich aufgrund der Interpretationsbedürftigkeit und der möglichen psychischen Folgen der Mitteilung von Zusatzbefunden schwer im Vorfeld einer Untersuchung darlegen. Zugleich ist aber der Nutzen einer Genomsequenzierung faktisch von großem Belang, denn nur das, was Patientennutzen stiftet, erfüllt die nötigen Voraussetzungen, um möglicherweise durch die Krankenkassen vergütet zu werden. Um beispielsweise den klinischen Nutzen von genetischer Diagnostik bei erblichen Erkrankungen zu operationalisieren, hat der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) im Januar 2007 eine Ad-hoc-Kommission eingesetzt, um hierfür Kriterien zu entwickeln.⁹⁶

Die Evaluation soll folgende Gesichtspunkte berücksichtigen:

⁹⁵ Damm (2011a): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information, a.a.O., S. 274.

⁹⁶ Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (o. J.): Ad-hoc-Kommission Gendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik: Zur Definition des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik bei erblichen Krankheiten – Eckpunkte für eine Kriterienentwicklung. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Kriterienentwicklung_LL.pdf, aufgerufen am 09.01.2015.

- (1) Analytische Validität (Fähigkeit eines genetischen Tests, den Genotyp zu bestimmen),
- (2) Klinische Validität (Fähigkeit eines genetischen Tests, eine Gesundheitsstörung zu erkennen oder vorauszusagen),
- (3) Klinischer Nutzen (Fähigkeit von genetischen Testergebnissen, Informationen zu liefern, die medizinische Entscheidungen beeinflussen) und
- (4) Ethische, rechtliche und soziale Implikationen.

Die Bemessungskriterien für die analytische und klinische Validität sind allgemeingültig, wohingegen die Bewertung des klinischen Nutzens kontextuell zu betrachten ist. Entscheidend für den klinischen Nutzen sind sowohl die spezifische klinische Fragestellung als auch das jeweilige klinische „Setting“.

In der Leitlinie zur Kriterienentwicklung wird der Idealfall darin gesehen, dass die genetische Diagnostik unter folgenden Gesichtspunkten bewertet wird:

- „(a) *Kenntnisse über die Krankheit*: Ätiologie und Pathogenese einer Krankheit sind so weit erforscht, dass Arten und Zeitpunkte der Diagnostik und der daraus folgenden medizinischen und sozialen Konsequenzen begründbar bestimmt werden können.
- (b) *Folgen der Diagnostik*: Aus einer genetischen Diagnostik ergeben sich Konsequenzen für das klinische Management der Ratsuchenden. Die daran eventuell geknüpften medizinischen Maßnahmen sind erwiesenermaßen effektiv und im aktuellen Kontext tatsächlich verfügbar.
- (c) *Flankierende Maßnahmen*: Die eine genetische Diagnostik flankierenden Maßnahmen, nämlich spezifische Informationsvermittlung, persönliche Aufklärung, persönliche Zustimmung nach Aufklärung und gegebenenfalls humangenetische Beratung sind verfügbar.
- (d) *Risikoabwägung*: Gesundheitsrisiken, die sich aus der Anwendung oder aus der Nichtanwendung einer genetischen Diagnostik ergeben können, werden vor ihrer Durchführung in Betracht gezogen. Dabei ist zu klären, ob eine genetische Diagnostik medizinisch notwendig, angemessen und ausreichend ist.

- (e) *Wirtschaftlichkeit*: Kosten und Nutzen der genetischen Diagnostik sind evaluiert.⁹⁷

Bisher existiert bereits eine Reihe von Krankheitsbildern, für welche krankheitsspezifische Indikationskriterien erstellt wurden, da bei diesen ein klinischer Nutzen identifiziert werden konnte. Diese Liste erfüllt jedoch keinen Vollständigkeitsanspruch und wird fortlaufend ergänzt.⁹⁸ Weiterhin ist zu beachten, dass es sich hierbei um die Nutzevaluation von genetischer Diagnostik im Allgemeinen handelt.

Eine Vergütung des Einsatzes der WGS-Technologie in der klinischen Versorgung kann zwar zielführend sein, eine direkte Kopplung an einen Nutznachweis ist aber erschwert. Gerade im Bereich der Zusatzbefunde müssten spezifische Bewertungs- und Rückmeldeverfahren entwickelt werden, die das „subjektive Element“ angemessen berücksichtigen können. Der Umfang der hierdurch bestimmten rückmeldungswürdigen Zusatzbefunde wird zukünftig einen wesentlichen Einfluss auf die Ausgaben der Krankenversicherungsträger haben.

2.2.1.1 *Bewertung von neuen Technologien*

Vor dem Einzug einer neuen Technologie in den Versorgungsalltag muss geregelt werden, ob und zu welchem Preis Innovationen in den Regelleistungskatalog aufgenommen werden. Die Entscheidung wird mittels gesundheitsökonomischer Bewertungen getroffen. Die folgende Darlegung verdeutlicht die Voraussetzungen der Anwendung und Erstattung von neuen Technologien zulasten der Krankenversicherungsträger sowohl im ambulanten als auch stationären Setting.

Gesundheitsökonomische Evaluationen unterstützen den administrativen Entscheidungsprozess, indem Kosten und Nutzen von neuen Technologien im Vergleich zu einem bisherigen Standardvorgehen ins Verhältnis gesetzt werden. Im Ergebnis wird die *inkremen-*

⁹⁷ Ibid., aufgerufen am 09.01.2015.

⁹⁸ Ibid., aufgerufen am 09.01.2015.

telle *Kosteneffektivität (ICER)* berechnet.⁹⁹ Diese Formel drückt aus, welche Kosten aufgewendet werden müssen, um eine weitere Nutzeneinheit (beispielsweise ein gewonnenes Lebensjahr) mithilfe dieser Technologie zu erhalten.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kosten neu} - \text{Kosten Standard}}{\text{Nutzen neu} - \text{Nutzen Standard}} = \frac{\text{zusätzliche Kosten}}{\text{zusätzlicher Nutzen}}$$

Um WGS gesundheitsökonomisch bewerten zu können, müssen sowohl kurz- und langfristige Kosten als auch der Nutzen dieser Technologie erkennbar sein. Entscheidend ist bei der Berechnung des ICER der *Vergleich zu einer Alternative* – in der Regel stellt der Vergleich das bisherige Standardvorgehen dar. Im Falle von WGS kann es sich hierbei um ein alternatives diagnostisches Verfahren handeln oder eine Therapieentscheidung ohne vorherige spezifische Diagnostik („Nichts tun“).

Einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis einer solchen gesundheitsökonomischen Evaluation hat die Wahl der *Studienperspektive*. Bei Wahl einer gesellschaftlichen Perspektive werden Nutzen und Kosten unabhängig davon, für wen sie anfallen, berücksichtigt.¹⁰⁰ Bei einer Analyse aus der Perspektive der GKV werden nur die Kosten berücksichtigt, die für die GKV entstehen sowie der Nutzen für Versicherte und Patienten. Eventuelle gesamtwirtschaftliche Auswirkungen wie beispielsweise Beschäftigungseffekte durch WGS anbietende Industriezweige werden in dieser Perspektive dementsprechend nicht berücksichtigt.

2.2.1.2 Anforderung an die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im deutschen Gesundheitswesen

Die Grundvoraussetzung einer Anwendung von WGS im medizinischen Versorgungsalltag ist in der Erstattung durch die Kostenträger

⁹⁹ Drummond et al. (2005): *Methods for the Economics Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford.

¹⁰⁰ Ibid.

gegeben. Welche Anforderungen an die Erstattung neuer Technologien gestellt werden, wird im Folgenden erläutert. Dabei werden die Anforderungen primär aus der Perspektive der GKV dargelegt, da in dieser knapp 90 % der Bevölkerung versichert sind.¹⁰¹

Leistungen, die durch die GKV vergütet werden, sind im so genannten Leistungskatalog definiert. Leistungsarten, grundsätzliche Leistungsbeschränkungen, Rahmenbedingungen für Vertragsabschlüsse sowie Richtlinien der gemeinsamen Selbstverwaltung werden durch gesetzgeberische Entscheidungen definiert. Eine Konkretisierung des Leistungskatalogs wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als höchstem Gremium der Selbstverwaltung in Form von Richtlinien vorgenommen.¹⁰²

Im Folgenden soll das Vorgehen bei der Anerkennung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im ambulanten und stationären Setting skizziert werden. Bei Hilfs- und Arzneimitteln existieren gesonderte Vorgehensweisen, die hier jedoch nicht weiter erörtert werden.¹⁰³

Im ambulanten Sektor und in der vertragsärztlichen Versorgung ist eine Bewertung durch den G-BA für eine Aufnahme in den Leistungskatalog verpflichtend (Erlaubnisvorbehalt, siehe § 135 Abs. 1 SGB V). Anträge können durch die unparteiischen Mitglieder des G-BA, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Kassenzahnärztliche Vereinigung oder den GKV-Spitzenverband gestellt werden. Das Gesetz definiert darüber hinaus, dass der G-BA Empfehlungen

¹⁰¹ Vgl. GKV-Spitzenverband (2014): Die gesetzliche Krankenversicherung – Grundprinzipien. http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenversicherung_grundprinzipien/grundprinzipien.jsp, aufgerufen am 23.02.2015.

¹⁰² Vgl. Hess (2010): Institutionelle und methodische Fragen bei den Entscheidungsprozessen zum Leistungsrahmen – in Deutschland, in: Rebscher und Kaufmann (Hrsg.), Innovationsmanagement in Gesundheitssystemen, Heidelberg.

¹⁰³ Vgl. Ibid. sowie Prenzler und von der Schulenburg (2011): Institutionen der Vierten Hürde, in: Schöffski und von der Schulenburg (Hrsg.), Gesundheitsökonomische Evaluation, Berlin.

hinsichtlich der „Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung“ abzugeben hat. In §10 der Verfahrensordnung des G-BA¹⁰⁴ werden die Anforderungen an Untersuchungs- und Behandlungsmethoden konkretisiert. Die Bewertung einer Methode beginnt mit der Festlegung der konkreten Fragestellung. Diese definiert, welche Gruppe von Ratsuchenden oder Patienten mit welcher Methode untersucht oder behandelt werden soll, welche Alternativen zur Verfügung stehen und an welchen Parametern der Erfolg dieser Untersuchung oder Behandlung gemessen werden kann. Es findet stets eine Abwägung zwischen Nutzen, Risiko und Kosten statt. Bei der Bewertung von diagnostischen Maßnahmen wird explizit der Nachweis der therapeutischen Konsequenz gefordert. Anhand der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz (z. B. aus klinischen Studien oder Studien unter Alltagsbedingungen), die mithilfe von systematischen Recherchen analysiert wird, kann über die Anerkennung und somit auch über die Kostenerstattung der Methode entschieden werden. Hierbei ist zu betonen, dass eine Methode stets in einem bestimmten Indikationsgebiet, gegebenenfalls mit weiteren Ein- und Ausschlusskriterien, anerkannt wird.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die Generierung neuer Forschungserkenntnisse *keinen anrechenbaren Nutzenparameter* darstellt und entsprechende Untersuchungen nicht zulasten der GKV abgerechnet werden dürfen. Anhand der wissenschaftlichen Evidenz muss ein Nachweis über einen direkten Nutzen für die Versicherten oder Patienten vorliegen. Innerhalb der GKV dürfen Forschungsvorhaben lediglich im Rahmen von Modellvorhaben finanziert werden. In § 63 SGB V heißt es jedoch, dass „Fragen der biomedizinischen Forschung sowie Forschungen zur

¹⁰⁴ Vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten [...] nicht Gegenstand von Modellvorhaben sein“ dürfen.

Im Gegensatz zum ambulanten Sektor gilt *im stationären Sektor* der so genannte Verbotsvorbehalt. Gemäß § 137c SGB V überprüft der G-BA auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zulasten der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen. Falls diese nicht ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sind, dürfen sie nicht mehr im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zulasten der GKV durchgeführt werden. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial für eine sinnvolle Behandlungsalternative besitzt, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137e SGB V. Diese Möglichkeit wurde im Zuge des Versorgungsstrukturgesetzes Anfang des Jahres 2012 neu im Gesetz aufgenommen.

Bis zu dieser in §137c SGB V beschriebenen Überprüfung kann zunächst jede neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode im Krankenhaus angewendet werden. Dies soll die Entwicklung innovativer Methoden im Krankenhaus fördern.¹⁰⁵ Die Anwendung innovativer Methoden im stationären Sektor löst hierbei allerdings nicht automatisch eine entsprechende Vergütung aus.

In Deutschland werden stationäre Leistungen durch Fallpauschalen, so genannte *Diagnosis Related Groups* (DRG), abgerechnet. Der Fallpauschalenkatalog umfasst alle abrechnungsfähigen DRGs und wird jährlich vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) aktualisiert.¹⁰⁶ Im Rahmen der definierten Pauschalen werden

¹⁰⁵ Hess (2010): Institutionelle und methodische Fragen bei den Entscheidungsprozessen zum Leistungsrahmen – in Deutschland, a.a.O.

¹⁰⁶ Vgl. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) (2012): Fallpauschalenkatalog.

alle versorgungsrelevanten Krankenhausleistungen vergütet.¹⁰⁷ Neben diesen DRGs besteht die Möglichkeit der Abrechnung von *Zusatzentgelten*, die ebenfalls im Fallpauschalenkatalog zu finden sind. Hierzu gehört die Gabe von bestimmten Arzneimitteln oder die Anwendung von speziellen Komplexbehandlungen. Für Leistungen, die durch die Fallpauschalen und Zusatzentgelte nicht sachgerecht vergütet werden, ist es möglich, gesonderte Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) zu beantragen (§ 6 Abs. 2 KHEntgG). Die Beantragung erfolgt krankenhauses individuell beim InEK (siehe Verfahrenseckpunkte des InEK¹⁰⁸). Im Falle einer Bewilligung werden die Entgelte auf die Dauer von einem Jahr befristet und fallbezogen vereinbart. Vereinzelt NUBs werden in den Folgejahren in Form von DRGs oder Zusatzentgelten in den Fallpauschalenkatalog integriert.

2.2.1.3 *Bedeutende Entscheidungsorgane auf dem Weg von der Innovation zum Standarddiagnostikum*

Auf dem Weg zum Standarddiagnostikum durchlaufen Innovationen eine Vielzahl von Prüfprozessen, an welchen unterschiedliche Entscheidungsträger beteiligt sind. Die nachfolgende Abbildung 2 verdeutlicht die hierfür wesentlichen Aufgaben der einzelnen Entscheidungsorgane.

Eines der zentralen Organe in diesem Entscheidungsprozess ist der *Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)*, über dem das Bundesministerium für Gesundheit die Rechtsaufsicht führt. Der wissenschaftliche Nachweis des Nutzens (Evidenz) von neuen Leistungen ist ein

¹⁰⁷ Dazu gehören nach § 2 KHEntgG ärztliche Behandlungen, Krankenpflege, Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln, die für die Behandlung im Krankenhaus notwendig sind, sowie Unterkunft und Verpflegung.

¹⁰⁸ Vgl. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) (2014): G-DRG-Version 2015 Definitionshandbuch Kompaktversion. <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/5174>, aufgerufen am 26.02.2015.

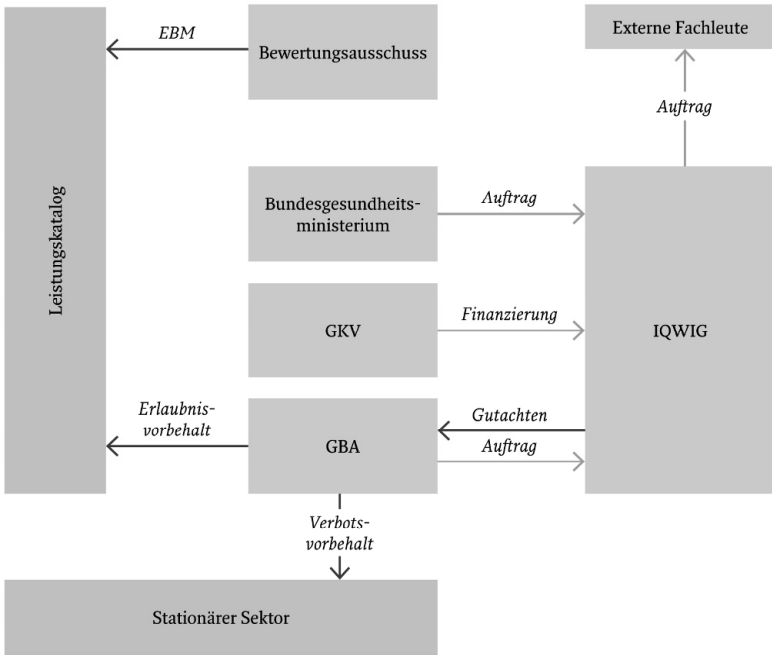


Abbildung 2: Beteiligte Entscheidungsorgane auf dem Weg von der Innovation in die Versorgung
 Quelle: Eigene Darstellung

maßgebliches Entscheidungskriterium für die Unterausschüsse, wenn es um die Aufnahme in die Regelversorgung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung geht. Um eine umfassende Bewertung der medizinischen Innovation oder Leistung vornehmen zu können, hat der G-BA das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* gegründet.¹⁰⁹ Gesetzliche Regelungen zu den Auf-

¹⁰⁹ Vgl. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (o. J.): Gesetzliche Grundlagen des IQWiG. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf, aufgerufen am 07.01.2015.

gaben und der Struktur des IQWiG finden sich in §139a und §139b des SGB V. Zudem hat das IQWiG die Möglichkeit, externe Fachleute in die Evaluations- und Bewertungsprozesse miteinzubeziehen. Entscheidet sich der G-BA positiv für eine neue Leistung, dann ist der *Bewertungsausschuss* dazu angehalten, diese Leistung in den *Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)* zu überführen. Der EBM bildet die Grundlage für die Abrechnung der vertragsärztlichen Leistungen und basiert auf einem bundeseinheitlichen Punktwert (Orientierungspunktwert). Allerdings kann es zu regionalen Unterschieden kommen, da die Kassenärztlichen Vereinigungen und Krankenkassen auf Länderebene ebenfalls die Punkteverteilung gestalten. Der Bewertungsausschuss agiert auf der gesetzlichen Grundlage des §87 SGB V. Die durch den G-BA neu aufgenommenen Leistungen werden mit Punkten bewertet. Somit wird mittelbar ein Preis für die Leistungserbringung festgelegt. Durch den Bewertungsausschuss wird dafür eine Gebührenordnungsposition im EBM geschaffen und hierdurch die Möglichkeit zur Abrechnung sichergestellt.

2.3 Diagnostische Kosten der Ganzgenomsequenzierung

2.3.1 Hintergrund zur Erhebung der Durchführungskosten

Im Jahr 2001 war der Einsatz einer genomweiten Analyse im klinischen Setting aufgrund von Kosten in Höhe von 100 Mio. US-Dollar¹¹⁰ undenkbar.¹¹¹ Durch den medizinisch-technischen Fortschritt, wie in Kapitel I.1.2 beschrieben, konnte eine erhebliche Kostenreduktion in der Durchführung von WGS erzielt werden.¹¹² Firmen forschen an Technologien, die eine Unterschreitung der 1.000 US-Dollar

¹¹⁰ Wetterstrand (2014): DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). www.genome.gov/sequencingcosts, aufgerufen am 01.07.2015.

¹¹¹ ten Bosch und Grody (2008): Keeping up with the next generation: massively parallel sequencing in clinical diagnostics. In: *J Mol Diagn*, 10.

¹¹² Shendure und Ji (2008): Next-generation DNA sequencing. In: *Nat Biotechnol*, 26.

Grenze pro WGS ermöglichen sollen.¹¹³ Ob ein derartiger Preis in der qualitätsgesicherten Versorgung des deutschen klinischen Settings realistisch sein wird, bleibt abzuwarten. Um die zu erwartenden Kosten einer Implementierung von WGS in das diagnostische Leistungsspektrum der GKV abschätzen zu können, ist es erforderlich, auf eine valide Kostenschätzung zurückgreifen zu können. Eine solche Kostenabbildung stellt die Grundlage für weiterführende Budget-Impact-Analysen dar, um die von der Solidargemeinschaft zu tragenden Kosten zu berechnen. Bisher konnten allerdings keine derartigen Erhebungen ausfindig gemacht werden.¹¹⁴ An diese fehlende Evidenz knüpft die nachfolgende Kostenerhebung an. Eine monetäre Bewertung der Durchführung von WGS im qualitätsgesicherten deutschen Versorgungskontext wurde erstmals vorgenommen.

2.3.2 Methodische Vorgehensweise zur Erhebung der Kosten

Eine notwendige Voraussetzung der Kostenerhebung stellt die Abbildung eines praxisorientierten Ablaufs einer WGS dar. Diese wurde gemäß den Prozessen am DKFZ und Einrichtungen der Universität Heidelberg entwickelt.¹¹⁵ Auf Grundlage einer detaillierten Beschreibung der Arbeitsschritte (Humangenetik, Bioinformatik, Molekularbiologie, Biotechnologie, Pathologie und pädiatrische Onkologie), die im Rahmen des EURAT-Projekts entwickelt wurden, konnten die zentralen Prozessschritte extrahiert und komprimiert dargestellt werden. Die Erhebung der Kosten erfolgte in drei Schritten entlang des erstellten Prozessablaufes. Die erforderlichen Ressourcen wurden identifiziert, quantifiziert und schließlich monetär bewertet. Wie in Kapitel I.1.2 beschrieben, ist der Markt der Sequenzierungstechnologien durch eine Vielzahl diverser Anbieter gekennzeichnet. Auf-

¹¹³ Collins (2010b): Has the revolution arrived? In: *Nature*, 464; Hayden (2014): The \$1,000 genome. In: *Nature News*, 507 und Service (2006): Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. In: *Science*, 311.

¹¹⁴ Frank et al. (2013b): Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence. In: *Health Economics Review*, 3.

¹¹⁵ Siehe das Kapitel „II.1.6 Die Handlungskette und institutionelle Herausforderung im Prozess der Genomsequenzierung“.

grund des hohen Marktanteils in diesem technologischen Bereich¹¹⁶ und der Kooperation mit dem DKFZ wurden zwei Sequenzierungsplattformen der Firma Illumina Inc., San Diego, CA, USA, zum zentralen Gegenstand der Untersuchung. Die Kostenabbildung erfolgt zum einen auf Basis des derzeit vorherrschenden Maschinentyps (HiSeq 2500) in der deutschen Versorgungslandschaft und zum anderen anhand HiSeq Xten, die zur neusten Generation der Hochdurchsatztechnologien zählt.

2.3.2.1 Erläuterung der einzelnen Arbeitsschritte

Nach der Erstellung eines komprimierten Prozessablaufes wird in drei Schritten vorgegangen, um die Gesamtkosten zu evaluieren.

Schritt 1: Identifizierung der Ressourcen: Auf Basis der erstellten Prozessabschnitte wurden zunächst alle wesentlichen Kostenfaktoren für die Erhebung identifiziert. Dieser Analyseschritt zielte auf die Identifizierung aller Kostenpositionen (Anlagegüter, Personalkosten, Energiekosten, Miete, Ressourcen zur Datenspeicherung etc.) im Rahmen einer Vollkostenrechnung ab. Anschließend wurden anhand der identifizierten Kostenfaktoren Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Mit dem Ziel, eine nicht standortspezifische Kostenanalyse zu generieren, wurde der Fokus der Kostenerhebung ausschließlich auf die medizinischen Einzelkosten gelegt. Die nicht-medizinischen Einzel- und Gemeinkosten wurden aufgrund der Standortspezifität von der monetären Bewertung ausgeschlossen. Eine Ausnahmeregelung wurde im Bereich der Investitionskosten der Sequenzierungstechnologie getroffen, da die Technologieplattform für die Durchführung von erheblicher Bedeutung ist. Die Kosten für die Personalaufwendungen werden in der Analyse zwischen ärztlichen, chemisch-technischen und bioinformatische Personal differenziert. Zusätzlich erfolgt eine Gliederung des Ablaufs in drei Prozessabschnitte, wel-

¹¹⁶ Studt (2015): Innovations Drive Rapid NGS Growth. <http://www.rdmag.com/articles/2015/08/innovations-drive-rapid-ngs-growth>, aufgerufen am 23.03.2016.

che als Präsequenzierungs-Prozess, Sequenzierungs-Prozess und Postsequenzierungs-Prozess definiert werden.

Schritt 2: Quantifizierung der Ressourcen: Der primäre Gegenstand des zweiten Analyseschrittes ist die quantitative Ermittlung der identifizierten Kostenfaktoren. In der Versorgungsrealität ist u. a. durch Wartungen, Ausfälle, Reinigungen und fehlende Sequenzierungsaufträge keine vollständige Auslastung (100 %) der Sequenzierungsplattformen möglich. Aus diesem Grund wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Effekte einer Auslastungsdifferenzierung untersucht und somit der Einfluss der Fixkostendegression aufgezeigt. Zunächst wurde von einer Volllauslastung ausgegangen. Anschließend wurde der Einfluss einer geringeren Auslastung (Auslastungsreduktion um 10 %) auf die Kostenhöhe simuliert. Die Quantifizierung des Zeitbedarfs für die Dateninterpretation ist mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, da hier die Expertenschätzungen zwischen einer Stunde und wenigen Tagen divergieren. Zudem sind die Zeitwerte sowohl vom Untersuchungsziel als auch von der Coverage abhängig.

Schritt 3: Bewertung der Ressourcen: In diesem Schritt wurden die zuvor identifizierten und quantifizierten Ressourcen monetär bewertet. Diese Bewertung erfolgte anhand von Daten und Gesprächen mit humangenetischen Experten, Kliniken und privatwirtschaftlichen Kooperationspartnern. Die Kostendaten im Bereich der Anschaffungs-, Wartungs-, und Materialkosten basieren auf Preislisten und Angaben des Unternehmens Illumina. Die Personaleinsatzzeiten für die einzelnen Arbeitsschritte wurden aus der Prozessdarstellung extrahiert oder durch Expertengespräche erhoben. Anschließend wurden die Zeitbedarfe durch Expertenangaben bewertet und mit monetären Durchschnittswerten hinterlegt. Als Berechnungsgrundlage für die Personalkosten im ärztlichen Bereich (Humangenetiker) wurde der Tarifvertrag des öffentlichen Dienstes für Ärzte an Universitätskliniken genutzt. Die Berechnungsgrundlage für die Evaluierung der Personalkosten im ärztlichen Bereich (Humangenetiker) stellt eine Arbeitszeit von 39,30 Wochenarbeitsstunden und das Bruttoarbeitsgehalt aus dem Tarifvertrag von Ärztinnen und Ärzten an Uni-

versitätskliniken (Stand 2014) dar. Bei einem Jahresarbeitgeberbruttolohn von 87.543,96 € und einer Wochenarbeitszeit von 39,30 Stunden (für das Tarifgebiet Baden-Württemberg) ergibt sich ein Minutenwert von 0,77 €. Für die Berechnung der Lohnkosten der Chemisch-Technischen Angestellten (CTA) wurde die Tariftabelle des öffentlichen Dienstes des Bundeslandes Baden-Württemberg als Kalkulationsbasis herangezogen. Hierbei wurde die Tariftabelle der Kommunen von 2014 verwendet. Bei einer wöchentlichen Arbeitszeit von 39 Stunden ergeben sich bei einem Arbeitgeberbruttolohn von 40.809,33 € Kosten von 0,36 € pro Minute. Als weitere Position im Bereich der Personalausgaben sind die Lohnkosten des Bioinformatikers zu nennen. Hierbei wurde ebenfalls auf den Tarifvertrag des öffentlichen Dienstes des Bundeslandes Baden-Württemberg zurückgegriffen. Bei einem jährlichen Arbeitgeberbruttolohn von 55.902,84 € und einer Arbeitszeit von 39 Stunden ergibt sich ein Minutenwert von 0,50 €. Für eine angemessene Umlage der Anschaffungs- und Wartungskosten wurde die Annuitätenmethode verwendet.¹¹⁷ Somit wurden jährliche Zahlungen, bestehend aus Zins- und Tilgungszahlungen, kalkuliert. Hierfür wurde eine Zinsrate von 3 % angenommen. In die Gesamtkostenkalkulation fließen zudem auch die Kosten für die Blutentnahme in Höhe von 5,65 € auf Grundlage des EBM ein.

2.3.2.2 Einfluss spezifischer Anwendungsfälle auf die Kostenhöhe

Die Kostenhöhe der Durchführung einer WGS kann durch mehrere Aspekte beeinflusst werden. Somit ergeben sich u. a. aufgrund von Ablaufcharakteristika des jeweiligen Anwendungsfalls, der Untersuchungsintention, dem klinischen Setting, technischen Aspekten, der Datengenerierung sowie der Auslastung der Sequenzierungsplattform unterschiedliche Gesamtkosten. Die initiale Untersuchungsintention und der jeweilige Fall der Anwendung hat sowohl einen Einfluss auf die Ausgestaltung der Durchführung als auch auf die einzelnen Prozessschritte.

¹¹⁷ Götze et al. (2015): Investment appraisal. Methods and models. Second Edition, Berlin/Heidelberg.

Divergenzen ergeben sich im Zuge der diagnostischen Anwendungen. Es muss in der Kostenerhebung unterschieden werden, ob sich ein Patient bereits in stationärer Behandlung befindet oder aus dem ambulanten Setting überwiesen wird. Dieser Aspekt beeinflusst durch den Prozessschritt der Anmeldung die administrativen Kosten. Zudem ist der Umfang der Beratung von der Untersuchungsintention abhängig. Handelt es sich bei den Patienten um einen gesunden Ratsuchenden, der diverse Informationen über genetische Dispositionen in Erfahrung bringen möchte, ist eine umfassende Aufklärung und Befundrückmeldung notwendig. Dies gestaltet sich hingegen bei einer gezielten Untersuchung beispielsweise auf spezifische Genmutationen als weniger zeitintensiv und somit auch weniger umfangreich. Auch die Gewinnung des genetischen Materials (Blut, Speichel, Gewebe etc.) wirkt sich auf die Gesamtkosten aus. Es entstehen z. B. unterschiedliche Kosten für die Gewebeentnahme, je nachdem ob histologisches Gewebe während einer Operation entnommen wird oder ob die Entnahme in einem gesonderten Prozessschritt stattfindet. Aufgrund der großen Variabilität der Ausgestaltungsmöglichkeiten und der diversen Einflussparameter auf den Ablauf einer WGS wurde ein Base-Case-Szenario definiert. Dabei wurde ein Anwendungsfall konstruiert, bei welchem es sich um einen Patienten mit einem unklaren Phänotyp aus dem ambulanten Setting handelt. Das genetische Material wird mittels einer Blutentnahme gewonnen. Weiterhin wurden technische Parameter für das Base-Case-Szenario festgelegt. Das Szenario sieht eine Auslastung der Sequenzierungsplattform von 80 % und eine Sequenzierung mit einer 30-fachen Coverage vor. Die Wahl der Coverage korreliert nicht nur mit der Fehlerrate des Sequenzierungsergebnisses, sondern hat sowohl einen Einfluss auf den Umfang der generierten Datenmenge als auch auf die Laufzeit der Sequenzierungsplattform für einen Sequenzierungsdurchlauf.

2.3.3 Ergebnisdarstellung innerhalb der einzelnen Prozessschritte

2.3.3.1 Abbildung eines praxisbezogenen Prozessablaufs

Die Extraktion der wesentlichen Schritte aus einer detaillierten Prozessbeschreibung stellt eine notwendige Voraussetzung zur Erhebung der Gesamtkosten einer WGS dar. Der in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellte praxisbezogene Prozessablauf dient als Ausgangsbasis der vorliegenden Kostenevaluierung.

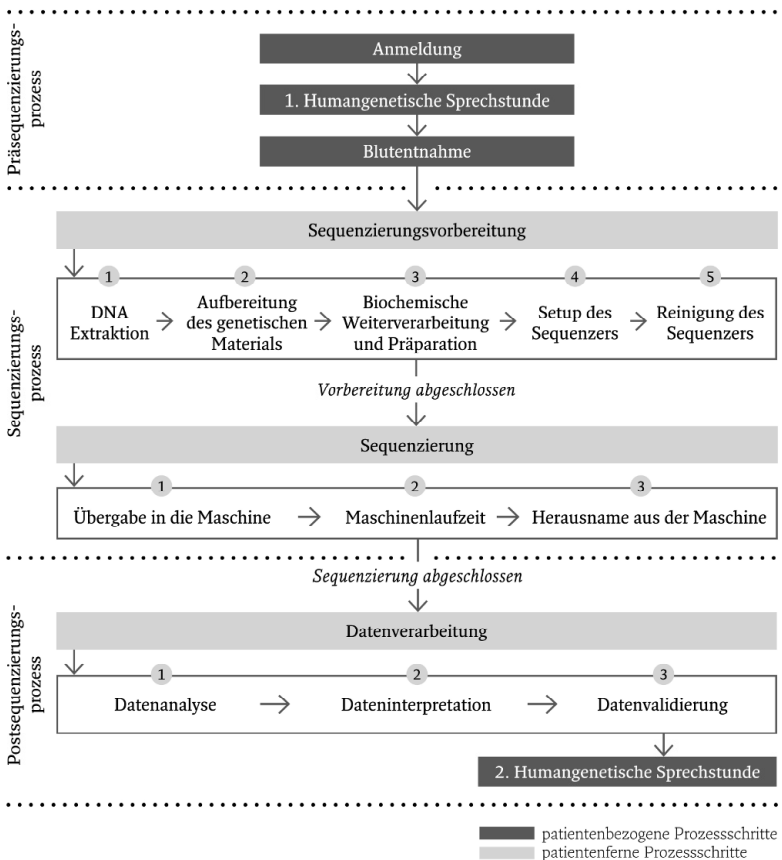


Abbildung 3: Prozessablauf einer WGS

Eigene Darstellung

Anhand der Charakteristika der Durchführung einer WGS und einer Differenzierung in patientennahe und patientenferne Arbeitsschritte kann eine Gliederung des Durchführungsprozesses vorgenommen werden. Es ergibt sich folgende dreiteilige Prozessstruktur:

- Präsequenzierungsprozess
- Sequenzierungsprozess
- Postsequenzierungsprozess

2.3.3.2 *Darstellung der identifizierten notwendigen Ressourcen*

Entsprechend der vorgenommenen Gliederung kann in jedem Prozessabschnitt zwischen Einzel- und Gemeinkosten differenziert werden.

Wie der Abbildung 4 zu entnehmen ist, setzen sich die Gesamtkosten des Präsequenzierungsprozesses aus den Personalkosten für den Facharzt für Humangenetik und die administrativen Angestellten, den Einzelkosten in der Funktionsabteilung Labor sowie den Gemeinkosten für Energie, Wasser und Verwaltung zusammen. Im *Sequenzierungsprozess* entstehen Kosten für die diagnostische Untersuchung. Wesentliche Arbeitsschritte stellen hierbei die Präparation, Aufarbeitung und biochemische Weiterverarbeitung des genetischen Materials dar. Weitere Arbeitsschritte sind in diesem Prozessschritt der Setup des Sequenzers und die Reinigung nach der Entnahme des Sequenzierungsmaterials. Die Kosten der Sequenzierungsphase setzen sich aus den Kosten für das chemisch-technische Personal, das benötigte Sequenzierungsmaterial, den umgelegten Anschaffungs- und Wartungskosten für die Sequenzierungsmaschine und den Gemeinkosten für Energie, Wasser, Verbrauchsmaterialien etc. zusammen. Die Darstellung der Posten dieses Prozessschrittes ist ebenfalls in Abbildung 4 zu finden. Der *Postsequenzierungsprozess* gliedert sich in die Analyse, Interpretation und Validierung der gewonnenen Daten sowie die Kosten für die abschließende humangenetische Sprechstunde zur Befundübermittlung. Die Personalkosten gliedern sich dabei in die Kosten für den Humangenetiker, Bioinformatiker und das chemisch-technische Personal. Zudem entstehen in diesem Prozessschritt Gemeinkosten für die Verwaltung und die Nutzung der IT-Infrastruktur.

Prozessphase	Einzel- oder Gemeinkosten	Kostenart	Kostenposition
Präsequenzierung	Einzelkosten	Personalkosten	Arztkosten (Humangenetiker)
		Kosten für die Blutentnahme	Material- und Personalkosten
	Gemeinkosten	Personalkosten	Administratives Personal der Anmeldung
		Kosten der Funktionsabteilungen Kosten für Verwaltung, Material, Energie, Infrastruktur etc.	Labor; Humangenetik
Sequenzierung	Einzelkosten	Kosten für Personal Kosten für Sequenzierungsmaterial	Chemisch-technisches Personal Flowcell/Chip ¹¹⁸ , Sequenzierungsschemikalien; Präparationsset; Material für DNA Extraktion
		Kosten der Funktionsabteilungen	Anschaffungskosten pro Genom; Wartungskosten pro Genom (siehe Kosten der Sequenzierungsplattformen)
	Gemeinkosten	Kosten für Verwaltung, Infrastruktur, Energie etc.	
Post-sequenzierung	Einzelkosten	Kosten für Personal	Chemisch-technisches Personal; Humangenetiker; Bioinformatiker
	Gemeinkosten	Kosten der Funktionsabteilungen Kosten für Verwaltung, Infrastruktur, Energie etc.	IT-Kosten

Tabelle 4: Kostenpositionen innerhalb der einzelnen Prozessschritte
Eigene Darstellung

¹¹⁸ Flowcell ist wie folgt definiert: “The Illumina flow cell is a planar optically transparent surface similar to a microscope slide, which contains a lawn of oligonucleotide anchors bound to its surface.” Holt und Jones (2008): The new paradigm of flow cell sequencing. In: Genome Res, 18.

2.3.3.3 *Quantifizierung und monetäre Bewertung der Ressourcen*

Anhand der identifizierten Ressourcen des ersten Analyseschrittes konnten Ein- und Ausschlusskriterien für die zu bewertenden Ressourcen definiert werden. Der Fokus der Erhebung richtet sich auf die medizinischen Einzelkosten. Die einzige Ausnahme stellt die Inkludierung der Investitionskosten dar. Nicht-medizinische Einzel- und Gemeinkosten wurden aufgrund der Standortspezifität von der monetären Bewertung ausgeschlossen.

Kosten des Präsequenzierungsprozesses: Der Prozess der Präsequenzierung ist im Wesentlichen durch die Personalkosten gekennzeichnet. Für die erste humangenetische Sprechstunde wird ein Zeitaufwand von 45-60 Minuten angegeben. Bei einem evaluierten Minutenwert von 0,77 € ergeben sich Kosten von 40,43 € für einen durchschnittlichen Wert von 52,5 Minuten. Weiterhin entstehen für die Blutentnahme Kosten von 5,65 €. Somit betragen die Gesamtkosten für den ersten Prozessabschnitt 46,08 €.

Kosten des Sequenzierungsprozesses: Die Kosten des Sequenzierungsprozesses setzen sich aus den Personalkosten für die chemisch-technischen Angestellten (CTA), den Kosten der Funktionsabteilung sowie den Kosten für das Sequenzierungsmaterial zusammen. Für die DNA Extraktion entstehen neben den Materialkosten auch Personalkosten in Höhe von 5,40 €.

Personalkosten

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 5) verdeutlicht sowohl die benötigte Zeit für die einzelnen Arbeitsschritte als auch die dafür anfallenden Lohnkosten.

Arbeitsschritt	Durchschnittlicher Zeiteinsatz (in Minuten)		Durchschnittlicher Lohn pro WGS (in €)	
	HiSeq 2500	HiSeq Xten	HiSeq 2500	HiSeq Xten
DNA Extraktion	15	15	5,40	5,40
Aufarbeitung Gewebe (Amplifikation auf cBot*)	37,5	-	13,50	-**
Gewebepräparation und biochemische Weiterver- arbeitung	300	300	108,00	108,00
Setup des Sequenzers***	2	1,25	0,72	0,45
Reinigung des Sequen- zers****	3,5	2,19	1,26	0,79
Übergabe in die Maschine	10	10	3,60	3,60
Herausnahme aus der Maschine	10	10	3,60	3,60
Gesamt			136,08	121,84

*Ein cBot ist ein automatisiertes System, welches von DNA-Einzelmolekül-Matrizen Klone erzeugt und diese durch eine Synthese für die Sequenzierung vorbereitet. Illumina (2015): cBot. <http://www.illumina.com/products/cbot.html>, aufgerufen am 01.07.2015.

**Die HiSeq Xten ist ein Onboard-Cluster-System, welches keinen cBot benötigt. Somit werden diese Kosten bei der Berechnung der Personalkosten für die HiSeq Xten nicht berücksichtigt.

*** Die Kosten dieses Arbeitsschrittes variieren mit der Auslastung der Flowcell. Es wurde hierfür ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 35 Minuten pro Durchlauf angegeben. Bei einer 30x Coverage wird somit der Zeitaufwand auf 10 Genome auf der HiSeq 2500 und auf 16 Genome auf der HiSeq Xten umgelegt.

**** Die Kosten dieses Arbeitsschrittes variieren mit der Auslastung der Flowcell. Es wurde hierfür ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 20 Minuten pro Durchlauf angegeben. Bei einer 30x Coverage wird somit der Zeitaufwand auf 10 Genome auf der HiSeq 2500 und auf 16 Genome auf der HiSeq Xten umgelegt.

Tabelle 5: Personalkosten des Sequenzierungsprozesses

Quelle: Eigene Darstellung

Anschaffungskosten

Es bestehen erhebliche Unterschiede in Höhe der Anschaffungskosten zwischen den Sequenzierungsplattformen. Die Anschaffungskosten der HiSeq 2500 betragen beispielsweise lediglich ca. 8 % der Anschaffungskosten der HiSeq Xten. Jedoch belaufen sich die umgelegten Anschaffungskosten der Sequenzierungsplattform HiSeq 2500 bei einer Auslastung von 80 % auf 485,29 € für ein humanes Genom, wohingegen bei der HiSeq Xten umgelegte Anschaffungskosten in Höhe von nur 199,89 € anfallen. Dies zeigt, dass die Faktoren „Zeit pro Durchlauf“ und „Anzahl der Genome pro Durchlauf“ einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der umzulegenden Kosten haben. Somit fallen bei der HiSeq 2500 trotz der deutlich geringeren Anschaffungskosten höhere umgelegte Kosten an. Der Technologieanbieter gibt die durchschnittliche Nutzungsdauer auf drei Jahre an. Bei der Annahme einer Auslastung von 80 %, einer 30-fachen Coverage und einer Maschinenlaufzeit von drei Jahren ist es theoretisch möglich, in diesem Zeitraum 1.458 Genome auf der HiSeq 2500 und mittels der HiSeq Xten sogar 46.692 humane Genome zu sequenzieren.

Kosten für den Servicevertrag und die Wartung

Fixkosten für die Serviceleistungen und die technische Wartung sind weitere Kosten, die auf eine WGS umgelegt werden. Die nachfolgende Tabelle 6 veranschaulicht die Kosten für Wartungs- und Serviceverträge. Im ersten Jahr sind diese Kosten in den Anschaffungskosten enthalten, müssen jedoch in den nachfolgenden zwei Laufzeitjahren der Plattform additiv vom Leistungserbringer aufgebracht werden. Die umgelegten Wartungskosten betragen bei der HiSeq2500 122,11 € und 41,38 € bei der HiSeq Xten.

Durchlaufcharakteristika der Maschine	HiSeq 2500	HiSeq Xten
Genome pro Durchlauf	10	160*
Tage pro Durchlauf	6	3
Anzahl der Genome bei einer Auslastung von 80 %	486	15.564
Anschaffungskosten für Plattform und cBot (in €)		
Anschaffungskosten (gesamt)	667.128,00	8.800.000,00
Umlage auf 3 Jahre Laufzeit**	235.850,00	3.111.067,20
Anschaffungskosten pro Genom	485,29	199,89
Wartungskosten (in €)		
Maschine	78.313,00	910.800,00
cBot	5.620,00	-
Wartungskosten (gesamt)***	167.866,00	1.821.600,00
Umlage auf 3 Jahre Laufzeit****	59.345,73	643.990,91
Wartungskosten pro Genom	122,11	41,38

* Eine HiSeq Xten besteht aus 10 HiSeq 2500. Auf einer HiSeq 2500 können 16 Genome pro Durchlauf sequenziert werden, somit können auf 10 Maschinen maximal 160 Genome zeitgleich sequenziert werden.

** Für die Umlage der Anschaffungskosten auf drei Jahre wurde die Annuitätenmethode mit einer Zinsrate von 3 % verwendet.

*** Wartungskosten entstehen nicht im ersten Jahr. Um jedoch eine einheitliche Umlage der Kosten zu erreichen, wurden die Kosten der zwei auf drei Jahre umgelegt.

**** Für die Umlage der Wartungskosten auf drei Jahre wurde die Annuitätenmethode mit einer Zinsrate von 3 % verwendet.

Tabelle 6: Umgelegte Anschaffungs- und Wartungskosten pro Genom
Eigene Darstellung

Materialkosten

Die Kosten für das Sequenzierungsmaterial setzen sich aus mehreren Komponenten (Flowcell, Material für die Template Preparation und Chemie für die Sequenzierung) zusammen. Gekennzeichnet ist ein Durchlauf, der sogenannte „run“, durch die zeitgleiche Sequenzierung von genetischem Material auf zwei Flowcells. Die Kosten für das Sequenzierungsmaterial verteilen sich somit bei der HiSeq Xten auf 16 (pro Maschine) und bei der HiSeq 2500 auf 10 menschliche Genome in einem Durchlauf. Auf der HiSeq Xten können 160 Genome zeitgleich sequenziert werden. Wie aus der nachfolgenden Tabelle 7 ersichtlich wird, sind die Kosten für das Sequenzierungsmaterial ein erheblicher Kostenfaktor. Besonders deutlich wird durch diese Kos-

tenposition, dass die Verwendung unterschiedlicher Maschinentypen (HiSeq 2500 oder HiSeq Xten) zu divergenten Gesamtkosten führt. Aus Tabelle 7 kann ebenfalls entnommen werden, dass die notwendigen Materialkosten für die Sequenzierung auf der HiSeq Xten erheblich geringer sind, als bei der in der deutschen humangenetischen Versorgung aktuell vorherrschenden Sequenzierungsplattform (HiSeq 2500). Durch geringere Materialkosten und einen höheren Durchsatz können Materialkosten von 781,58€ pro Genom erzielt werden.

Kosten für Sequenzierungsmaterial (in €)	HiSeq 2500		HiSeq Xten**	
	per flowcell	per run*	per flowcell	per run
Anzahl der Genome pro flowcell/ run	5	10	8	16
Fixe Kosten per run				
Flowcell per chip	5.377,00	10.754,00***	2.284,50	4.569,00****
Sequencing chemistry	8.713,00	17.426,00#	3.727,50	7.455,00
Variable Kosten per run###				
Template Preparation°	137,30	274,60	219,68	439,36
DNA Extraktion**	13,10	26,20	20,96	41,92
Lauf gesamt	14.240,40	28.480,80	6.252,64	12.505,28
Materialkosten pro Genom	2.848,08	2.848,08	781,58	781,58

*Bezeichnet einen Durchlauf mit zwei Flowcells.

**Bestehend aus zehn HiSeq 2500.

***Diese Kosten entstehen durch die Verwendung des Produktes TruSeq SBS Kit v3 – HS (200 cycles).

****Diese Kosten entstehen durch die Verwendung des Produktes HiSeqX Ten Reagent Kit v2. Grundsätzlich sind Chemikalien und Flowcells für die HiSeq Xten als Sequenzierungspaket verfügbar.

#Diese Kosten entstehen durch die Verwendung des Produktes TruSeq PE Cluster kit v3 – cBot – HS.

##Diese Kosten entstehen durch die Verwendung des Produktes HiSeqX Ten Reagent Kit v2.

###Variable Kosten pro Durchlauf/run sind nicht Bestandteil der Fixkostendegression.

°Für die Template Präparation können die Produkte TruSeq DNA Nano Sample Preparation Kit und TruSeq DNA PCR-free Sample Preparation kit verwendet werden. Hierfür entstehen Kosten von 27,46 € per sample/Genom.

**Kosten in Höhe von 2,62 € entstehen für die Verwendung von QIAamp DNA Blood Mini Kit. QIAGEN (2016): QIAamp DNA Blood Mini Kit <https://www.qiagen.com/de/shop/sample-technologies/dna/dna-preparation/qiaamp-dna-blood-mini-kit#orderinginformation>, aufgerufen am 23.03.2016.

Tabelle 7: Materialkosten pro Ganzgenom
Eigene Darstellung

Auslastungsdifferenzierung

Die Auswertungen einer unterschiedlichen Auslastung der Sequenzierungsplattformen werden in der nachfolgenden Tabelle 8 dargestellt. Deutlich werden hierbei die Effekte der Fixkostendegression auf die Höhe der Kosten einer Durchführung von WGS. Bei einer angenommenen Auslastung von 80 % belaufen sich die Kosten für Anschaffung, Wartung und Material bei der HiSeq 2500 auf 3.455,48 € und bei der HiSeq Xten auf 1022,85 €.

Auslastung	Kosten- position	Gerätetyp			
		HiSeq 2500		HiSeq Xten	
		Kosten in €	Genome	Kosten in €	Genome
100 %	Material	2.848,08	608	781,58	19.456
	Anschaffung	387,91		159,90	
	Wartung	97,61		33,10	
	Lauf gesamt	3.333,60	974,58		
90 %	Material	2.848,08	547	781,58	17.510
	Anschaffung	431,17		177,67	
	Wartung	108,49		36,78	
	Lauf gesamt	3.387,74	996,03		
80 %	Material	2.848,08	486	781,58	15.564
	Anschaffung	485,29		199,89	
	Wartung	122,11		41,38	
	Lauf gesamt	3.455,48	1022,85		
70 %	Material	2.848,08	425	781,58	13.619
	Anschaffung	554,94		228,44	
	Wartung	139,64		47,29	
	Lauf gesamt	3.542,66	1.057,31		
60 %	Material	2.848,08	364	781,58	11.673
	Anschaffung	647,94		266,52	
	Wartung	163,04		55,17	
	Lauf gesamt	3.659,06	1.103,27		

Tabelle 8: Effekte der Auslastungsdifferenzierung
Eigene Darstellung

Kosten des Postsequenzierungsprozesses: Die Kosten des Postsequenzierungs-Prozess entstehen primär durch Personalkosten. Nach der Analyse und Interpretation der Daten schließt der Prozess der Durchführung einer WGS mit der zweiten humangenetischen Sprechstunde ab, welche ein obligater Bestandteil in einer qualitätsgesicherten Versorgung ist. Die Personalkosten werden in diesem Prozessabschnitt zwischen den Aufwendungen für den Humangenetiker und Bioinformatiker differenziert. Die Herleitung der Lohnkosten des Humangenetikers für die genetische Beratung und Ergebnisübermittlung im Rahmen der zweiten humangenetischen Sprechstunde wurde bereits im Prä-Sequenzierungsprozess näher erläutert. Äquivalent zur ersten humangenetischen Sprechstunde ergeben sich auch für das abschließende Gespräch mit einem Umfangs von ca. 45-60 Minuten ebenfalls durchschnittliche Kosten in Höhe von 40,43 €. Die Expertenschätzungen bezüglich des zeitlichen Aufwands der bioinformatischen Interpretation divergieren erheblich. Angaben zwischen einer Stunde bis zu wenigen Tagen und Wochen erschweren eine genaue Kalkulation für die bioinformatische Interpretation. Auf Grundlage des Base-Case-Szenarios wurde ein zeitlicher Aufwand von 6 Stunden angenommen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von 180 € für die bioinformatische Interpretation.

Darstellung der Gesamtkosten: Die Gesamtkosten sind der kumulierte Wert der identifizierten und monetär bewerteten Ressourcen der drei Prozessschritte. In der nachfolgenden Tabelle werden sowohl die Kosten der einzelnen Prozessabschnitte als auch die Gesamtkosten dargestellt.

Kosten pro Prozessabschnitt (in €)	HiSeq 2500	HiSeq Xten
Präsequenzierungsprozess		
Blutentnahme	5,65	5,65
Personalkosten		
Humangenetiker	40,43	40,43
Gesamt Präsequenzierungsprozess	46,08	46,08
Sequenzierungsprozess		
Personalkosten		
CTA	136,08	121,84
Kosten der Funktionsabteilung		
Umgelegte Anschaffungskosten	485,29	199,89
Umgelegte Wartungskosten	122,11	41,38
Sequenzierungsmaterial	2.848,08	781,58
Gesamt Sequenzierungsprozess	3.591,56	1.144,69
Postsequenzierungsprozess		
Personalkosten		
Humangenetiker	40,43	40,43
Bioinformatiker	180,00	180,00
Gesamt Postsequenzierungsprozess	220,43	220,43
Gesamt (in €)	3.858,06	1.411,20

Tabelle 9: Gesamtkosten einer WGS bei 80 % Auslastung der Sequenzierungsplattform

Eigene Darstellung

Bei einer angenommenen Auslastung der Sequenzierungsplattform von 80 % und einer 30-fachen Coverage betragen die Kosten einer WGS im deutschen Versorgungssetting derzeit 3.858,06 €. Diese Kosten können durch den Einsatz der neusten Hochdurchsatztechnologie (HiSeq Xten) um etwa 63 % auf 1.411,20 € gesenkt werden. Der Sequenzierungsprozess wurde als der kostenintensivste Bestandteil einer WGS identifiziert. Grund hierfür ist das Sequenzierungsmaterial und die umgelegten Kosten der Funktionsabteilung.

2.3.4 Bewertung der Ergebnisse sowie Darstellung der Limitationen der Kostenerhebung

Die evaluierten Gesamtkosten von 3.858,06 € für die Durchführung einer WGS schaffen eine erste transparente Kalkulationsgrundlage für die Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitswesen. Derartige Kostenanalysen stellen nicht nur einen elementaren Grundstein für Implementierungsentscheidungen in die qualitätsgesicherte Versorgungspraxis dar, sondern erlauben auch Rückschlüsse auf zukünftige Aufwendungen zulasten der Kostenträger. Nicht abzuschätzen sind allerdings die Folgekosten, die aufgrund des prädiktiven Potentials entstehen. Eine genomweite Analyse besitzt neben der Identifikation der genetischen Ursache einer bereits manifestierten Erkrankung auch das Potential nicht-intendierte Zusatzbefunde zu generieren.¹¹⁹ Diese Zusatzbefunde sind unabhängig von der Fragestellung und führen zu einer Ausweitung der Leistungsmenge. Der Grund hierfür ist die Erweiterung des Indikationsbegriffs. Ohne eine Begrenzung der Indikationsstellung führt das subjektive Element der Erkrankungsanxiety zu einer vermehrten Inanspruchnahme diverser diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen.

Eine generalisierbare Kostenschätzung ist für diese diagnostische Leistungserbringung grundsätzlich nicht möglich. Die Durchführung einer WGS kann durch diverse technische, institutionelle, patientenrelevante und personelle Aspekte beeinflusst werden. Unterschiede im Prozessablauf können bereits mit dem Zugang zur genetischen Analyse entstehen. Eine Anmeldung zur Untersuchung ist der erste Schritt im Prozessablauf. Allerdings kann diese, sofern sich der Patient bereits in stationärer Behandlung befindet, aufgrund des Gemeinkostencharakters aus der Prozesskostenerhebung ausgegliedert werden. Ähnlich verhält es sich mit den Kosten für die Entnahme des genetischen Materials. Hier divergieren die Kosten nicht nur mit dem Kontext der Untersuchung, sondern auch in der Art der Generierung des genetischen Materials (Gewebeprobe oder Blutentnahme). Die Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung, die

¹¹⁹ Siehe hierzu auch das Kapitel „II.1.2 Zusatzbefunde und ihre Rückmeldung an den Patienten“.

während einer Operation durchgeführt wird, kann dabei dem Posten der Gemeinkosten zugerechnet werden. Diese Kosten (Arztkosten, Anästhesie, Materialkosten für die Operation) sind Bestandteil der initialen OP (z. B. Tumorentfernung). Einen obligaten Bestandteil der qualitätsgesicherten Versorgung stellt die humangenetische Sprechstunde im Präsequenzierungs-Prozess dar und kann sich durch unterschiedliche Kostenwerte aufgrund des variierenden Umfangs für die notwendige Beratung auszeichnen.

Kostenfaktoren, die einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe der Gesamtkostenkalkulation haben, sind im zweiten Prozessabschnitt zu finden. Die Kosten des Sequenzierungs-Prozesses divergieren aufgrund mehrerer Aspekte, wie z. B. der Auswahl der Sequenzierungsplattform, der Auslastung der Flowcell und der Wahl der Coverage. Die Wahl der Sequenzierungstechnologie ist die erste strategische Entscheidung für eine Implementierung von WGS ins diagnostische Leistungsspektrum. In dieser Erhebung wurde ein Kostenvergleich zwischen den Sequenzierungsplattformen HiSeq 2500 und HiSeq Xten vorgenommen. Dieser Vergleich verdeutlichte, dass die Auswahl der Technologie nicht nur zu erheblichen Unterschieden in der Höhe der Anschaffungs- und Wartungskosten, sondern auch zu divergierenden Kostenwerten im Bereich des benötigten Sequenzierungsmaterials führt. Die umgelegten Anschaffungskosten sind bei voller Auslastung bei der HiSeq Xten (welche ca. dreizehnmal so teuer ist) aufgrund des hohen Durchsatzes etwa 60 % niedriger, als bei der derzeit gängigen Sequenzierungstechnologie. Eine ähnliche Situation ergibt sich auch bei den Kosten für das Sequenzierungsmaterial. Diese Tatsache verdeutlicht die strategische Relevanz der Auswahl der Sequenzierungsplattform. Vor der Implementierung und Anschaffung einer NGS-Technologie muss für die Maschinenlaufzeit eine präzise Vorkalkulation bezüglich der voraussichtlichen Sequenzierungsbedarfe vorgenommen werden. Aufgrund der Fixkostendegression hat die Auslastung der Maschinen einen erheblichen Einfluss auf die Kosten pro Genom. Durch eine prozentuale Auslastungsreduktion konnte der Einfluss der umgelegten Anschaffungs- und Sequenzierungsmaterialkosten pro Genom simuliert werden. In der Praxis kann bedingt durch Wartungen und Reparaturen keine

Vollauslastung erreicht werden. Existiert aufgrund fehlender Sequenzierungsbedarfe eine zu geringe oder nicht optimale Auslastung der Plattformen, wirkt sich dies (außerkalkulatorisch) negativ auf die Gesamtkosten aus. Ein derartiges Problem kann u. a. aus der Verlagerung der Sequenzierung des genetischen Materials ins Ausland hervorgehen. Die Auslagerung und Vergabe der Sequenzierungsaufträge an ausländische Sequenzierungsdienstleister hat einen Einfluss auf die Auslastung der Technologien im Inland.

Grundsätzlich wird durch den Einsatz der neusten Generationen der Sequenzierungstechnologien eine wesentliche Voraussetzung für die Generierung von niedrigeren Durchschnittskosten geschaffen. Allerdings stellen die Investitionskosten von 8,8 Millionen € für die HiSeq Xten eine Zugangsschwelle dar, die für viele Institutionen nicht finanzierbar ist. Das Resultat ist ein Markt, an dem sich abhängig von den generierten Durchschnittskosten günstige und teure Sequenzierungsangebote gegenüberstehen.¹²⁰

Auch die Auslastung der Flowcell hat einen Einfluss auf die Kostenhöhe. Die Flowcell ist ein fixer Bestandteil eines Sequenzierungsdurchlaufs. Beispielsweise können auf einer Flowcell für den Maschinentyp HiSeq 2500 fünf und auf einer Flowcell der HiSeq Xten acht humane Genome sequenziert werden. In der Untersuchung wurde von einer vollständigen Auslastung der Flowcell ausgegangen. Kann allerdings keine optimale oder vollständige Auslastung der Flowcell erreicht werden, steigen die Kosten pro Genom an.

Mit der Wahl der Coverage korreliert sowohl die Testgüte als auch die Kostenhöhe. Aus medizintechnischer Perspektive haben die Anzahl und Häufigkeit des Auslesens der Genabschnitte einen Einfluss auf die Sensitivität der Detektion.¹²¹ Entsprechend der angestrebten Validität des genetischen Analyseergebnisses wird die Coverage angepasst. Im Bereich von Tumorsequenzierungen wird aufgrund der komplexen Tumorstrukturen oft mit einer sehr hohen

¹²⁰ Siehe Kapitel „II.2.2.1.2 Anforderung an die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im deutschen Gesundheitswesen“.

¹²¹ Meynert et al. (2014): Variant detection sensitivity and biases in whole genome and exome sequencing. In: BMC Bioinformatics, 15.

Coverage (etwa 200fach) sequenziert.¹²² Das Base-Case-Szenario weist eine 30-fache Coverage auf. Aktuell ist das die am meisten empfohlene Coverage für qualitativ hochwertige Analyseergebnisse.¹²³ Die Kostendaten von Illumina basieren zudem auf dieser Angabe. Grundsätzlich beeinflusst die Wahl der Coverage nicht nur die Dauer des Sequenzierungsdurchlaufs, sondern durch den Umfang der anfallenden genetischen Daten auch die Kosten der Datenspeicherung.

Mit dem Prozess der Postsequenzierung wird die Durchführung einer WGS abgeschlossen. Dieser Prozessabschnitt ist im Wesentlichen durch die Verarbeitung der generierten Daten, deren Weiterverwendung und Weitergabe gekennzeichnet. Er stellt zudem den personalkostenintensivsten Prozessabschnitt dar. Für die Dateninterpretation und -validierung durch den Bioinformatiker sowie die zweite humangenetische Sprechstunde entstehen die hauptsächlichen Personalkosten in diesem Prozessabschnitt. In Rahmen der Dateninterpretation werden die angefallenen Datenmengen auf genotypische Veränderungen untersucht. Durch die Interpretation des Outputs aus der Analysesoftware wird die medizinische Relevanz für die entscheidenden Akteure herausgearbeitet und verwertbar gemacht. Die Auswahl der Analyseprogramme resultiert aus den individuellen Entscheidungen und Präferenzen der ausführenden Bioinformatiker in Absprache mit der Humangenetik. Der Analyseprozess wird neben diesen Faktoren ebenfalls durch die Erfahrung der Akteure beeinflusst. Dies verdeutlichen auch die divergenten Schätzungen der Zeitbedarfe durch die bioinformatischen und humangenetischen Experten. Der Zeitbedarf für die Dateninterpretation ist somit ein Posten, welcher sowohl in Abhängigkeit der Fragestellung, als auch durch

¹²² Schlötterer et al. (2014): Sequencing pools of individuals – mining genome-wide polymorphism data without big funding. In: *Nature Reviews Genetics*, 15 sowie Kofler und Schlötterer (2014): A guide for the design of evolve and resequencing studies. In: *Molecular biology and evolution*, 31.

¹²³ Dewey et al. (2012): DNA sequencing: clinical applications of new DNA sequencing technologies. In: *Circulation*, 125

die Expertise des ausführenden Bioinformatikers zu Divergenzen führt. Da auch die Zeit für die Softwareprogrammierung von der bioinformatischen Expertise und der spezifischen Softwarelösung abhängt, ist diese Kostenposition nicht verallgemeinerbar. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die Software "ready to use" ist. Dementsprechend erfolgte keine Umlage der Kosten für die Softwareprogrammierung pro Genom.

Weiterhin ist der Posten der Datenvalidierung schwer zu kalkulieren. Eine Datenvalidierung findet nur nach der Identifikation von erkrankungsrelevanten Mutationen statt. Die entdeckten Mutationen und Biomarker werden dabei mit der sogenannten Goldstandardmethode nach Sanger überprüft.¹²⁴ Da sich die genetischen Auffälligkeiten in ihrer Anzahl von Patient zu Patient unterscheiden und keine pauschalisierende Angabe der durchschnittlichen Häufigkeiten von Mutationsverdachten möglich ist, konnte diese Kostenposition nicht abgebildet werden. Zudem muss die Überprüfung und Validierung der Ergebnisse von NGS und Sanger über ein automatisiertes Softwaresystem stattfinden, da ein manuelles Vorgehen nicht praktikabel ist. Dabei treten ähnliche Probleme wie bei der Softwareprogrammierung und -nutzung auf.

Grundsätzlich sind bei den IT-bezogenen Prozessschritten die Rechenzeiten der Computersysteme zu berücksichtigen. Expertenschätzungen divergieren auch in diesem Aspekt zwischen Tagen oder Wochen. Diese Kosten wurden aufgrund des Gemeinkostencharakters nicht mit in die Erhebung inkludiert. Die Betrachtung der Kosten für die Datenspeicherung ist im mittel- bis langfristigen Zeithorizont sowohl in der Versorgung als auch in der Forschung ein wesentlicher Kostenfaktor. Aufwendungen für die IT-Infrastruktur stellen einen erheblichen Anteil der Investitionskosten dar. Aufgrund der standortspezifischen Investitions-, Instandhaltungs- und Betriebskosten können diese allerdings kaum generalisierbar abgebildet werden. Diskrepanzen sind vor allem zwischen Listen- und Projektpreisen ersicht-

¹²⁴ McCourt et al. (2013): Validation of next generation sequencing technologies in comparison to current diagnostic gold standards for BRAF, EGFR and KRAS mutational analysis. In: PLoS One, 8.

lich. Dabei bestimmen langfristige Kooperationen, Mengeneffekte und Discounts die standortspezifischen Kosten. Diese Faktoren haben im Rahmen einer Vollkostenrechnung einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Gesamtkosten.

Gemeinkosten wie Energie, Wasser, Miete, aber auch Verwaltungskosten werden in dieser Erhebung nicht berücksichtigt. Aufgrund der Standortspezifität unterliegen diese einer hohen Variabilität. Standortspezifische Rahmenbedingungen, wie krankenhausindividuelle Verbrauchspreise für Energie und Wasser, der lokale Mietspiegel sowie die Organisation und die Personalkosten der Verwaltungsstruktur, haben einen Einfluss auf die Kostenhöhe. Eine Erhebung in direkter Kooperation mit einer Institution könnte eine Berücksichtigung dieser Kosten ermöglichen. Präzise Kostenschätzungen mittels einer standortspezifischen Evaluation auf Vollkostenbasis sind für Vergütungsentscheidungen empfehlenswert. Ein optimal ausgestalteter Vergütungsbetrag ist für die Diffusion von WGS im Markt essentiell. Eine Unterfinanzierung würde auf der einen Seite zu einem verminderten Einsatz seitens der Leistungserbringer und eine Überfinanzierung auf der anderen Seite zur geringeren Bereitschaft der Erstattung durch die Kostenträger führen. Die Erhebung der Kosten entlang der am DKFZ in Heidelberg erstellten Prozesskette sowie die monetäre Bewertung der identifizierten Kostenpositionen mittels der Erfahrung humangenetischer Experten und des Technologieanbieters Illumina stellen weitere Limitationen der Analyse dar. In den Prozessablauf fließen standortspezifische Charakteristika der Aufbau- und Ablauforganisation des DKFZ ein und können von anderen Organisationseinheiten abweichen. Grundlage der Kostenerhebung im Bereich der Anschaffungs-, Wartungs-, und Materialkosten stellen die Angaben des Unternehmens Illumina dar, welche durch einen großen Verbreitungsgrad gekennzeichnet sind. Allerdings ist zu beachten, dass eine Erhebung auf Grundlage der Sequenzierungsplattform eines anderen Technologieanbieters zu anderen Kostenwerten führen würde.

Werden die Durchführungskosten einer WGS unter der Annahme einer Auslastung von 80 % beim derzeit vorherrschenden Maschinentyp betrachtet, kann das vieldiskutierte 1.000 US-Dollar Genom

in der deutschen Versorgungslandschaft mit dem derzeitig vorherrschenden Maschinentyp HiSeq 2500 nicht realisiert werden. Die Kostenhöhe wird im Wesentlichen durch den eingesetzten Maschinentyp beeinflusst. Die Sequenzierungstechnologien der neusten Generation führen durch einen höheren Durchsatz zu einer Reduktion der Gesamtkosten. Der eingesetzte Maschinentyp ist demzufolge entscheidend für die Höhe der Gesamtkosten. Für Kostenschätzungen des Einsatzes von WGS im klinischen Setting (außerhalb des Forschungskontextes) sind die Komponenten einer qualitätsgesicherten Versorgungspraxis zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist es bei Angaben zu den Gesamtkosten wichtig, die inkludierten Kostenpositionen zu betrachten. Niedrige Durchführungskosten könnten auch aus der Vernachlässigung von diversen Positionen (z. B. der Umlage von Anschaffungs-, Wartungs-, Gemein-, und/oder Personalkosten) resultieren.

2.3.5 Weitere ökonomische Auswirkungen von WGS

Einem uneingeschränkten und indikationslosen Einsatz stehen nicht nur medizinethische und rechtliche sondern auch ökonomische Probleme entgegen. Vor allem in Hinblick auf die Kostenerstattung bestehen einige Bedenken. WGS bedingt Kostenausgaben in zweierlei Richtungen. Zum einen entstehen Kosten aufgrund der Durchführung der diagnostischen Leistung (siehe voriges Kapitel) und zum anderen Folgekosten aufgrund des prädiktiven Potentials. Durch die stetige Weiterentwicklung im Bereich der Sequenzierungstechnologien wird sich der Trend der Kostenreduktion in den nächsten Jahren fortsetzen. Somit kann die Kostenbelastung durch die diagnostische Anwendung nicht als hauptsächliches Problem im ökonomischen Kontext gesehen werden. Die Befürchtungen richten sich auf den Kostenanstieg durch die prädiktiven Befunde von WGS. Die ökonomischen Auswirkungen aufgrund von präventiven, diagnostischen und therapeutischen Leistungen sowie in weiteren Bereichen (Verhaltensänderung durch prädiktives Wissen, Auswirkungen auf Familienmitglieder etc.) können bislang kaum abgeschätzt werden (siehe nachfolgende Abbildung).

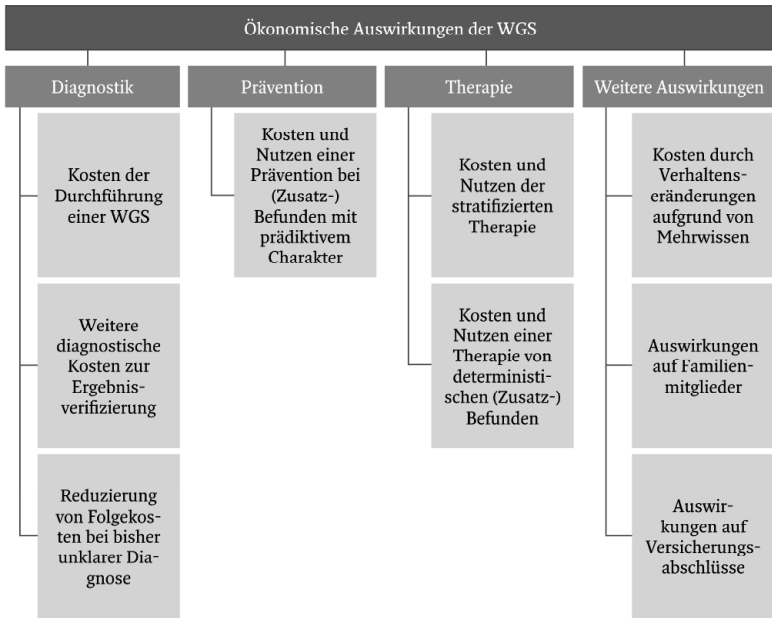


Abbildung 4: Ökonomische Auswirkungen der WGS

Quelle: Eigene Darstellung

Die Höhe der Kosten hängt einerseits von der *Technologie* ab, mit der die WGS durchgeführt wird, und andererseits von der *Qualität der gewonnenen Diagnostikdaten*. In Bezug auf die Datenqualität müssen teilweise weitere diagnostische Maßnahmen zur Validierung durchgeführt werden. Die Höhe der Mehrkosten der Diagnostik hängt auch von den Kosten der diagnostischen *Alternative* ab. In bestimmten Fällen kann die Durchführung einer WGS auch zu geringeren Kosten führen und könnte zudem in einigen Fällen zukünftig kostengünstiger als die Sequenzierung eines Genpanels sein.

In der Verfahrensordnung des G-BA zu neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im ambulanten Setting ist als Bedingung für den Nutzen einer Diagnostik der „Nachweis der therapeutischen

Konsequenz einer diagnostischen Methode“ genannt.¹²⁵ Es sind jedoch auch Konstellationen denkbar, in denen die Ergebnisse einer Diagnostik auch ohne therapeutische Konsequenz zu einem Nutzen für Patienten führen können und kosteneffektiv für die GKV sind. Beispielweise ist Chorea Huntington eine Krankheit, die nicht kurativ behandelt werden kann. Eine Diagnosestellung auf Basis einer WGS kann allerdings die Lebensqualität eines Patienten durch eine angepasste Lebensplanung erhöhen. Es ist allerdings ebenso möglich, dass entsprechendes Wissen die Lebensqualität durch ängstigende Effekte negativ beeinträchtigt.

Bei der Rückmeldung eines Zusatzbefundes ist es wichtig, den Schweregrad der potentiellen Erkrankung zu berücksichtigen sowie eine Klassifikation der möglichen Präventionsmaßnahmen vorzunehmen. Die Klassifikation der potentiellen präventiven Maßnahmen umfassen Empfehlungen zur veränderten Lebensführung (z. B. mehr Sport, andere Ernährung), den Ratschlag, regelmäßig an bestimmten Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen, bis hin zu regelmäßigen medikamentösen Einnahmen oder operativen Verfahren. Empfehlungen zur veränderten Lebensführung sind hierbei weniger kritisch zu sehen (und auch nicht budgetwirksam für eine Krankenkasse), kostspielige und riskante Maßnahmen müssen jedoch vor dem Hintergrund des prädiktiven Charakters des Befundes kritisch diskutiert werden.

Viele Forscher erhoffen sich durch die Erkenntnisse von WGS die Möglichkeit, stratifizierte Pharmakotherapien entwickeln und einsetzen zu können. Einige Studien analysieren die Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Therapieansätzen bei bestimmten genetischen Variationen.¹²⁶ Inwiefern WGS im Vergleich zu diesen genetischen

¹²⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, a.a.O.; aufgerufen am 07.01.2015.

¹²⁶ Frank und Mittendorf (2013a): Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review. In: *Pharmacoeconomics*, 31; Shiroiwa et al. (2010): Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetu-

Testverfahren einen für die Versorgung relevanten Zusatznutzen liefert, ist weiter zu untersuchen. Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass der Anteil der stratifizierten Medizin in den nächsten Jahren auch durch zahlreiche Neuzulassungen steigen wird. Bevor viele einzelne genetische Tests sequenziell durchgeführt werden, kann der Einsatz eines umfassenderen Tests nützlich und kosteneffektiv oder sogar kostenreduzierend sein. Allerdings müssen hierbei nicht nur Kosten und Nutzen der potentiellen diagnostischen Alternative beachtet werden, sondern auch Kosten und Nutzen der therapeutischen Konsequenz – mit und ohne Vorliegen der Ergebnisse aus einer WGS.

Des Weiteren gibt es Aspekte, die schwer zu quantifizieren jedoch aus Patientenperspektive nicht zu vernachlässigen sind. Dazu gehören Kosten und Nutzen des Wissens um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken. Daraus resultieren Verhaltensänderungen, die wiederum einen Einfluss auf die Kosten der GKV haben können.

Auch die Auswirkung auf Familienmitglieder wirken sich tendenziell kostenerhöhend aus. Die Entdeckung einer Genmutation, welche erblich bedingt ist, kann dazu führen, dass sich Familienmitglieder ebenfalls diagnostischen Maßnahmen unterziehen müssen, welche wiederum präventive oder therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen können. Entsprechende positive Nutzeneffekte sind allerdings ebenfalls zu erwarten.

Anhand der Schilderungen wird deutlich, dass es bisher unklar ist, ob eine Implementierung von Sequenzierungstechnologien in die Regelversorgung insgesamt zu *Mehrkosten und Mehrnutzen* führen. Letzteres wird auch *von der jeweiligen Indikation und Population abhängen*, in der die WGS in der medizinischen Versorgung eingesetzt werden wird, sodass es keine Aussage zu der Kosteneffektivität von

ximab as last-line therapy for colorectal cancer. In: *Mol Diagn Ther*, 14; Carlson et al. (2009): The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. In: *Value Health*, 12.

WGS insgesamt geben kann – es muss dementsprechend eine Differenzierung in Hinblick auf eine spezifische Indikation und Population erfolgen.

Zudem müssen Kriterien entwickelt werden, in welchen Fällen eine Kostenerstattung vorgenommen werden sollte und auf welche Art und Weise (Strukturen und Prozesse) die Leistungserbringung (Aufklärung, Analyse, Ergebniskommunikation etc.) durchzuführen ist.

Aktuell ist eine indikationsunabhängige Implementierung, vor allem in Hinblick auf die Folgekosten, abzulehnen. Ohne eine Begrenzung der Durchführung und eine Vereinheitlichung der Rückmeldepraxis wird WGS zu einem nicht zu beziffernden Anstieg der Kosten zulasten der Solidargemeinschaft führen. Eine Beschränkung der Anwendung auf spezifische Indikationsbereiche stellt eine Möglichkeit dar, diesem Problem zu begegnen. Hier ist es Aufgabe des Gesetzgebers, Kriterien zu definieren, die eine WGS indizieren.

2.4 Abrechnungsmöglichkeiten von prädiktiv genetischer Diagnostik

2.4.1 Abrechnungspraxis von Diagnostika mit prädiktiven Potential (MRT, CT, Sonografie, Röntgen)

Das Problem der Vergütung von Diagnostika mit prädiktivem Potential kann nicht allein der genetischen Diagnostik zugeschrieben werden. Vielmehr existiert das Problem bei einer Vielzahl von Diagnostika, die zur aktuellen Standardversorgung zählen.

Grundsätzlich besitzt jedes Diagnostikum das Potential, prädiktive Befunde und Zufalls- oder Zusatzbefunde zu generieren. Beispielsweise können mittels des Einsatzes von MRT, CT, Sonografie oder auch einer Röntgenaufnahme Befunde entdeckt werden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung weder symptomatisch waren, noch auf eine Erkrankung hinwiesen. Etwa 30 % der Probanden, die an der “Study of Health In Pomerania” teilnahmen und sich einem Ganzkörper-MRT unterzogen, wurden anschließend mit einem Zufallsbefund konfrontiert.¹²⁷

¹²⁷ Langanke und Erdmann (2011): Die MRT als wissenschaftliche Studien-

Im klinischen Versorgungsalltag bedarf ein solcher Befund in der Regel einer weiteren Abklärung. Hierzu kann eine auf den Krankheitsverdacht bezogene Anamnese durchgeführt und eine Überprüfung des möglichen pathologischen Befundes eingeleitet werden.¹²⁸ Ein begründeter Krankheitsverdacht stellt sowohl die Grundlage für die genaue Identifikation einer Erkrankung als auch für die Abrechnung zulasten der GKV dar.

2.4.2 Abrechnung von prädiktiv genetischer Diagnostik

2.4.2.1 *Status Quo*

Das Sozialgesetzbuch regelt die Vergütung von Leistungen zulasten der GKV. Demnach befinden sich die Kostenträger bisher nicht in der Vergütungspflicht von prädiktiv genetischer Diagnostik. Hierbei ist zu unterscheiden, ob ein Zusatzbefund, der im Rahmen einer anderen genetischen Untersuchung identifiziert wurde, einer weiteren prädiktiv-diagnostischen Abklärung bedarf oder ob es sich um eine rein prädiktive Diagnostik handelt. Bei ersteren stellt die Abrechnung kein Problem dar, da hier die Vergütung über die ursächliche Indikation geregelt ist.¹²⁹ Anders ist dies allerdings bei einer rein prädiktiven diagnostischen Abklärung, die keine initiale Indikation zum Gegenstand hat. Das Problem liegt in der indikationsbezogenen

untersuchung und das Problem der Mitteilung von Zufallsbefunden, in: Theißen und Langanke (Hrsg.), Tragfähige Rede von Gott. Festgabe für Heinrich Assel zum 50. Geburtstag am 9. Februar 2011, Hamburg, S. 206.

¹²⁸ Ein Krankheitsverdacht bedarf, unabhängig von der angewendeten Diagnostik, einer weiterführenden Abklärung im Sinne des § 11 (1) SGB V i. V. m. § 25 und 26 SGB V und bei Identifikation einer Erkrankung einer Behandlung nach § 11 (1) SGB V i. V. m. §§ 27-52 SGB V.

¹²⁹ In diesem Zusammenhang sollte die im EBM verankerte Verfahrenspräzisierung beachtet werden (siehe dazu nachfolgendes Kapitel), wonach Next-Generation Sequencing (NGS) auf Grundlage des EBM nicht abrechnungsfähig ist.

Vergütung und ist in dem System begründet, das auf einer genauen Indikationsstellung fußt.¹³⁰

Werden prädiktive genetische Untersuchungen in Hinblick auf die Leistungsarten nach § 11 SGB V betrachtet, auf die Versicherte im Rahmen der Krankenversicherung einen gesetzlichen Anspruch haben, kann aufgrund einiger Unabwägbarkeiten kein abschließendes Urteil über eine Verpflichtung zur Erbringung gezogen werden.¹³¹

Eine Kostenübernahme im Rahmen einer Krankenbehandlung liegt in diesem Fall nicht vor, da keine konkrete Krankheit zum Untersuchungszeitpunkt besteht und somit eine Krankenbehandlung nach § 27 SGB V nicht gegeben ist. Eine Untersuchung, die auf Grundlage des Gendiagnostikgesetzes (§ 3 Nr. 7a GenDG) fußt, bezieht sich auf den diagnostischen Charakter im Falle einer bestehenden Erkrankung, Störung oder eines ungeklärten Gesundheits- oder Krankheitszustandes. WGS kann in den meisten Fällen keine Aussage über den tatsächlichen Eintritt eines bestimmten Krankheitszustandes liefern, sondern lediglich eine prozentuale Wahrscheinlichkeit zum Eintritt einer Krankheit abbilden. Es ist entscheidend, zu welchen Zwecken WGS Anwendung finden soll.

Wird WGS im präventiven Kontext als Vorsorge nach § 23 Abs. 1 SGB V oder als Früherkennungsmaßnahme (§ 25 SGB V) betrachtet, müssen Abwägungsszenarien zwischen der Notwendigkeit der Leistung und der Existenz eines relevanten Krankheitsrisikos getroffen werden, die anhand von gesetzlichen Regelungen und Richtlinien nicht standardisiert durchgeführt werden können.¹³²

Die Paragraphen in den einschlägigen Gesetzestexten basieren auf der Identifikation einer Erkrankung mithilfe einer gendiagnostischen Untersuchung und können somit nicht für die Argumentation zur

¹³⁰ Siehe hierzu Kapitel „II.1.3.4 Auswirkungen auf die Vergütung bei einer Neuordnung der Begriffsinhalte“.

¹³¹ Vgl. Huster (2012): Gutachten: Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV; im Auftrag des Deutschen Ethikrats, Bochum, S. 50.

¹³² Ibid.

Kostenübernahme von genetischen Untersuchungen mit prädiktivem Charakter herangezogen werden.

Wird der deutsche Versorgungsmarkt betrachtet, dann können verschiedene Szenarien identifiziert werden, in denen prädiktiv-genetische Diagnostika abgerechnet und von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden. Der gängige Weg der Abrechnung von prädiktiv-genetischer Diagnostik erfolgt zunächst über einen Antrag auf Kostenübernahme bei einer Krankenkasse.¹³³ Der Antrag ist gekennzeichnet durch einen Kostenvoranschlag und eine ärztliche Empfehlung oder Verordnung. Im Zuge der Einzelfallentscheidung wird das patientenindividuelle Risiko abgewogen und die Entscheidung getroffen, ob Diagnostik- und Präventionsmaßnahmen zulasten des Versicherungsunternehmens erstattet werden.

Eine hohe Bereitschaft zur Kostenübernahme von genetischer prädiktiver Diagnostik ist im Bereich des familiären Brust- und Eierstockkrebs zu finden. Eine Begründung dafür liegt in der hohen Erkrankungs Wahrscheinlichkeit im Falle der Identifikation von spezifischen Genmutationen. Bei der Identifikation der Gene BRCA1 und BRCA2 besteht für die Trägerinnen dieser Gene ein 80-85 %iges Risiko, während des Lebens daran zu erkranken.¹³⁴ Basierend auf diesem Wissen übernehmen einige Krankenkassen die Kosten eines Gentests, der auf die Analyse der betreffenden Gene abzielt, sowie auch weiterführende Kosten für vorbeugende Operationen. Hierdurch soll das Risiko eines Krankheitseintritts reduziert werden, um damit verbundene Krankheitskosten zu verhindern.

¹³³ Krankenkassen sind dazu allerdings nicht verpflichtet. Die Erstattung erfolgt über die Genehmigungspraxis durch kassenindividuelle Entscheidungen im Rahmen des Ermessensspielraums der Einzelfallentscheidungen der Satzungsleistungen.

¹³⁴ Emery et al. (2001): Common hereditary cancers and implications for primary care. In: *Lancet*, 358.

2.4.2.2 Vergütung über EBM, DRG und NUB

Für die Vergütung im ambulant-vertragsärztlichen Bereich wurden für die Abrechnung von genetischen Diagnostika im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)¹³⁵ zwei Kapitel geschaffen, welche die Analyse genomischer Eigenschaften zum Inhalt haben. Die Differenzierung zwischen beiden Kapiteln liegt in der Existenz oder Nichtexistenz eines begründeten Mutationsverdachtes. In Abschnitt 11.3 des EBM wurden Abrechnungspositionen geschaffen, die keine indikationsspezifische Untersuchung zum Gegenstand haben. Dahingegen ist in Kapitel 11.4 die Vergütung ein oder mehrerer spezifischer Untersuchungsziel(e) geregelt.

Durch einen Beschluss des Bewertungsausschusses vom 1. Oktober 2013 kam es zu einer Veränderung im EBM, indem die Leistungsziffern des 11.3 auf die Kettenabbruchmethode nach Sanger beschränkt wurden und damit nur noch die Positionen des Abschnitts 11.4 technologieoffen sind.¹³⁶ Seitdem können z. B. Hochdurchsatzverfahren nur noch für Indikationen Anwendung finden, welche in Abschnitt 11.4 aufgelistet sind.

Die Grundlage für die Abrechnung von diagnostischen, genetischen Untersuchungen *ohne* Indikationscharakter wurde im EBM durch drei Gebührenordnungspositionen im Abschnitt 11.3 geschaffen. Diese Positionen sind nicht indikationsspezifisch und beziehen sich auf Untersuchungen, die den Nachweis oder den Ausschluss ei-

¹³⁵ Ausführlichere Erklärung dazu in Kapitel „II.2.2.1.3 Bedeutende Entscheidungsorgane auf dem Weg von der Innovation zum Standarddiagnostikum“.

¹³⁶ Die Prüfung des EBM durch den Bewertungsausschuss gemäß § 87 Abs. 2 SGB V ergab, dass ein Anpassungsbedarf an den medizinischen Stand der Wissenschaft und Technik, aber auch an die wirtschaftliche Leistungserbringung besteht. Daraufhin wurden die Gebührenordnungspositionen (GOPen) 11320 bis 11322 präzisiert und die Leistungsinhalte geändert. Es kam zu einer Verfahrenspräzisierung nach Sanger, und NGS wurde für diese GOP als nicht berechnungsfähig eingestuft. Die Notwendigkeit einer Anpassung wurde zudem durch den negativen Deckungsbeitrag in Beratung und Beurteilung, aber auch durch einen positiven Deckungsbeitrag in der Labordiagnostik gesehen.

ner krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genetischen Mutation zum Gegenstand haben.¹³⁷

Auf der anderen Seite kann eine Abrechnung von genetischer Diagnostik über die Gebührenordnungspositionen im EBM des Abschnitts 11.4 zur indikationsbezogenen Stufendiagnostik erfolgen. Dieser Abschnitt setzt die Angabe voraus, ob die Leistung in diagnostischer, prädiktiver oder vorgeburtlicher Hinsicht erbracht wurde. Abschnitt 11.4 ist in zwei Unterabschnitte gegliedert, wobei in 11.4.1 die Untersuchung von Risikoallelen abgebildet und in 11.4.2 die Untersuchung bei monogenen Erkrankungen geregelt ist. Der Präambel des Abschnitts 11.4 ist weiterhin zu entnehmen, dass genetische Diagnostik über die Gebührenordnungspositionen abgerechnet werden kann, wenn die Mutation bei einem Indexpatienten¹³⁸ identifiziert wurde. Für die Abrechnungsfähigkeit muss der verantwortliche Arzt im Vorbefund den Indexpatienten betreffende Angaben, wie Mutation, Erkrankung und genetischer Verwandtschaftsgrad mitteilen. Sollten keine oder nur unzureichende Informationen zum Indexpatienten vorliegen, muss eine Begründung des Sachverhalts erfolgen. Sollte das Untersuchungsziel durch die Beschränkung auf die bekannten Mutationen dieses Indexpatienten nicht erreicht werden können, dann kann mit einer gesonderten Begründung eine weitere genetische Untersuchung veranlasst werden.¹³⁹ Wird das Untersuchungsziel bei indikationsbezogenen Leistungen durch Stufendiag-

¹³⁷ Folgende drei Verfahren stehen hierfür zur Auswahl: 1. Hybridisierung mit einer mutationspezifischen Sonde (GOP 11320 EBM), 2. Sequenzspezifische und nicht-trägergebundene Nukleinsäureamplifikation (GOP 11321 EBM) oder 3. Sequenzierung nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger (GOP 11322 EBM). Die Abrechnung einer genetischen Diagnostik erfolgt somit über das jeweilige Verfahren der GOP.

¹³⁸ „Als Indexpatient wird eine erkrankte und genetisch mit dem Versicherten verwandte Person und als Anlageträger ein (noch) symptomfreier Versicherter mit nachgewiesener Mutation bezeichnet.“ Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 3. Quartal 2015. http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf, S. 247; aufgerufen am 30.11.2015.

¹³⁹ Vgl. *Ibid.*, S. 246 f.

nostik nicht erreicht, kann die verantwortliche ärztliche Person bei erneuter Indikationsstellung weitere Untersuchungen veranlassen, die nach den Gebührenordnungspositionen 11310 bis 11322 des Abschnittes 11.4 berechnungsfähig sind.¹⁴⁰

Ein generelles Hauptkriterium für die Abrechnung von humangenetischen Leistungen ist die Leistungserbringung durch Fachärzte für Humangenetik, Vertragsärzte mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ und Vertragsärzte, welche die in Kapitel 11 der Präambel des EBM genannten Auftragsleistungen erbringen.¹⁴¹

Anders als im vertragsärztlichen gibt es im stationären Bereich keinen EBM-ähnlichen Leistungskatalog, auf dessen Basis eine Abrechnung erfolgt. Seit dem 01.01.2004 ist das Abrechnungssystem der DRG (Diagnosis Related Groups)¹⁴² im deutschen Krankenhausmarkt implementiert, wodurch diagnosebezogene Fallpauschalen durch die Krankenhäuser abgerechnet werden. Das DRG-System ist ein Patientenklassifikationssystem, bei welchem durch Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Prozeduren und patientenrelevante Daten (Alter, Geschlecht usw.) eine Gruppierung in eine DRG erfolgt, die wiederum die Berechnungsgrundlage für das Entgelt des Krankenhausaufenthalts für den jeweiligen Patienten darstellt.¹⁴³ Eine Abrechnung einzelner oder gesonderter Leistungen, beispielsweise Diagnostika, erfolgt innerhalb dieses Systems, mit der Ausnahme von Zusatzentgelten, nicht.¹⁴⁴ Ein Vergütungsproblem entsteht durch die

¹⁴⁰ Vgl. Ibid., S. 247

¹⁴¹ Ibid., Präambel 11.1, S. 239.

¹⁴² Ausführlichere Erklärung dazu in Kapitel „II.2.2.1.2 Anforderung an die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im deutschen Gesundheitswesen“.

¹⁴³ Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) (2014): G-DRG-Version 2015 Definitionshandbuch Kompaktversion. <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/5174>, aufgerufen am 07.01.2015.

¹⁴⁴ Zusatzentgelte stellen eine gesonderte Vergütung dar bzw. erlauben einen Zuschlag auf die DRG-Pauschalen. Vgl. GKV-Spitzenverband (2016): Fragen und Antworten zu DRG. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_

Anwendung teurer medizinischer Leistungen, die nicht Gegenstand der DRG-Kalkulation sind. Kann die genetische Testung, die allein aufgrund der hohen Durchführungskosten zu einem hohen Kostenaufwand führt, in der ursprünglich kalkulierten DRG nicht adäquat vergütet werden, wirkt sich dies potenziell auf die Bereitschaft der stationären Einrichtungen aus, die Diagnostik durchzuführen. Sofern eine solche diagnostische Methode nicht hinreichend durch die DRG abgedeckt werden kann und diese für das Krankenhaus weder lukrativ noch kostendeckend ist, würde dies bedeuten, dass WGS keine diagnostische Anwendung finden könnte. Um zu verhindern, dass eine medizinische Innovation oder eine teure medizinische Maßnahme aufgrund der möglichen Unterfinanzierung in der DRG-Kalkulation von der Anwendung ausgeschlossen wird, stellen Zusatzentgelte und Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Entgelte)¹⁴⁵ Möglichkeiten dar, diesem Problem zu begegnen. Zusatzentgelte sind eine Ergänzung zu den Fallpauschalen des DRG-Systems. Sie werden in § 17 b KHG (Krankenhausgesetz) geregelt und dienen dazu, die entstandenen Mehrkosten durch Leistungen zu vergüten. Die Vergütung von medizinischen Innovationen kann im stationären Setting über NUB-Entgelte gewährleistet werden. Die gesetzliche Grundlage für eine Abrechnung neuer Leistungen außerhalb der aktuellen DRG-Kalkulation ist in § 6 Abs. 2 KHEntG zu finden. Hierdurch sollen Innovationen im klinischen Setting abrechnungsfähig werden. Wird eine neue Leistung nicht sachgerecht oder ausreichend über die DRG-Pauschale vergütet, kann das Krankenhaus einen Antrag über die jeweilige Leistung beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) stellen.

antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp, aufgerufen am 23.03.2016.

¹⁴⁵ Ausführlichere Erklärung dazu in Kapitel „II.2.2.1.2 Anforderung an die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im deutschen Gesundheitswesen“.

2.5 Qualitätsorientierte Kriterien als Basis einer guten Versorgungspraxis

Laut der EN ISO 9000:2005 ist Qualität der „Grad, in dem ein Satz inhärenter Merkmale Anforderungen erfüllt“. Bereits 1966 unterteilte Donabedian den Qualitätsbegriff in drei Qualitätsebenen: Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität.¹⁴⁶ Demnach kann ein gesicherter und qualitativ hochwertiger klinischer Einsatz von WGS aufgrund der Berücksichtigung diverser Merkmale oder Aspekte der entsprechenden Qualitätsdimensionen erzielt werden.

Die Erfüllung der einzelnen Qualitätskriterien und das Zusammenspiel der Qualitätsebenen können sowohl eine Basis für die Implementierung von WGS in die Regelversorgung schaffen als auch die Überführung in eine gute Vergütungspraxis ermöglichen.

Die *Strukturebene* kann als eine Basis oder vielmehr als notwendige Bedingung für genetische Untersuchungen gesehen werden. Sie umfasst Rahmenbedingungen, die essentiell für den medizinischen Versorgungsprozess der humangenetischen Testung sind. Darunter fallen diverse infrastrukturelle Komponenten personeller und materieller Natur, die definierte Qualitätsstandards erfüllen müssen. In § 135a SGB V wird die Leistungserbringung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und in der fachlich gebotenen Qualität gefordert. Eine genauere Definition dieser elementaren Voraussetzungen findet sich beispielsweise in der S2-Leitlinie der Humangenetik wieder.¹⁴⁷ In dieser werden im Modul zur molekulargenetischen Labordiagnostik sowohl personelle Voraussetzungen und Qualifikationen als auch räumliche und apparative Voraussetzungen spezifiziert.¹⁴⁸ Bei den räumlichen Voraussetzungen wird u. a. auf die ein-

¹⁴⁶ Donabedian (1966): Evaluating the Quality of Medical Care. In: The Milbank Memorial Fund Quarterly, Vol. XLIV, S. 166 ff.

¹⁴⁷ Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, a.a.O.

¹⁴⁸ Ibid.

schlagigen Regelungen¹⁴⁹ und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege verwiesen.

Auf der *Prozessebene* werden Kriterien und Ablaufschemata definiert, die sich auf den Prozessablauf einer WGS beziehen. Die Aktivitäten entlang des Versorgungsprozesses können in Kern- und Hilfsprozesse oder in Primär- und Sekundärprozesse differenziert werden. Es ist zudem auch möglich, zwischen ärztlichen, pflegerischen und administrativen Tätigkeiten zu unterscheiden. Kernprozesse, wie beispielsweise die diagnostische Analyse des humanen Genoms und die humangenetische Beratung sowohl vor als auch nach der genetischen Analyse, stellen den eigentlichen Versorgungszweck dar. Neben diesen versorgungsrelevanten und damit primären Aktivitäten existieren die sogenannten Hilfs- oder Sekundärprozesse, welche die Kernprozesse unterstützen. Grundsätzlich sind sie für die Organisation der Primärprozesse notwendig. Zu den Hilfsprozessen zählen u. a. die Patientenannahme, die Ablaufsteuerung und die Dokumentationsbestimmungen. Durch die Definition versorgungsrelevanter Ablaufschemata kann eine gewisse Routine im Analyseprozess ermöglicht werden, welche letztlich zu Qualitätsoptimierungen auf der Prozessebene führen können.

Auf der *Ergebnisebene* wird versucht, die Qualität der medizinischen Dienstleistung zu bewerten. Da die Evaluation der Leistungen häufig schwer zu erfassen ist, müssen nachvollziehbare und objektivierbare Kriterien für den Evaluationsprozess geschaffen werden. Die Qualität des Beratungs- oder Diagnostikergebnisses und die Zufriedenheit des Patienten stellen auf dieser Ebene eine Möglichkeit dar, um die medizinische Dienstleistung zu bewerten.

¹⁴⁹ Siehe z. B. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, a.a.O. und Abrechnungsvoraussetzungen im EBM.

Die nachfolgende Tabelle 10 veranschaulicht mögliche Qualitätskriterien auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene für die Durchführung von WGS. Als Ausgangsbasis für die Darstellung dienen ausgewählte Gesetzesgrundlagen und Richtlinien. Die Darstellung unterliegt dabei keinem abschließenden Charakter. Die Kriterien sind zum größten Teil unabhängig vom Umfang der Analyse. Somit können bestehende Anforderungen weniger umfassender molekular-genetischer Analysen auf genomweite Analysen übertragen werden. Anpassungen sind vor allem auf der Prozessebene notwendig. In Anbetracht des erhöhten prädiktiven Potentials einer umfassenden genetischen Analyse muss sowohl der Umfang der genetischen Beratung als auch der Umfang der Befundrückmeldung angepasst werden.

Qualität
Ausgewählte gesetzliche Grundlagen
<p>Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik (KBV)/ Vereinbarungen zu besonderen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (Anlage 3 des Bundesmantelvertrags)</p> <p>Regelt u. a. fachliche Befähigung, organisatorische Voraussetzungen, interne und externe Qualitätssicherungsmaßnahmen, Anforderungen an die Indikationsstellung und ärztliche Dokumentationsbestimmungen.</p> <p>ISO 15 189 Norm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Laboratorien: Anforderungen an die Qualität und Kompetenz • Weitere Inhalte: Allgemeine und spezifische Anforderungen an die Rechtsform; Verantwortung, Zuständigkeiten und Qualifikation der Leistung und des Personals <p>Gendiagnostikgesetz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regelungen in Bezug auf die Qualifikation der Leistungserbringer und Inhalte der genetischen Beratung <p>Weitere Gesetze und Regelungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemikaliengesetz • Gefahrstoffgesetz • S2-Leitlinie • EBM (Abrechnungsvoraussetzungen) • Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Qualitätsebenen		
Struktur	Prozess	Ergebnis
<p>Organisationsform</p> <p>Infrastruktur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Technische und apparative Struktur • Finanzielle Ressourcen <p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompetenzen • Qualifikationen (Facharzt für „Humangenetik“, „Laboratoriumsmedizin“ oder „Medizinische Genetik“ (Beratungen) • Aus-, Weiter und Fortbildungsstand • Arbeitssicherheit <p>Administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation (Arztinformationssysteme) • Arbeitsumgebung • Einkauf, Lager, Archiv • Erreichbarkeit • Abrechnungsmöglichkeit/Kassenarztsitz <p>Räumliche Voraussetzungen (Labordiagnostik)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geeignet für Laborarbeiten • Kein Zugang für nicht-autorisierte Personen • Räumlichkeiten ausreichender Größe und angemessene technische Ausstattung • Ausstattung der Räume gem. arbeitsschutzrechtlicher Bestimmungen • Raum für Probenvorbereitung und Analyse 	<p>Anamnese und Befunderhebung</p> <p>Beratung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung vor genetischer Beratung und schriftliche Informationen des Patienten • Art, Umfang und Inhalt der Beratung <p>Anforderungen an die Indikationsstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfung und Beurteilung der Auftragshinweise <p>Ablauforganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anweisungen für fachgerechte Probenentnahme und Behandlung von Untersuchungsmaterial • Laborablauforganisation (Mitführen von positiven bzw. negativen Kontrollmaterialien, um die Spezifität der Untersuchung sicherstellen zu können) <p>Dokumentationsstandards</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von <ul style="list-style-type: none"> ○ Konsiliarische Erörterung ○ Durchführung ○ Befundbeurteilung • Dokumentation von qualitätsrelevanten Arbeitsschritten • Aufbewahrung der Zertifikate und Berichte von technischen Geräten (über Wartungsarbeiten 	<p>Genauigkeit/Richtiger Befund (objektiv); Vermeiden von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falsch-positiven Ergebnissen • Falsch-negativen Ergebnissen <p>Ausschluss/Identifikation einer genetischen Krankheit</p> <p>Patientenzufriedenheit (subjektiv)</p> <p>Erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen</p> <p>Jahresstatistiken</p> <p>U. a. Erstellung einer Statistik über Anzahl der Behandlungsfälle mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leistungen des Unterabschnitts 11.4.2 • Diagnostischer Fragestellung • Prädiktiver Fragestellung

<p>sollte getrennt sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der Lagerbedingungen: räumliche Trennung von Untersuchungsmaterialien, Kontrollmaterialien und Reagenzien) <p>Apparative Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhaltung von Back-up-Geräten • Leicht zugängliche Betriebs- und Arbeitsanweisung für das Gerät • Regelmäßige Wartung und Kalibrierung des Gerätes • Geräte müssen dem Stand der Technik entsprechen (dann gegeben, wenn diese die erforderliche Leistung erreichen) • Abschluss von Instandhaltungsverträgen mit möglichst kurzen Reaktionszeiten • Bedienung und Wartung der Geräte durch geschultes und autorisiertes Personal • Kennzeichnung von defekten Geräten • Dekontaminierung der Geräte vor Reparatur oder Entsorgung • Beschaffungskriterien für Chemikalien- und Reagenzienbestellung • Vorhalten von Chemikalien und Reagenzien (Vermeidung von 	<p>oder Reparaturen nach Funktionsstörungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Validierung <p>Datenerhebung nach §285 SGB V (im Rahmen Qualitätssicherungsvereinbarung)</p> <p>Verfahrensanweisungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Geräteausfall: Delegation an qualifiziertes Labor (Verzögerungsverhinderung) • Dokumentation der Wartung des Gerätes • Dokumentation der Chargen von wichtigen Chemikalien und Reagenzien <p>Qualitätssicherung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen müssen nach allgemeinen Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt werden (§ 5(2) GenDG) • Schriftliche Arbeitsanweisungen, die dem internationalen Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen • Entwicklung von Arbeitsabläufen, die die Vertauschung von Kontroll- und Patientenproben verhindern • Definition einer Mindestanzahl von Analysen, um die Analysequalität sicherzustellen • Teilnahme an qualitäts- 	
---	--	--

Lieferengpässen)	sichernden (regelmäßigen) Ringversuchen <ul style="list-style-type: none"> • Fehlersuche und Korrektur bei bemängelten Untersuchungsverfahren Prä- und Postanalytik Beschwerde-Management	
------------------	--	--

Tabelle 10: Ausgewählte Gesetze und Richtlinien auf den Qualitätsebenen
Quelle: Eigene Darstellung

Die Dokumentation und Analyse spezifischer Qualitätskriterien stellt die Grundlage für den Nachweis eines bestimmten Qualitätsniveaus dar. Die Qualitätsbeurteilung der medizinischen Leistung ist zunächst schwer zu bestimmen. Um die Versorgungsqualität genetischer Analysen messbar zu machen, wurden Qualitätskriterien implementiert. Die Qualitätsbeurteilung der Durchführung einer WGS ist nicht nur von einem Kriterium abhängig oder konzentriert sich auf eine Qualitätsebene, sondern ist ein Zusammenspiel von mehreren Aspekten. Durch die Definition von Qualitätsstandards ist es möglich, Strukturen, Prozesse und Ergebnisse einer WGS hinsichtlich guter und schlechter Qualität zu unterscheiden. Werden die jeweiligen Indikatoren mit numerischen Werten hinterlegt, kann die Qualität innerhalb dieser Einheit bewertet und letztlich in Relation zu anderen gesetzt werden. Diese Bewertung ist auch hinsichtlich von Benchmark-Aktivitäten im Rahmen der Qualitätssicherung von essentieller Bedeutung.

Die Einhaltung der Qualitätsvereinbarung gemäß 135a Abs. 2 SGB V ist zugleich auch die notwendige Bedingung für eine Abrechnung von humangenetischen Leistungen. In dieser Qualitätsvereinbarung ist festgelegt, dass Leistungserbringer (wie Vertragsärzte, medizinische Versorgungszentren, zugelassene Krankenhäuser, Erbringer von Vorsorgeleistungen oder Rehabilitationsmaßnahmen und Einrichtungen), mit welchen ein Versorgungsvertrag nach § 111a besteht, nach §§ 137 und 137d SGB V zu Folgendem verpflichtet sind:

- Sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen der Qualitätssicherung zu beteiligen, die insbesondere zum Ziel haben, die Ergebnisqualität zu verbessern und
- einrichtungsintern ein Qualitätsmanagement einzuführen und weiterzuentwickeln, wozu in Krankenhäusern auch die Verpflichtung zur Durchführung eines patientenorientierten Beschwerdemanagements gehört.

Die Qualitätssicherung kann nach einrichtungsinternen und -externen Maßnahmen differenziert werden. Trotz der gesetzlichen Verpflichtung zur Implementierung eines einrichtungsinternen Qualitätsmanagements (QM) wird kein konkretes Verfahren vorgeschrieben. Es existiert eine Vielfalt an QM-Konzepten, wie der PDCA-Zyklus nach Deming¹⁵⁰ oder das ISO-QM-Modell¹⁵¹. Einrichtungsexterne QM-Verfahren lassen sich durch die Teilnahme an Ringversuchen durchführen. Dabei schickt jedes Labor in einem regelmäßigen Turnus Proben an ein anderes Labor, um einen Ergebnisabgleich durchführen zu lassen.

Damit dieses Benchmarking-System funktioniert, müssen geeignete Qualitätsindikatoren für die Messung und Bewertung der drei Qualitätsebenen definiert werden. Die U. S. Joint Coint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO 1990) definiert einen Indikator als „qualitatives Maß, welches zum Monitoring und zur Bewertung der Qualität wichtiger Leistungs- und Managementfunktionen sowie klinischer und unterstützender Funktionen genutzt werden kann, die sich auf das Behandlungsergebnis auswirken. Ein Indikator ist kein direktes Maß der Qualität. Es ist mehr ein Werkzeug, das zur Leistungsbewertung benutzt werden kann, das Aufmerksamkeit auf potentielle Problembereiche lenken kann,

¹⁵⁰ Schneider et al. (2008): Prozess- und Qualitätsmanagement: Grundlagen der Prozessgestaltung und Qualitätsverbesserung mit zahlreichen Beispielen, Repetitionsfragen und Antworten, Zürich, S. 69 f.

¹⁵¹ Hahne (2011): Qualitätsmanagement im Krankenhaus: Konzepte, Methoden, Implementierungshilfen, Düsseldorf, S. 65 f.

die einer intensiven Überprüfung einer Organisation bedürfen könnten.“¹⁵²

Die Definition von Referenzbereichen ist hierbei entscheidend. Durch die Skalierung der klinischen Messgrößen kann bestimmt werden, ob ein Indikator „auffällig“ ist oder nicht.¹⁵³

Durch eine Zertifizierung und Akkreditierung von humangenetischen Versorgungseinrichtungen können sowohl durch eine Standardisierung der Aufbau- und Ablauforganisation als auch durch regelmäßige Begutachtungen Fehler und Risiken auf der Struktur- und Prozessebene identifiziert und somit im Vorfeld bereinigt werden. Diese sind im Gegensatz zu den krankheitsspezifischen Qualitätsindikatoren der Ergebnisqualität starr und bedürfen im Zeitverlauf keiner permanenten Anpassung oder Erweiterung.

Die soeben erläuterten Aspekte sind für eine Überführung von WGS in die Versorgung essentiell. Die Abrechnung einer umfassenden genetischen Analyse sollte an die Erfüllung der definierten Qualitätskriterien geknüpft werden, um eine qualitativ hochwertige Versorgung zu gewährleisten. Es sollten lediglich Einrichtungen und Zentren, die diese Standards erfüllen, zur Durchführung von WGS zugelassen werden. Grundsätzlich könnte dies zugleich auch eine Voraussetzung für die Abrechenbarkeit WGS-spezifischer Leistungen darstellen.

¹⁵² Sens et al. (2007): Begriffe und Konzepte des Qualitätsmanagements. Übersetzung zur Definition der Qualitätsindikatoren der JCAHO (1990). 3. Auflage. In: GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 3.

¹⁵³ Vgl. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Äzq) (2014): Qualitätsindikator. <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/qualitaetsindikator>, aufgerufen 09.01.2015.

2.6 Auswirkungen der Erstellung von Risikoprofilen auf die Versicherungsfähigkeit (Krankenversicherung und Lebensversicherung)

Genetische Informationen können im Versicherungsbereich mit der Gefahr assoziiert werden, dass diese nicht nur einen Einfluss auf die Beitrags- und Prämienberechnung haben, sondern dass sie auch die grundsätzliche Versicherungsfähigkeit maßgeblich bestimmen können. Die Schwere dieser Gefahr ist abhängig vom jeweiligen Versicherungsbereich (Krankenversicherung oder Lebensversicherung) oder von der jeweiligen System- und Finanzierungsstruktur. Der Krankenversicherungssektor ist in Deutschland in ein privates und in ein gesetzliches System unterteilt. Diese beiden Systeme sind vor allem durch eine unterschiedliche Finanzierungsstruktur gekennzeichnet, auf deren Grundlage die Beitrags- und Prämienberechnung stattfindet. Die Auswirkungen des genetischen Wissens auf die grundsätzliche Versicherungsfähigkeit und die Finanzierung werden im Folgenden sowohl für die Kranken- als auch für die Lebensversicherung kurz aufgezeigt.

2.6.1 Auswirkungen von genetischen Informationen auf die gesetzliche und private Krankenversicherung

Die Systeme der GKV und PKV sind durch unterschiedliche Strukturen charakterisiert. Während in der GKV kein Antragssteller abgelehnt werden darf (Kontrahierungszwang), ist der Vertragsabschluss in der PKV grundsätzlich freiwilliger Natur. Genetische Informationen haben im System der GKV keinen Einfluss auf den Zugang zu einem Versicherungsvertrag, und das Versicherungsunternehmen ist weder befähigt, die Durchführung von genetischen Analysen zu verlangen, noch darf es die Versicherten dazu anhalten, Ergebnisse von früheren Untersuchungen offenzulegen sowie genetische Informationen entgegenzunehmen oder zu nutzen.¹⁵⁴ Regelungen wie der Kontrahierungszwang und das Diskriminierungsverbot sollen direkte und

¹⁵⁴ § 18 Abs. 1 Nr. 1 und § 18 Abs. 1 Nr. 2 GenDG.

indirekte Risikoselektion verhindern.¹⁵⁵ Somit soll der Benachteiligung von Versicherten, die mit einer schlechten Krankheitsdisposition ausgestattet sind und demzufolge als „schlechte“ Risiken klassifiziert werden, entgegengewirkt werden. Demzufolge sind Differenzierungen zwischen „schlechten“ (Versicherungsnehmer mit diversen Erkrankungswahrscheinlichkeiten) und „guten“ Risiken (Versicherungsnehmer ohne erhebliche Penetranzen) unzulässig.

Anders stellt sich diese Situation im System der PKV dar. Das Versicherungsverhältnis begründet sich auf Grundlage eines freiwilligen Vertragsabschlusses zwischen dem Versicherungsunternehmen und dem Versicherungsnehmer. Die Ausgestaltung des Versicherungsvertrags ist durch das Äquivalenzprinzip gekennzeichnet. Faktoren, wie das Eintrittsalter, der gesundheitliche Zustand und der Leistungsumfang des Versicherungsschutzes dienen dabei als Kalkulationsgrundlage.¹⁵⁶ Zur Bestimmung des gesundheitlichen Zustands des Antragstellers werden gezielt Informationen zu Verhaltensweisen und Vorerkrankungen der potentiellen Versicherungsnehmer erhoben. Auf Grundlage dieser eruierten Datenlage können risiko-

¹⁵⁵ Risikoselektionsmechanismen werden nach direkter und indirekter Risikoselektion unterschieden. Eine direkte Risikoselektion ist aufgrund der Prinzipien der GKV nicht möglich. Es stellt sich die Frage, ob die Kenntnis über die genetische Disposition der Versicherten zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Instrumenten der indirekten Risikoselektion seitens der Krankenkassen führt. Möglichkeiten der indirekten Risikoselektion sind hierbei beispielsweise Differenzierungen über den Leistungsumfang und die Servicequalität. Das Versicherungsunternehmen kann aufgrund der Offenbarung von Präferenzen bezüglich angebotener Leistungspakete verschiedene Risikotypen identifizieren. Dies ermöglicht es den Versicherern, über den Ermessensspielraum der Erstattung von Leistungen, die außerhalb der Regelleistung liegen, und durch ausgestaltete Leistungspakete die Attraktivität für gute Risikotypen zu erhöhen und für schlechte Risikotypen zu senken. Vgl. Breyer et al. (2013): Gesundheitsökonomik, a.a.O., S. 305 ff.

¹⁵⁶ Vgl. AOK Bundesverband (2012): Lexikon, Stichwort „Äquivalenzprinzip“. http://www.aok-bv.de/lexikon/a/index_00034.html, aufgerufen am 23.03.2016.

äquivalente Prämien berechnet werden. In die Prämiengestaltung fließen die soziodemografischen Eigenschaften des Antragstellers und insbesondere der individuell eingebrachte Risikotyp ein. Aus ökonomischen Gründen ist der potentielle Versicherungsnehmer grundsätzlich bestrebt, möglichst wenige Informationen zu seinem gesundheitlichen Risikoprofil offenzulegen. Dagegen spricht jedoch die in § 19 des Versicherungsvertragsgesetzes (VVG) verankerte Offenlegungspflicht und Anzeigepflicht. Der Versicherungsnehmer muss alle ihm bekannten Gefahrenumstände und für den Versicherungsvertrag erheblichen Aspekte aufzeigen. Kommt er dieser Verpflichtung nicht nach und enthält er dem Versicherungsunternehmen wichtige den Vertragsabschluss betreffende gesundheitsrelevante Informationen vor, kann das Versicherungsunternehmen von dem Vertrag zurücktreten.¹⁵⁷

Systembedingt ist in der PKV die Informationsasymmetrie hinsichtlich der individuellen Eigenschaften und möglichen Krankheitsdispositionen geringer als in der GKV. Jedoch ist auch in diesem System aufgrund des GenDG (aufgrund von §18 GenDG) das Versicherungsunternehmen nicht dazu befähigt, den Versicherungsnehmer zur Durchführung von medizinischen Gentests anzuhalten und ihn darf auch nicht dazu verpflichten, Testergebnisse früherer genetischer Untersuchungen vor dem Vertragsabschluss offenzulegen.

Faktisch würde eine Offenlegung von genetischen Informationen im Versicherungssystem dazu führen, dass Versicherungsnehmern mit „schlechten“ Risiken nicht nur der Zugang zum System der PKV erschwert wird, sondern dies auch zu schlechteren Konditionen stattfindet. Ein „schlechtes“ Risikoprofil führt grundsätzlich zu einer höheren Prämienkalkulation. Sind die Prämien deutlich höher als die Beiträge in der GKV, hat der Versicherungsnehmer keinen monetären Anreiz, sich privat zu versichern. Eine Offenlegung würde langfristig dazu führen, dass die aufgrund von genetischen Dispositionen als „schlecht“ klassifizierten Risikopersonen vorwiegend Mitglieder der GKV sind.

¹⁵⁷ § 19 (2) VVG

Befürchtungen, dass Versicherungsgesellschaften, insbesondere private Krankenversicherungen, umfassende genetische Informationen nutzen könnten und dadurch Diskriminierungen auftreten, sind weit verbreitet. Möglicherweise tritt eine Krankheit trotz genetischer Veranlagung erst später oder nie ein oder ist zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt heilbar. Die eindeutige Bestimmung, ab welcher Ausbruchswahrscheinlichkeit eine Offenbarungspflicht des Betroffenen besteht, würde sich als sehr schwierig erweisen. Wenn die aus einer Genomsequenzierung erkennbare Veranlagung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in einem versicherungserheblichen Zeitraum zu Krankheiten führen wird, ist eine Offenbarungspflicht gegeben. Ein berechtigtes Interesse des Versicherers wäre bei solchen Informationen aber nur dann gegeben, wenn ein Auftreten der Krankheit in absehbarer Zeit nach Vertragsschluss zu erwarten ist.¹⁵⁸ Die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs der Krankheit muss nach objektiven Maßstäben als hoch eingeordnet werden sein, denn andernfalls bestünde zu einem späteren Zeitpunkt vielleicht eine neue Therapiemöglichkeit.

Die Offenbarungspflicht prädiktiver Zusatzbefunde ist im Arbeitswesen mit den gleichen Fragen wie im Versicherungswesen verbunden. Im Arbeitsverhältnis müsste für meldepflichtige genetische Ergebnisse aus einer Genomsequenzierung auch nachweisbar sein, dass sie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im Zeitraum des Arbeitsverhältnisses eintreten und gesundheitlich schwere Folgen mit sich bringen würden.¹⁵⁹

2.6.2 Auswirkungen von genetischen Informationen auf die Lebensversicherung

Das System der Lebensversicherung kann mit dem System der PKV verglichen werden. Auch hier ist das Versicherungsunternehmen eine privatwirtschaftliche Organisation und agiert unter Gewinnerzielungsabsicht. Eine große Informationsasymmetrie zugunsten des Versicherungsnehmers geht grundsätzlich zulasten des Versiche-

¹⁵⁸ Kern (2012): GenDG. Gendiagnostikgesetz. Kommentar, München, § 18.

¹⁵⁹ Ibid., §19-22.

rungsgebers. Der Abschluss einer Lebensversicherung ist prinzipiell freiwilliger Natur, und die Ausgestaltung des Versicherungsverhältnisses erfolgt individuell und risikospezifisch mittels risikoäquivalenter Prämien. Der Versicherungsnehmer kann sein individuelles Risiko versichern. Eine Informationsasymmetrie bezüglich bekannter Risiken kann zu ineffizient ausgestalteten Versicherungsverträgen führen. Ein hohes Maß an einer solchen Intransparenz kann jedoch einen wirtschaftlichen Nachteil des Versicherungsunternehmens zur Folge haben, z. B. dann, wenn der Versicherungsnehmer das genetische Risiko kennt, frühzeitig zu versterben, und sich mit einer niedrigen Prämie für eine hohe Versicherungssumme absichern kann. Auch hier stellt sich die Frage, ob vor diesem Hintergrund genetische Informationen zum obligaten Bestandteil der Prämienkalkulation werden dürfen und ob der Versicherer einen Gentest vor dem Versicherungsabschluss verlangen darf. Auch im Bereich der Lebensversicherungen gilt das Gendiagnostikgesetz. Das Versicherungsunternehmen darf vom Versicherten weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrags die Durchführung von genetischen Untersuchungen oder Analysen verlangen.¹⁶⁰ Allerdings wurde hier eine Sonderregelung eingeführt. Hat der potentielle Versicherungsnehmer in der Vergangenheit bereits eine genetische Analyse durchführen lassen und beabsichtigt dieser, einen Vertrag abzuschließen, der eine Einmalleistung ab 300.000 Euro oder eine Jahresrente von 30.000 Euro zum Gegenstand hat, muss er ihm bekannte genetische Informationen offenlegen.¹⁶¹

¹⁶⁰ § 18 Abs 1 Nr. 1 und § 18 Abs. 1 Nr. 2 GenDG.

¹⁶¹ § 18 Abs. 1 S. 2.

III. Eckpunkte auf dem Weg zu einer guten Versorgungspraxis

1. Der Patient als Person und das Erfordernis institutioneller Arrangements
- 1.1 Ausgangspunkt: Patient als Person und das Arzt-Patienten-Verhältnis

Die *Menschenwürde* ist die Fundamentalnorm in den ethischen und rechtlichen Debatten der Gegenwart über biotechnologische Entwicklungen. Mit ihr ist das Ziel verbunden, das in den unverletzlichen und unveräußerlichen Menschenrechten expliziert wird, jeden Menschen in seinem Würdecharakter unabhängig von Herkunft, sozialer Zugehörigkeit und personalen Eigenschaften zu achten und zu schützen. Dieses Ziel ist bezogen auf die mannigfachen Erfahrungen des Leids, bei denen die Menschenwürde und die Menschenrechte missachtet und verletzt worden sind.¹ Die Menschenwürde stellt das ethische Fundament des Grundgesetzes dar, das in Art. 1 Abs. 1 als

¹ Allgemeine Erklärung der Menschenrechte 1948; UN-Charta v. 26.6.1945; UN-Pakte über bürgerliche und politische bzw. über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte v. 19.12.1966 sowie Nürnberger Kodex 1947. Vgl. zum Zusammenhang von Menschenwürde und unveräußerlichen Menschenrechten: Weissbrodt et al. (Hrsg.) (2014): The development of international human rights law, Farnham; Ress (2004): Supranationaler Menschenrechtsschutz. In: ZaöRV, 64, S. 622; Herdegen (2012): Kommentar Art. 1 I, in: Maunz und Dürig (Hrsg.), Grundgesetz. Kommentar, 55. Ergänzungslieferung Mai 2009, München und Habermas (2010): Das Konzept der Menschenwürde und die realistische Utopie der Menschenrechte. In: Deutsche Zeitschrift für Philosophie, 58.

„Grundnorm“² personaler Autonomie, individueller Selbstwerthaftigkeit und Subjektqualität des Menschen in seiner wechselseitigen Anerkennung mit anderen positiviert ist.³

Zwar existiert kein allgemein akzeptierter, dogmatisch präziser Rechtsbegriff der Menschenwürde, doch gibt es positive Bestimmungsversuche, wonach aufgrund dieses Grundsatzes als Ausdruck der Freiheit Individualität, Identität sowie physische, psychische und moralische Integrität des Menschen zu respektieren sind.⁴ Im Folgenden ist für die bioethischen Überlegungen ein Verständnis von Menschenwürde bedeutsam, wonach sie auf die Achtung und den Schutz des je eigenen, unverwechselbaren und freien Individuums zielt.⁵ Es wird im *Begriff der Person* gewahrt, der im Zentrum der ethisch-rechtlichen Auseinandersetzung dieser Abhandlung steht.

Die Begriffe der Person und der Persönlichkeit spielen eine zentrale Rolle in grundlegenden internationalen und nationalen Rechts-texten. Art. 22 der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte (AEMR) bezieht sich auf den Anspruch des Menschen, „in den Genuß der für seine Würde und die freie Entwicklung seiner Persönlichkeit unentbehrlichen wirtschaftlichen, sozialen und kulturellen Rechte zu gelangen.“ Art. 29 AEMR unterstreicht die Pflichten gegenüber der Gemeinschaft, in der alleine die freie und volle Entfaltung der Persönlichkeit möglich ist. Das Recht auf die freie Entfaltung der Persönlichkeit nach Art. 2 I GG dient dem Schutz der personalen Identität und damit der Freiheit vor einer Beeinträchti-

² BVerfGE 27, 344 (351)? 34, 238 (245).

³ BVerfGE 93, 266 (293); BVerfGE 87, 209 (228). Siehe auch: Dreier (2004): Artikel 1, in: Ders. (Hrsg.), Grundgesetz, Kommentar Band 1, Tübingen, Rn. 40.

⁴ Ibid., Rn. 60.

⁵ Vgl. hierzu Quante (2010): *Menschwürde und personale Autonomie. Demokratische Werte im Kontext der Lebenswissenschaften*, Hamburg, S. 40 und 208; Gerhardt (2000): *Individualität. Das Element der Welt*, München, S. 182 ff.; Sturma (2009): *Individualität und Menschenrechte*, in: Heilinger et al. (Hrsg.), *Individualität und Selbstbestimmung*, Berlin, S. 252 ff.

gung personaler Integrität durch Dritte, wobei es nicht nur um Selbstfindung, sondern auch um freie Selbstdarstellung geht. Art. 2 II GG deklariert die Unverletzlichkeit der Freiheit der Person und erfasst damit die körperliche Dimension der Freiheit und ihre räumliche Entfaltung.

Ethisch betrachtet wird im Begriff der Person das freie Individuum in seiner je spezifischen Situation, also in seiner lebensgeschichtlichen Rationalität, in seiner spezifischen körperlichen Bedürftigkeit und in den relevanten sozio-kulturellen Kontexten bewusst. Ein in Prozessen befindliches, in Institutionen eingebettetes und nicht durch feststehende Merkmale definiertes Individuum, das seine Identität von der Geburt bis zum Tod beibehält, soll so umrissen werden. Dieser vielschichtige und konkretisierte Begriff der Person schärft einen „ganzheitlichen“ Ansatz. Einerseits sensibilisiert er für das empirisch Individuelle. Andererseits existiert jedes Individuum in einem zeitlich-sozialen Gefüge, das zu berücksichtigen ist, um es verstehen und sich mit ihm angemessen austauschen zu können.⁶

Der bedürftige, nach Rat und Hilfe suchende Patient benötigt aufgrund seiner „geschwächten“ Lage einen besonderen Schutz. Der Grundsatz, den *Patienten als Person* zu achten, ist deswegen von höchster Priorität.⁷ Folglich geht es um die Gestaltung von Anerkennungsverhältnissen, die den Betroffenen in seiner Individualität und seiner Fähigkeit zur Selbstbestimmung stärken. Solche Verhältnisse umfassen die Beziehungen zwischen dem ärztlichen Personal und

⁶ Doch so vielschichtig das vorgeschlagene Konzept der Person auch sein mag, schwerlich wird es menschliche Geschöpfe allumfassend begreifbar werden lassen. Immer wird ein „Nicht-Identisches“ am Menschen bleiben, dem mit Begriffen nicht beizukommen ist. Anders formuliert: Auch im Begriff der Person wird der „homo absconditus“ nicht überwunden, und in diesem „Unergründlichen“ erschließt sich zugleich die Unverfügbarkeit des Menschen. Plessner (1976): *Homo absconditus*, in: Ders., *Die Frage nach der Conditio humana*, Aufsätze zur philosophischen Anthropologie, Frankfurt am Main, S. 144.

⁷ Ramsey (1970): *The patient as person. Explorations in medical ethics*, New Haven.

dem Betroffenen, immer aber auch institutionelle, rechtlich verfasste Arrangements.

Das Wohl des Patienten, das in seiner Würde und Freiheit, aber auch in seiner Leiblichkeit wurzelt, ist eng mit seiner Personenhaftigkeit verbunden. Es erweist sich als eine subjektive Größe und soll durch den jeweiligen Betroffenen im Rahmen des *Arzt-Patienten-Verhältnisses* erkundet werden: Die Fürsorgepflicht des Arztes dient nicht zuletzt der Berücksichtigung des individuellen Patientenwohls, das niemals bloß als objektiv-naturalistische Größe zu behandeln ist, sondern entscheidend von erworbenen Deutungsmustern des Betroffenen abhängt.⁸ Eine Verständigung über die Wünsche und das Wohl des Patienten gestaltet sich oftmals als schwierig, das gilt insbesondere für Personen, die von schwerwiegenden Erkrankungen betroffen oder nicht einwilligungsfähig sind.⁹

Zusatzbefunde einer WGS werden, wie oben dargelegt, in der Regel auf Risikoinformationen beruhen. Eine festgelegte Interpretation solcher Informationen gibt es häufig nicht.¹⁰ Neben dieser Interpretationsoffenheit von auf statistischen Relationen beruhenden Wahrscheinlichkeitsurteilen auf Seiten der medizinischen Experten kommt bei der Ermittlung eines medizinischen Befundes aus der genetischen Information dem subjektiven Empfinden des betroffenen Patienten eine wesentliche Rolle zu.¹¹ Der Patient soll also nicht nur über die Komplexität und Interpretationsbedürftigkeit genomweiter Analysen informiert werden. Vielmehr soll er im Aufklärungs-, Ein-

⁸ Cassell (2010): The person in medicine. In: *Int J Integr Care*, 10 S. 50 ff.; Cassell (2011): Communicating News to the Cancer Patient, in: DeVita et al. (Hrsg.), *DeVita, Hellmann and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology*, Philadelphia/London, S. 2477 ff.

⁹ Siehe auch zum Verhältnis von Autonomie und Fürsorge: Rehbock (2005): *Personsein in Grenzsituationen*, Paderborn, S. 312 ff.

¹⁰ Wie schwierig und schwerwiegend der Umgang mit Risiko-Informationen in der Medizin ist, wurde im Kapitel „II.1.4 Aussagekraft prädiktiver Befunde“ dargelegt.

¹¹ Siehe Kapitel „II.1.3 Relevanz einer Neudefinition des Indikationsbegriffs“.

willigungs- und Beratungsprozess dazu befähigt werden, möglichst eigenständig auch weitreichende Entscheidungen zu treffen, die ihm die Tragweite seines Wollens verständlich werden lassen.

1.2 Miteinanderhandeln im Dienste des Patienten: Die Praxis der Genomsequenzierung als Ineinandergreifen verschiedener Akteure in verschiedenen Prozessen und das Erfordernis institutioneller Rahmungen

Der bestmögliche Schutz von Patienten, Ärzten und nicht-ärztlichen Wissenschaftlern in den ausführenden Institutionen dient dazu, angesichts vieler Unwägbarkeiten, die mit einer genomweiten Analyse verbunden sind, eine Kultur des Vertrauens zu schaffen und aufrechtzuerhalten.¹² Hierzu soll eine „gute Praxis der Genomsequenzierung“ beitragen, indem die Zuständigkeiten den einzelnen Akteuren klar zugeschrieben werden.

Für eine Gute Praxis der Genomsequenzierung sind verschiedene Prozessschritte zu berücksichtigen und aufeinander abzustimmen. Die Prozessgestaltung vollzieht sich als eine Institutionalisierung, bei der sowohl die Rahmen- als auch die Regelsetzung dazu beitragen sollen, das Handeln aller in den verschiedenen beteiligten Einrichtungen zum Wohle des Patienten zu ermöglichen und zu regulieren. Aufgrund von unterschiedlichen Informationen in den beteiligten Einrichtungen geht es vornehmlich um die *Gestaltung von Kommunikationsstrukturen*, die eine Entscheidungsfindung ermöglichen. So können

¹² Eine derartige Praxis, so zeigt Martin Hartmann, ist verknüpft mit einer „akzeptierten Verletzbarkeit“ der involvierten Akteure. Auch wenn sich eine „Praxis des Vertrauens“ vorerst in persönlichen Beziehungen bildet (oder nicht), hängt das Vertrauen ebenso ab von vertrauensbildenden Maßnahmen und überindividuellen Einstellungen, die als eine „Kultur des Vertrauens“ zu umschreiben sind. Siehe Hartmann (2011): Die Praxis des Vertrauens, Berlin, S. 99 ff., 206 und 339 ff. Siehe auch O’Neill (2002): *Autonomy and Trust in Bioethics*, Cambridge sowie in einer historisch-kritischen Annäherung Frevert (2013): *Vertrauensfragen. Eine Obsession der Moderne*, München.

beispielsweise nicht-intendierte Ergebnisse einer genomweiten Analyse nur dann einer Befundermittlung durch den behandelnden Arzt unterzogen und dem Wohl des Patienten gemäß in der Versorgung berücksichtigt werden, wenn die erforderlichen Kommunikationswege zwischen den involvierten Wissenschaftlern (Molekularbiologen und Bioinformatikern) und der Klinik gegeben und die Zuständigkeitsbereiche klar abgesteckt sind.

Ein Handeln zum Wohle des Patienten in einem hochkomplexen diagnostischen Setting wie der Genomsequenzierung sollte als ein kommunikatives und kooperatives Interagieren aller beteiligten Akteure verstanden werden.¹³ Weder ist es sinnvoll, die Herausforderungen moderner medizinischer Maßnahmen einzig auf Ebene der Arzt-Patienten-Beziehung anzusetzen, noch alle involvierten Akteure bloß additiv zu erfassen. Institutionalisierung bedeutet deswegen, das *Miteinanderhandeln* so zu gestalten, dass es dem Patientenwohl und gegebenenfalls auch dem Wohl von betroffenen Familienangehörigen dient.¹⁴ Eine derartige Praxis, in der sich die Anerkennung des

¹³ In den Untersuchungen zu “Shared Decision Making” wird der so bezeichnete Entscheidungsprozess in der Regel auf die Arzt-Patienten-Beziehung zentriert. Siehe beispielsweise Sugarman (2003): Informed consent, shared decision-making, and complementary and alternative medicine. In: J Law Med Ethics, 31; Scheibler und Pfaff (Hrsg.) (2003): Shared-Decision-Making. Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess, Weinheim und Böcken et al. (Hrsg.) (2014): Gesundheitsmonitor 2014. Bürgerorientierung im Gesundheitswesen, Gütersloh. Doch dieses Modell ist – zumindest in den arbeitsteiligen und komplexen Prozessen einer Genomsequenzierung – zu erweitern auf Entscheidungsfindungen zwischen Ärzten, Molekularbiologen und Bioinformatikern.

¹⁴ Zum Begriff des Miteinanderhandels siehe Arendt (1981): Vita activa oder Vom tätigen Leben, München, S. 171 ff. und S. 190 f. Zu der damit verbundenen Vorstellung des „Mitseins“ siehe Henrich (2007): Denken und Selbstsein. Vorlesungen über Subjektivität, Frankfurt am Main, S. 143 ff. Nahe an der Thematik der vorliegenden Untersuchung wird der Terminus „Miteinanderhandeln“ hier verwendet: Schwarzkopf (2013): Ethische Grundfragen der Genomsequenzierung, in: Eckrich

Patienten als Person in der Arzt-Patienten-Interaktion, in den molekularbiologischen, bioinformatischen und medizinischen Auswertungs- und Interpretationsprozessen der Genomsequenz zu bewähren hat, muss sowohl den Willen als auch die Bedürftigkeit des konkreten, in seiner lebensweltlichen Situation verhafteten Individuums berücksichtigen.¹⁵ Zu den institutionellen Arrangements, in die diese Interaktionen eingelassen sind, zählen Regelungen zum Datenschutz und SOPs, die eine größtmögliche Sorgfalt bei der Auswertung der Genomsequenz bedingen. Die auf das Patientenwohl ausgerichtete Institutionalisierung soll den Beteiligten einen Handlungsrahmen gewährleisten, der bei allen technologisch-biomedizinischen Wandlungsprozessen und angesichts einer je individuellen Behandlung des Patienten trotzdem Stabilität erzeugt und Orientierung stiftet.

und Tanner (Hrsg.), *Forschung und Verantwortung im Konflikt? Ethische, rechtliche und ökonomische Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms*, Halle, S. 21 f.

- ¹⁵ Letztlich wird damit die Vorstellung von Medizin als Handlungswissenschaft, die immer auf den Einzelnen in seiner besonderen Lebenssituation bezogen ist, verbunden mit dem Konzept der Anerkennung, was von der Vorstellung getragen wird, dass Freiheit und individuelle Selbstverwirklichung immer nur in intersubjektiven Zusammenhängen sowie Institutionen entwickelt und entfaltet werden können. Wieland (1975): *Diagnose. Überlegungen zur Medizintheorie*, Berlin, S. 5 ff.; Habermas (1968): *Arbeit und Interaktion. Bemerkungen zu Hegels Jenenser „Philosophie des Geistes“*, in: Ders. (Hrsg.), *Technik und Wissenschaft als „Ideologie“*, Frankfurt am Main; Siep (1979): *Anerkennung als Prinzip der praktischen Philosophie. Untersuchungen zu Hegels Jenaer Philosophie des Geistes*, Freiburg, S. 224 ff.; Honneth (1992): *Kampf um Anerkennung. Zur moralischen Grammatik sozialer Konflikte*, Frankfurt am Main, S. 276 f. sowie Honneth und Stahl (2013): *Strukturwandel der Anerkennung. Überlegungen aus gerechtigkeits-theoretischer Perspektive*, in: Honneth et al. (Hrsg.), *Strukturwandel der Anerkennung. Paradoxien sozialer Integration in der Gegenwart*, Frankfurt am Main, 2013, S. 294 f.

1.3 Finanzierungsmöglichkeiten von WGS in der Versorgung

Die Anwendung von WGS zur prädiktiven Abklärung von Krankheitsrisiken sollte nicht durch die Systematik eines starren indikationsbezogenen Vergütungssystems verhindert werden. Aufgrund des nicht abschätzbaren Kostenanstiegs, durch die diagnostische Leistung selbst, aber auch durch weiterführende Leistungen für Prävention und Therapie sollte die Anwendung unter gewissen Restriktionen erfolgen. Ohne Durchführungsbegrenzungen und der damit einhergehenden Aushebelung des indikationsbezogenen Vergütungssystems besteht die Gefahr eines nicht zu beziffernden Anstiegs von Kosten im Gesundheitssystem. Eine Betrachtung der derzeitigen Versorgungslandschaft zeigt jedoch, dass in den letzten Jahren bereits einige Möglichkeiten geschaffen wurden, prädiktive genetische Diagnostik abzurechnen. Einen Meilenstein in der Finanzierung von prädiktiver genetischer Diagnostik stellte das Neugeborenen Screening im GKV-System dar. Eine hinreichend nachgewiesene Evidenz besteht bei einer prädiktiven Analyse auf diverse Stoffwechselerkrankungen bei Neugeborenen.¹⁶ Auch den prädiktiven Test auf spezifische Gene (beispielsweise BRCA I und BRCA II) und die weiterführenden Maßnahmen, die beim Nachweis der jeweiligen Gene darauf ausgerichtet sind, eine zukünftige Krebserkrankung zu verhindern, erstatten mittlerweile einige Krankenkassen.¹⁷ Kosten-Nutzen-Analysen, die unter Berücksichtigung der bereits genannten Faktoren die Basis für eine Kostenübernahme bilden können, existieren allerdings bis dato kaum. Das prädiktive Potential für das onkologische Setting wurde im Nationalen Krebsplan benannt und eine Umsetzungsemp-

¹⁶ Vgl. Nennstiel-Ratzel et al. (2011): Leitlinie zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Erstellung 1997, überarbeitet am 12/2011. In: AWMF online (Portal der wissenschaftlichen Medizin).

¹⁷ Vgl. Krebsinformationsdienst (2015), <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-familiaerer-brustkrebs.pdf>, aufgerufen am 30.12.2015.

fehlung zu risikoadaptierten Früherkennungsprogrammen für Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko verfasst. Hierbei liegt der Fokus auf einer Verringerung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos durch einen zweistufigen Filtertest. Erst nach der Identifikation einer familiären genetischen Belastung durch klinische Anamnesedaten erfolgt die Indizierung eines Gentests. Hierfür werden Einschlusskriterien und Schwellenwerte gefordert, die in einem „konsentierten normgeberischen Prozess“ definiert wurden.¹⁸ Dieser Ansatz könnte in Zukunft für sämtliche Indikationsgebiete einen Zugang zu genetischen Untersuchungen darstellen. Je nach Indikationen wäre hierbei abzuklären, in welchem Umfang (WGS, WES oder einzelne Panels) eine genetische Analyse durchgeführt werden könnte. Durch verobjektivierbare Faktoren, die über die Angst und Neugier des Patienten hinausgehen, kann eine Erweiterung der Indikation medizinisch und ökonomisch begründet erfolgen. Durch klinische Studien können Indikationen identifiziert werden, für die eine umfassende genomweite Analyse, aber auch weiterführende präventive und therapeutische Maßnahmen erstattet werden sollten. Allerdings mangelt es aktuell an Studien im Sinne einer “evidence based medicine”.

Die Finanzierung ist zwischen den ambulanten und stationären Settings zu differenzieren. Eine Vergütung von WGS im ambulanten Setting erfolgt über den EMB. Hier wurden in der Vergangenheit Gebührenordnungspositionen (GOP) definiert, die zum einen technologieoffen sind und zum anderen eine diagnostische Methode zur Analyse definieren. Eine Möglichkeit zur Abrechnung von NGS-Technologien im vertragsfachärztlichen Bereich könnte durch das Aufheben der Technologiebeschränkungen gewährleistet werden. Im stationären Bereich findet die Vergütung durch das DRG-System statt. Für einen Einzug von WGS als Standarddiagnostikum in das klinische Setting muss ein Prozedurenschlüssel (OPS) geschaffen

¹⁸ Vgl. Bundesgesundheitsministerium (2012): Nationaler Krebsplan. Handlungsempfehlungen, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan_-_Handlungsfelder_Ziele_und_Umsetzungsempfehlungen.pdf, S. 22 ff.

werden. Dieser kann mittels des Groupers¹⁹ direkt mit in die Berechnung der DRG einfließen und eine adäquate Finanzierung des Diagnostikums sicherstellen.

Der Einsatz von WGS kann zu einer unterschiedlich starken Belastung der Leistungssektoren führen. In der stationären Versorgung fallen vorwiegend diagnostische Kosten an. Dagegen werden die Kostenträger im ambulanten Setting zusätzlich mit den nicht einschätzbaren Folgekosten aufgrund der prädiktiven Befunde konfrontiert. Es ist anzuraten, dass Kriterien für weiterführende Maßnahmen definiert werden, welche eine bedarfsorientierte und qualitätsgesicherte Versorgung fördern und zudem dem Problem der nachfrageorientierten Leistungsausweitung begegnen.

Eine Finanzierung von genetischen Analysen durch die GKV findet derzeit nur begrenzt statt und erfolgt über einen Antrag auf Kostenübernahme. Für den Ratsuchenden stellt der Selbstzahlermarkt eine weitere Möglichkeit zum Zugang zu dieser innovativen Diagnostik dar. Allerdings besteht hier die Gefahr, dass zwar die Kostenlast für die Analyse beim interessierten Patienten liegt, jedoch die Folgekosten, die im Zusammenhang mit den prädiktiven Werten stehen, zu Lasten der GKV anfallen.

Sollte in naher Zukunft die Sequenzierung des gesamten Genoms günstiger sein als die Exom-Sequenzierung oder die Sequenzierung bestimmter Genabschnitte, ist eine umfassende Sequenzierung aus ökonomischer und wissenschaftlicher Sicht zu befürworten. Es muss

¹⁹ Der Grouper ist ein in der Praxis eingesetztes zertifiziertes EDV-Programm, durch welches die konkreten Behandlungsfälle nach einem komplexen Verfahren gruppiert werden. Somit werden die jeweiligen Behandlungsfälle einer bestimmten Fallgruppe zugeordnet und können mit dem für die Gruppe geltenden Pauschalbetrag abgerechnet werden. Vgl. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015b): G-DRG-System. Fallpauschalen in der stationären Versorgung. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/anwendung/zweck/g-drg/>, aufgerufen am 11.12.2015.

vorab eine Lösung zur Finanzierung von WGS und vor allem zur Indizierung der damit verbundenen nachgelagerten präventiven und therapeutischen Maßnahmen gefunden werden. Ohne eine derartige Lösung und dem damit verbundenen sogenannten „Aufweichen des Indikationsbegriffs“ würde dies im ambulanten Sektor zu einer nachfrageinduzierten Leistungserweiterung durch die Patienten führen.

2. Elemente einer guten klinischen Praxis

2.1 Zum Umgang mit Zusatzbefunden

Gegenwärtig gibt es in medizinischen Fachkreisen keinen Konsens, wie mit medizinisch möglicherweise relevanten, aber nicht-intendierten Befunden aus genetischen Analysen umgegangen werden soll.²⁰ Die Aufklärung des Patienten zu möglichen Befunden und deren potentiellen Auswirkungen sowie die Einwilligung zur Durchführung der diagnostischen Untersuchung sind Voraussetzung jeder Rückmeldung eines Befundes, einschließlich von Zusatzbefunden. Die Aufklärung kann grundsätzlich als ein gemeinsamer Entscheidungsfindungsprozess (shared decision making) des Patienten und des Arztes in Hinblick auf zurückzumeldende Befunde und Zusatzbefunde ausgestaltet sein.²¹ Ob dem Patienten auch Zusatzbefunde mitzuteilen sind, die aufgrund ihrer medizinischen Bedeutung so erheblich sind, dass ihre Rückmeldung automatisch zu erfolgen hat, ist höchst umstritten.²² Verschiedene Expertengruppen haben diesbezüglich

²⁰ Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012): Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing, a.a.O., S. 95-98.

²¹ Scheibler und Pfaff (Hrsg.) (2003): Shared-Decision-Making. Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess, a.a.O.; Elwyn et al. (2012): Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. In: Journal of General Internal Medicine, 27.

²² Siehe etwa: Ross et al. (2013): Mandatory extended searches in all genome sequencing: “incidental findings,” patient autonomy, and shared decision making. In: JAMA, 310.

teilweise divergente Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis veröffentlicht,²³ die derzeit in der Fachöffentlichkeit diskutiert werden.

Im Folgenden werden fünf Optionen dargelegt, wie mit Zusatzbefunden aus einer Genomsequenzierung umgegangen werden kann. Bei der Bewertung wird sich zeigen, dass nur einige dieser technisch möglichen Varianten sowohl ethisch-juristisch vertretbar als auch ökonomisch sinnvoll sind. Der Umgang mit Zusatzbefunden lässt sich ordnen auf einem Kontinuum zwischen zwei Extrempositionen: Der Nicht-Rückmeldung jedweder Zusatzbefunde einerseits und der vollständigen Rückmeldung andererseits. Die Rückmeldung von Zusatzbefunden kann schließlich über Positiv- oder Negativlisten operationalisiert oder vollständig der Einschätzungsprärogative des Arztes überlassen werden. Diejenigen Optionen, die überhaupt infrage kommen, können untereinander kombiniert und durch weitere Maßnahmen ergänzt werden.

2.1.1 Handlungsoptionen bei der Rückmeldung von Zusatzbefunden²⁴

2.1.1.1 Nicht-Rückmeldung

Sollten lediglich erhobene Befunde zur intendierten diagnostischen Fragestellung zurückgemeldet werden, wäre damit eine generelle

²³ Vgl. Presidential Commission for the study of Bioethical Issues (2013): *Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*, a.a.O. und Green et al. (2013): *ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing*, a.a.O.

²⁴ Diese Darstellung basiert auf dieser Publikation: Frank et al. (2014): *Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen*, in: Frewer et al. (Hrsg.), *Gute oder vergütete Behandlung? Ethische Fragen der Gesundheitsökonomie*, Würzburg, S. 188 ff.

Nicht-Rückmeldung von Zusatzbefunden verbunden. Ein wesentlicher Vorteil dieses Vorgehens wäre, dass keine gesonderte Aufklärung und Beratung des Patienten über die Möglichkeit des Vorliegens und der möglichen Konsequenzen von Zusatzbefunden stattfinden muss. Allerdings wäre hierdurch das Recht des Patienten auf Wissen nicht gewahrt. Valide Zusatzbefunde mit erheblicher medizinischer Bedeutung für den Patienten oder seine genetischen Verwandten würden daher generell nicht für die Einleitung von präventiven oder therapeutischen Maßnahmen genutzt werden können: Die Erfüllung der Fürsorgepflicht des Arztes schließt daher in der Regel eine generelle Nicht-Rückmeldung von Zusatzbefunden aus ethischer und juristischer Sicht aus.

Aus ökonomischer Perspektive würde eine Nicht-Rückmeldung das Gesundheitssystem zwar kurzfristig monetär entlasten, da keine weiteren Folgekosten durch verifizierende diagnostische Maßnahmen oder durch präventive oder therapeutische Maßnahmen entstehen würden. In bestimmten Fällen aber könnte durch die frühzeitige Anwendung von präventiven Maßnahmen ein Krankheitseintritt verzögert oder gar verhindert werden, wodurch sich ein deutliches Einsparungspotential ergeben könnte. Gleiches könnte auch dann gelten, wenn ein frühzeitiger Beginn einer therapeutischen Behandlung dazu beitragen kann, die Erkrankungsprogression und somit die Schwere der Erkrankung zu verringern. Hierdurch können, neben einer Steigerung des Patientenwohls, langfristig Kosten in der Gesundheitsversorgung reduziert werden. Dabei ist grundsätzlich anzumerken, dass aus ökonomischer Perspektive nicht lediglich die Minimierung von Kosten der Gesundheitsversorgung im Fokus steht. Vielmehr sollte das Kosten-Nutzenverhältnis und die Effizienz von unterschiedlichen Maßnahmen das wesentliche Entscheidungskriterium sein.

2.1.1.2 Vollständige Rückmeldung

Eine Weitergabe aller Zusatzbefunde an den Patienten ist aus mehreren Gründen weder sinnvoll noch praktikabel. Gegen eine ungefilterte Weitergabe aller Befunde sprechen ihre unterschiedliche Validität, Penetranz und gesundheitliche Relevanz. Deuten Zusatzbefunde auf

mögliche Krankheiten hin, so unterscheiden sich diese in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ihres Ausbruchs sowie den möglichen Zeitpunkt des Eintritts und deren Therapierbarkeit. Es widerspräche der ärztlichen Fürsorgepflicht, wenn eine Mitteilung von Zusatzbefunden mit geringer Validität und Penetranz den Betroffenen dazu veranlassen könnte, sich für nicht sinnvolle präventive oder therapeutische Maßnahmen zu entscheiden. Die oftmals beeinträchtigenden Wirkungen potenziell risikobehafteter und Kosten verursachender Maßnahmen wären in solchen Fällen einer Rückmeldung kaum vertretbar. Eine generelle Rückmeldung von zusätzlichen Befunden würde außerdem den Willen derjenigen Patienten übergehen, die keine Rückmeldung von Zusatzbefunden wünschen. Auch spricht die hohe Komplexität der möglichen Zusatzbefunde, es könnten mehrere hundert sein, und der damit verbundene extrem hohe Zeitaufwand für die Aufklärung des Patienten vor der Genomanalyse sowie die Beratung über die erhobenen Befunde gegen eine solche Vorgehensweise. Die vorwiegende Wirkung einer ungefilterten Weitergabe wären folglich eine Verunsicherung des Patienten, eine mögliche Beeinträchtigung durch unnötige Präventions- oder Therapiemaßnahmen und ein kostenträchtiger Aufwand für die Patientenaufklärung und -beratung. Die Kostenauswirkungen auf das Gesundheitssystem sind in diesem Szenario kaum abzusehen, da vielfältigste weitergehende diagnostische und präventive Maßnahmen ausgelöst werden könnten. Zudem müssten alle Funde vor einer Rückmeldung in Diagnostiklaboratorien validiert werden, wodurch zusätzliche Kosten für die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungsträger entstehen. Deswegen ist diese Option des Umgangs mit Zusatzbefunden abzulehnen.

2.1.1.3 Positivliste

Unter Positivlisten werden Aufstellungen medizinischer Leistungen verstanden, die im Rahmen der ärztlichen Versorgung eingesetzt und deren Kosten durch die Krankenkassen erstattet werden können. Eine Positivliste im Kontext der Genomsequenzierung stellt eine Liste von Befunden dar, die an den Patienten zurückgemeldet werden sollten. Die dort aufgeführten Gene einschließlich der Beschreibung der

Auswirkungen einer möglichen Mutation legen *ex-ante* fest, über welche möglichen Befunde der Patient aufgeklärt, wonach im medizinischen Kontext gesucht und welche Befunde an den Patienten zurückgespiegelt werden sollten. Nicht jede Rückmeldung dieser Befunde wird zwingend eine medizinische Leistung nach sich ziehen, sondern kann sich beispielsweise lediglich auf die Lebensführung des Betroffenen und seiner genetisch Verwandten auswirken. Zwei Arten von Positivlisten müssen hierbei unterschieden werden. Einerseits muss für jede Erkrankung, bei der zu diagnostischen Zwecken die Genomsequenzierung zum Einsatz kommt, eine Liste mit allen indikationsrelevanten genetischen Befunden erstellt werden. Andererseits könnte eine Positivliste sinnvoll sein, die nicht-indikationsbasierte Gene umfasst, die bei Auffälligkeiten weiterverfolgt werden sollen. Nur auf diese zweite Liste wird im Folgenden Bezug genommen, da die erste Liste expliziter Gegenstand der diagnostisch-intendierten Maßnahme ist.²⁵

Für die Aufstellung einer Positivliste für Zusatzbefunde müssen Kriterien entwickelt werden, anhand derer einzelne Zusatzbefunde bewertet und über eine Aufnahme auf die Positivliste entschieden werden kann. Eine Hauptschwierigkeit bei der Erstellung einer Positivliste ist die Gewichtung und Aggregation der einzelnen Entscheidungskriterien. Die Entwicklung einer Methodik und die Erstellung einer Positivliste sollten weder eine Angelegenheit alleine des Gesetzgebers, noch des einzelnen Arztes sein. Vielmehr sollten *Expertengremien* aus Medizinern, Epidemiologen, biomedizinischen Forschern, Juristen und ethischen sowie sozialwissenschaftlichen Experten deren Entwicklung vorantreiben. Aufgrund des Erkenntnisfortschritts und der zunehmenden Evidenz über Kausalzusammenhänge zwischen genetischen Dispositionen und Erkrankungen wird eine Positivliste aber immer einer regelmäßigen Evaluation und iterativen Fortentwicklung unterzogen werden müssen.

²⁵ So werden beispielsweise im onkologischen Kontext sämtliche Befunde, die gemacht werden und die mit der Tumorerkrankung ursächlich verknüpft sind, nicht auf der Positivliste der Zusatzbefunde, sondern auf der Liste der Befunde erscheinen.

Das American College of Medical Genetics (ACMG) hat als erste humangenetische Fachgesellschaft eine Positivliste bei genomweiten Analysen empfohlen. Das Neue an der Stellungnahme des ACMG ist, dass erstmals eine Positivliste mit konkreten Genen, Mutationen, Befunden und entsprechenden Erkrankungen erstellt wurde. Die Liste mit rückmeldungspflichtigen Befunden, dort als „Zufallsbefunde“ (incidental findings) bezeichnet, ist der Kern der Empfehlung für das „clinical exome and genome sequencing“.²⁶ Die Arbeitsgruppe kam zu der Entscheidung, ein Minimum an genetischen Erkrankungen und spezifischen Genen in diese Liste aufzunehmen. Derartige Befunde sind nach Auffassung des Experten-Komitees, welches diese Liste zusammengestellt hat, von erheblicher Relevanz für den Patienten, da sie mit schwerwiegenden Erkrankungen ursächlich verknüpft, hoch-penetrant, und behandelbar sind.²⁷ Die ACMG-Liste ist zwar zunächst arbiträr, aber als erster Vorschlag zu verstehen. Sie umfasst vor allem Tumor- sowie Herz-Kreislaufkrankungen, aber kaum Erbkrankheiten. Das ACMG begründet die Aufstellung einer Positivliste damit, dass ohne entsprechende Vorgaben der Aufklärungs-

²⁶ Green et al. (2013): ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, a.a.O.. Eine erste Zusammenstellung einer Positivliste und ihrer Kommentierung, die als Grundlage für die ACMG-Positivliste in der Stellungnahme diene, ist das Resultat einer Umfrage unter 16 Spezialisten aus dem Gebiet der Humangenetik. Vgl. Green et al. (2012): Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing. In: Genet Med, 14.

²⁷ Wenn sie nicht behandelbar sind, so kann aber das Wissen um eine Mutation mit einer direkten Auswirkung auf die Therapieentscheidung verbunden sein, wie beispielsweise im Falle einer p53 Mutation: Bei Vorliegen dieser Mutation müsste die Radiotherapie bei dem Betroffenen unverzüglich eingestellt werden. Die Vermeidung einer kontraindizierten Maßnahme würde darüber hinaus weniger Kosten durch die Vermeidung einer Fehlversorgung und eine Steigerung des Wohls der Betroffenen bedingen. Das spräche für eine Mitteilung des Zusatzbefundes im Interesse sowohl der Qualität der Behandlung als auch im Sinne der ökonomischen Effizienz.

prozess vor einer Genomsequenzierung nicht durchführbar wäre. Müsste über alle möglichen Zusatzbefunde aufgeklärt werden, so wäre die Aufklärung im Vorfeld einer Genomsequenzierung kaum zu leisten. Neben einer zu befürchtenden Überforderung des Patienten mit molekularbiologischem und medizinischem Fachwissen wäre der erforderliche Zeitbedarf für die Aufklärung zu groß. Zudem würde eine entsprechend anspruchsvolle Aufklärung ebenfalls den Arzt überfordern, denn es ist kaum möglich, über alle Befunde aktuelle Informationen nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft vorzuhalten. Die Positivliste wurde daher als eine erste Lösung entworfen, da hierdurch der Aufklärungsbedarf auf ein praktikables Minimum sinke, durch die Auswahl der zu untersuchenden Mutationen aber erhebliche Auswirkungen etwaiger positiver Befunde induziert würden. Jedes zuständige Diagnostiklabor solle beauftragt werden, anhand bioinformatischer Filter nach den gelisteten genetischen Veränderungen zu suchen und entdeckte Mutationen in den Genen entsprechend dieser Positivliste dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Dieser wiederum müsste, wenn sich die Ergebnisse nach seiner Überprüfung bestätigen lassen, die zusätzlichen Befunde an den Patienten weitergeben und ihn beraten.²⁸

²⁸ In der ursprünglichen Fassung der Stellungnahme des ACMG, die aber nun revidiert wurde, sollte dem Patienten nicht die Entscheidung überlassen werden, ob er Befunde, die auf dieser Liste verzeichnet sind, erhalten möchte oder nicht: Sein Recht auf Nichtwissen wurde explizit der treuhänderischen Pflicht (fiduciary duty) des Arztes – verstanden als eine Fürsorgepflicht, dem Patienten nicht zu schaden – untergeordnet. “Based upon these considerations, the Working Group did not favor offering the patient a preference as to whether or not to receive the minimum list of incidental findings described in these recommendations. We recognize that this may be seen to violate existing ethical norms regarding the patient’s autonomy and ‘right not to know’ genetic risk information. However, in selecting a minimal list that is weighted toward conditions where prevalence may be high and intervention may be possible, we felt that clinicians and laboratory personnel have a fiduciary duty to prevent harm by warning patients and their families about certain incidental findings and that this principle supersedes concerns about au-

Die Etablierung einer Positivliste für die Rückmeldung von Zusatzbefunden wäre in Deutschland insbesondere unter zwei Voraussetzungen tragfähig. Erstens ist dem Patienten die Möglichkeit einzuräumen, der Mitteilung von Zusatzbefunden in der Einwilligungserklärung auch zu widersprechen. Zweitens sind Ausnahmeregelungen bei Patienten im Kindesalter zu berücksichtigen.²⁹ Doch auch wenn diese beiden Bedingungen bei der Implementierung von

tonomy, just as it does in the reporting of incidental findings elsewhere in medical practice.” Green et al. (2013): ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, a.a.O., S. 11. Wenn der Patient von seinem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen möchte, blieb ihm gemäß der ursprünglichen Einschätzung des ACMG nur die Möglichkeit, die genetische Untersuchung insgesamt abzulehnen. Weiterhin sollen die Positivliste des ACMG und die damit verbundene Rückmeldepraxis nicht nur für Nicht-einwilligungsfähige, sondern auch und ohne Einschränkung für Kinder gelten. Die Stellungnahme des ACMG ist vor allem deshalb in die Kritik geraten, weil eine höhere Gewichtung des Nichtschadensprinzips (als Fürsorgepflicht) gegenüber dem Recht auf Nichtwissen schwerlich zu rechtfertigen ist: Allyse und Michie (2013): Not-so-incidental findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. In: Trends Biotechnol, 31 und Wolf et al. (2013): Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics, a.a.O. Ein derartiger Ausnahmefall scheint bei einer Genomsequenzierung allerdings nicht vorzuliegen. ACMG hat seine Position zur obligatorischen Rückmeldung von Befunden, wie bereits erwähnt, jüngst revidiert und empfiehlt nun eine “opt-out”-Möglichkeit anzubieten, um das Recht auf Nichtwissen angemessen zu berücksichtigen. American College of Medical Genetics and Genomics (2014): ACMG Updates Recommendation on “Opt Out” for Genome Sequencing Return of Results, Bethesda.

²⁹ Laut Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission muss die Rückmeldung von Befunden aus einer Genomsequenzierung eines Kindes auf solche beschränkt werden, die im Kindesalter bereits manifest oder behandelt werden können. Vgl. GEKO (2011): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zu genetischen Untersuchungen bei nichteinwilligungsfähigen

Positivlisten in der Patientenversorgung erfüllt werden, bestehen erhebliche normative, aber auch wissenschaftlich-medizinische Zweifel an der Tauglichkeit einer Positivliste. Es ist nicht einleuchtend, dass sich der Aufklärungsbedarf vor der Diagnosestellung verringern würde, wie in der Stellungnahme von ACMG behauptet: Um dem Patienten eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, muss auch auf die Befunde hingewiesen werden, die nicht auf der Positivliste verzeichnet sind und deswegen nicht berücksichtigt werden. Auch ist, auf den deutschen Rechtsrahmen bezogen, keineswegs geklärt, ob die Einführung einer Positivliste die Wahrnehmung der Fürsorgepflicht des Arztes erleichtern und ihn vor Haftung wirksam schützen würde. Zudem bliebe eine „begrenzte“ und „übersichtliche“ Positivliste abhängig vom jeweiligen Stand der Forschung sowie von der Expertise derjenigen Fachexperten, die an deren Erstellung beteiligt waren. Welchen Grad der Verbindlichkeit diese Liste für den einzelnen Mediziner haben könnte oder müsste, ist keineswegs eindeutig. Ist es vertretbar, die Arztprärogative bei gelisteten Zusatzbefunden insofern stark einzuschränken, als der Mediziner zu einer Rückmeldung an den Patienten verpflichtet würde? Weiterhin geht mit der Positivliste eine Erweiterung des Behandlungsauftrags einher. Der Arzt soll nach weiteren Befunden suchen, die außerhalb des ursprünglichen Behandlungsauftrags liegen.

Diesen Bedenken gegen den Einsatz von Positivlisten steht ein gewichtiges Argument in der ACMG-Stellungnahme gegenüber, das für eine Erweiterung des Behandlungsauftrags spricht: Die Suche nach relevanten Zusatzbefunden ist Bestandteil der Fürsorgepflicht des Arztes. Dies vor Augen lautet die entscheidende Frage: Warum sollte der Arzt nicht auch nach medizinisch erheblichen Befunden suchen, die im genetischen Datensatz enthalten sind und deren Kenntnis den Patienten und seine genetisch Verwandten vor Schaden schützen könnte? In naher Zukunft werden dafür die entsprechenden bioinformatischen Instrumente, sowohl für die Erkennung von Tumorerkrankungen als auch von Erbkrankheiten, zur Verfügung ste-

Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. In: Bundesgesundheitsblatt, 54, S. 1258-1259.

hen. Dazu werden Algorithmen entwickelt, die auf der Basis von in Datenbanken gespeicherten Informationen zu Assoziationen zwischen Mutationen und Erkrankungen einen Zusammenhang zwischen gefundenen genetischen Veränderungen und Krankheiten erkennen können.³⁰ Die Entwicklung derartiger Algorithmen schreitet zügig voran. Aller Voraussicht nach wird ein umfassender Einsatz zeitnah möglich sein. Würde aber der Einsatz von Positivlisten generell unterbleiben, wäre zu entscheiden, ob entweder eine umfassende oder gar keine automatische Suche nach genetischen Auffälligkeiten jenseits der eigentlichen Fragestellung stattfinden sollte. Inwiefern wird damit die Fürsorgepflicht des Arztes tangiert? Ist es ethisch und rechtlich zu rechtfertigen, diese Suche zu unterlassen?

In Hinblick auf die ökonomische Effizienz kann ein Einsatz von Positivlisten den Ressourceneinsatz sowie die Behandlungsqualität optimieren. Die Entwicklungen von Kriterien für die Aufnahme von Erkrankungen und genetischen Dispositionen ist eine wesentliche Bedingung für die Erstellung einer Positivliste. Solange sich die Kriterien für eine Aufnahme auf die Positivliste am Patientennutzen orientieren, sind positive Effekte auf die ökonomische Effizienz zu erwarten, da potenziell nutzenstiftende Maßnahmen durchgeführt und Kosten für Maßnahmen mit einem vermeintlich geringen oder sogar negativen Nutzen vermieden werden. Allerdings könnte ein Nutzen in Form der Steigerung des Wohlbefindens, beispielsweise durch eine wissensbasierte Veränderung der Lebensführung, auch bei Patienten gegeben sein, deren Erkrankung nicht auf der Positivliste erfasst ist.

2.1.1.4 *Negativliste*

Eine Negativliste ist eine Aufstellung medizinischer Leistungen, die im Rahmen der ärztlichen Versorgung nicht eingesetzt und deren Kosten durch die Krankenkassen nicht erstattet werden dürfen. Eine

³⁰ An solchen Lösungen arbeiten z. B. SAP („HANA“) und Molecular Health (<http://www.molecularhealth.com>). Unternehmen wie Illumina und IonTorrent stellen eigene Softwarelösungen im Rahmen der Zertifizierung der Geräte in Kombination mit diagnostischen Anwendungen her.

Negativliste im Kontext der Genomsequenzierung stellt eine Liste von Befunden dar, die an den Patienten *nicht* zurückgemeldet werden sollten. Die dort aufgeführten Gene einschließlich der Beschreibung der Auswirkungen dieser Befunde legen *ex ante* fest, nach welchen möglichen Zusatzbefunden im medizinischen Kontext nicht gesucht wird. Im Falle der genetischen Diagnostik würde eine Negativliste Zusatzbefunde definieren, die dem Patienten nicht zurückgemeldet werden dürfen. Für einen Ausschluss von der Rückmeldung können verschiedene Gründe sprechen, die eine sinnvolle Zusammenstellung der Negativliste bestimmen, u. a. eine zu niedrige Penetranz oder die fehlende therapeutische oder präventive Relevanz. Wie im Falle der Positivliste müssten somit ebenfalls Kriterien definiert werden, die über die Aufnahme bestimmter Zusatzbefunde auf eine Negativliste entscheiden. Grundsätzlich entstehen ähnliche Probleme wie bei der Erstellung einer Positivliste. Sowohl die Negativ- als auch die Positivliste grenzen die Einschätzungsprärogative des Arztes ebenso wie die Einwilligungsmöglichkeiten und Informationsrechte des Patienten ein. Der Aufwand für die Erstellung von Entscheidungskriterien wird bei Positiv- als auch Negativlisten ähnlich ausfallen, allerdings müsste eine Negativliste deutlich mehr Zusatzbefunde umfassen als eine Positivliste – nämlich alle Zusatzbefunde, die nicht zurückgemeldet werden sollen und deren Zahl schwer einzuschätzen ist, aller Voraussicht nach aber sehr hoch ausfallen wird. Daher kann der Ausschluss bestimmter Auffälligkeiten mittels einer Negativliste keine Erleichterung für die Aufklärung und Beratung mit sich bringen und ist in der klinischen Versorgung nicht praktikabler, sondern vielmehr in der Anwendung einer Positivliste unterlegen.³¹ Zudem wäre auch eine Negativliste dem ständigem Wachs-

³¹ Eine weitere Schwierigkeit würde sich daraus ergeben, dass eine Negativliste auch Gene enthalten könnte, die in einem bestimmten Krankheitskontext unbedingt als Befunde zu erheben wären, jedoch in vielen anderen Kontexten nicht. Wenn derartige Befunde in einer Negativliste aufgeführt wären, würde der Arzt diese Zusatzbefunde überhaupt nicht erhalten. Auch dieser Sachverhalt würde eher für eine Positivliste spre-

tum von biomedizinischem Wissen unterworfen und müsste dementsprechend ständig aktualisiert werden.

2.1.1.5 *Einschätzungsprärogative des Arztes*

Eine weitere Regelungsmöglichkeit besteht darin, die Rückmeldung von Zusatzbefunden an den Patienten vollständig der individuellen *Einschätzungsprärogative* des Arztes zu unterstellen. In diesem Fall werden dem behandelnden Mediziner keine Vorgaben für die Zusatzbefundrückmeldung gemacht. Die Einschätzungsprärogative des Arztes ist alleiniger Maßstab der Entscheidung, ob validierte Zusatzbefunde,³² auf der Grundlage der gegebenen Einwilligungserklärung, dem jeweiligen Patienten mitgeteilt werden. Der Arzt muss bei Zusatzbefunden abwägen, ob die Penetranz und die weiteren Eigenschaften des Befundes für eine Rückmeldung beim jeweiligen Patienten sprechen oder nicht. Doch auch in diesem Fall sind zumindest implizite Entscheidungskriterien notwendig, die der behandelnde Arzt bei der Entscheidungsfindung heranzieht. Die tatsächliche Entscheidung wird in der Praxis individuell unterschiedlich ausfallen und insbesondere auch vom Wissen und der Erfahrung des Mediziners abhängen.

Diese Herangehensweise stellt hohe Ansprüche an das Wissen und die Urteilsfähigkeit des einzelnen Arztes. Sie hat eine haftungsrechtliche Bedeutung, da die Möglichkeit besteht, ihm Verantwortung zuzuweisen, die er *lege artis* nicht erfüllen kann. In der Praxis wird es kaum möglich sein, dass jeder Arzt, gerade aufgrund des schnellen Wissenszuwachses im Bereich der molekularen Genetik, über die Relevanz aller zu erwartenden Zusatzbefunde informiert

chen, da dort der Arzt immerhin die Möglichkeit hätte, zu entscheiden, einen Zusatzbefund weiterzugeben oder nicht.

³² Dies würde zwangsläufig bedeuten, dass der behandelnde Arzt befugt ist, Zusatzbefunde für eine Validierung auszuwählen, diese zu veranlassen und abschließend, auf der Basis der validierten Zusatzbefunde, zurückzumelden. Da die Zusatzbefunde mit der ursprünglichen Indikation nicht zusammenhängen, ist eine ergänzende Kostenerstattung der Validierung derzeit nur schwerlich zu gewährleisten.

sein kann. Eine durch ein Expertengremium erstellte Positivliste stellt eine Möglichkeit dar, mit diesen Wissensanforderungen an die Mediziner umzugehen, ihnen Entscheidungslast zu nehmen und die Entscheidung im Rahmen der Einschätzungsprärogative zu objektivieren.

Die Entstehung von Entscheidungsräumen für situatives Handeln bei einer Lösung, die von allgemeinen und verbindlichen Regeln im Umgang mit Zusatzbefunden absieht, ist positiv zu beurteilen. Bei einer lebensbedrohlichen und vermeintlich tödlich verlaufenden Erkrankung, insbesondere im onkologischen Kontext, könnte beispielsweise das Vorliegen von weiteren Befunden von untergeordneter Bedeutung für die Situation des Patienten und das aktuelle Handlungsgeschehen sein.³³ Diese Betonung des ärztlichen Ermessens schließt zumindest diejenigen Listen aus, die mit der Bedingung einer generellen und verpflichtenden Rückmeldung von gelisteten Befunden verbunden sind. Eine Rückmeldung von Zusatzbefunden über die Einschätzungsprärogative des Arztes kann den individuellen Bedürfnissen des Patienten am stärksten gerecht werden, wenn der Arzt die individuellen Präferenzen des Patienten in seiner Entscheidungsfindung entsprechend berücksichtigt. So kann die subjektive Interpretation des Patientenwohls direkt in die ärztlichen Maßnah-

³³ Selbst wenn solche weiteren Befunde für den untersuchten Patienten selbst von untergeordneter Bedeutung sein sollten, so heißt dies nicht, dass sie auch für die mit dem Untersuchten genetisch verwandten Personen auch von geringem Interesse sind. Es ist durchaus vorstellbar, dass diese weiteren Ergebnisse für die verwandten Personen von medizinischer Bedeutung sind oder sogar als Grundlage für die Einleitung bestimmter therapeutischer Maßnahmen dienen können. Hinsichtlich des Umgangs mit drittrelevanten Untersuchungsergebnissen ist im GenDG weder eine Pflicht zur Information des genetisch Verwandten vorgesehen noch ein Verbot der Weitergabe im Interesse des Rechts auf Nichtwissen verankert. Vgl. Wollenschläger (2013): Der Drittbezug prädiktiver Gendiagnostik im Spannungsfeld der Grundrechte auf Wissen, Nichtwissen und Geheimhaltung: Krankheitsveranlagungen im Familienverbund und das neue Gendiagnostikgesetz, a.a.O.

men damit einfließen und damit als wesentliches Element des Patientennutzens berücksichtigt werden.

Für zukünftige Entscheidungen ist es bedeutsam, dass Evidenz generiert, gesammelt und schlussendlich wieder für Rückmeldungsentscheidungen über bestimmte Befunde genutzt werden kann. Neben der Berücksichtigung von wissenschaftlichen Studien kommt der systematischen Sammlung von Erfahrungswissen eine hohe Bedeutung zu.

2.1.2 „Erfahrungsregister“

Bei der Rückmeldung von Zusatzbefunden aus genomweiten Analysen sind verschiedene Optionen abzuwägen. Die Heidelberger EURAT-Gruppe hat einen Vorschlag entwickelt, welcher dem Einsatz von Positivlisten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Forschung kritisch gegenübersteht und der Einschätzungsprärogative des Arztes einen hohen Stellenwert beimisst.³⁴ In der EURAT-Stellungnahme wurde die Option der Einschätzungsprärogative bevorzugt und angesichts der Menge und der unterschiedlichen Beschaffenheit von möglichen Zusatzbefunden um zwei Instrumente, nämlich die Implementierung eines Erfahrungsregisters und eines Expertengremiums, erweitert.³⁵ Dieser Vorschlag wird im Folgenden expliziert.

Eine Entscheidung, ob und welche Zusatzbefunde weitergegeben werden, soll demnach kontextabhängig erfolgen. Diese Abhängigkeit bezieht sich u. a. auf den Zustand und Willen jedes einzelnen Patienten, die Fragestellung und den Anwendungsbereich. Jede ärztliche Entscheidung im Umgang mit entdeckten Zusatzbefunden kann in einem *Erfahrungsregister* erfasst werden, sodass sich Mediziner zukünftig an den Entscheidungen ihrer Kollegen orientieren können. Erfahrungsregister erfassen somit die Entscheidungen in Hinblick auf die Rückmeldung bestimmter Zusatzbefunde und bieten den Me-

³⁴ Auch die mittlerweile erschienene 2. Auflage der Stellungnahme rückt davon nicht ab: EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 65 und S. 73.

³⁵ Vgl. Ibid. S. 73.

diziner die Möglichkeit eines Erfahrungsaustausches. Diese Alternative zur Positivliste verpflichtet den Arzt zwar nicht, jeden gelisteten Zusatzbefund zu melden oder zu verschweigen, unterstützt ihn aber in seiner Entscheidung, ob ein potentieller Zusatzbefund, unter Berücksichtigung des Patientenwillens, mitteilungsbedürftig ist. Soweit das Erfahrungsregister den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen regelmäßig angepasst wird, stellt es eine Orientierungshilfe, aber keinen Maßstab ärztlichen Entscheidens dar.³⁶ Reichweite (Stadt, Bundesland, Staat, internationale Gemeinschaft) und Spezifität (für einzelne Disziplinen oder interdisziplinär) des Erfahrungsregisters müssen hierbei definiert werden. Weiterhin bestehen zumindest zwei Möglichkeiten, welche Befunde in diesem Register erfasst werden sollen: Zum einen könnte ein Erfahrungsregister insofern die Rückmeldepraxis widerspiegeln, als in ihm alle tatsächlich an den Patienten gemeldeten Befunde erfasst werden. Zum anderen könnte das Register alle diejenigen Befunde umfassen, die der Arzt für mitteilungsbedürftig hält. Im zweiten Fall wären im Erfahrungsregister auch diejenigen Befunde enthalten, die der Arzt zwar rückmelden würde, aber aufgrund der Einwilligungserklärung des Patienten nicht rückmelden kann. Das Erfahrungsregister könnte Evidenz für eine Fortentwicklung der Rückmeldepraxis schaffen, die zukünftig gleichermaßen die Qualität und Effektivität der Versorgung positiv beeinflusst. Zumindest bei der ersten Version (Register aller rückgemeldeten Befunde) sind die Präferenzen der Patienten in das Register eingegangen. Damit wird ersichtlich, welche Typen von Zusatzbe-

³⁶ Ein Erfahrungsregister ist somit nicht mit einer Positivliste zu verwechseln. Der Begriff der Positivliste wird explizit vermieden, da er nahe legt, dass die behandelnden Mediziner (oder das Diagnostiklabor) nach den Befunden auf der Liste aktiv suchen müssten. Eine aktive Suche nach Zusatzbefunden, die nicht im Zusammenhang mit einer Erkrankung oder einer ungeklärten Diagnose stehen, findet derzeit jedoch meist nicht statt. Mit zunehmender Evidenz über bestimmte Befunde kann es allerdings zukünftig geboten sein, Positivlisten zu implementieren, die eine aktive Suche nach diesen Befunden als Minimalziel nötig machen könnten.

funden für viele und welche nur für wenige Patienten rückmeldungswürdig sind. Das Erfahrungsregister wird nur mit solchen Maßnahmen erweitert, die wissenschaftlich begründet sind.

2.1.3 Rückmeldung von Zusatzbefunden gemäß Patientenwille und Einschätzungsprärogative der medizinischen Experten

Zunächst muss bestimmt werden, *ob* überhaupt eine Rückmeldung von Zusatzbefunden erfolgen soll. Mögliche Beispiele, bei denen gegebenenfalls keine Mitteilung an den Patienten erfolgen darf, sind retrospektive Analysen in bestehenden Datenbanken zu Forschungszwecken. Falls kein expliziter patientenunabhängiger Ausschlussgrund vorliegt, ist eine Rückmeldung grundsätzlich möglich. Ob sie erfolgen soll, hängt von zwei Faktoren ab. Zunächst bestimmt der Arzt, ob der Zustand des Patienten eine Rückmeldung von Zusatzbefunden erlaubt (Einschätzungsprärogative des Arztes). Weiterhin ist der in der Einwilligungserklärung festgelegte Wille des Patienten entscheidend für den Umgang mit möglicherweise detektierten Zusatzbefunden.

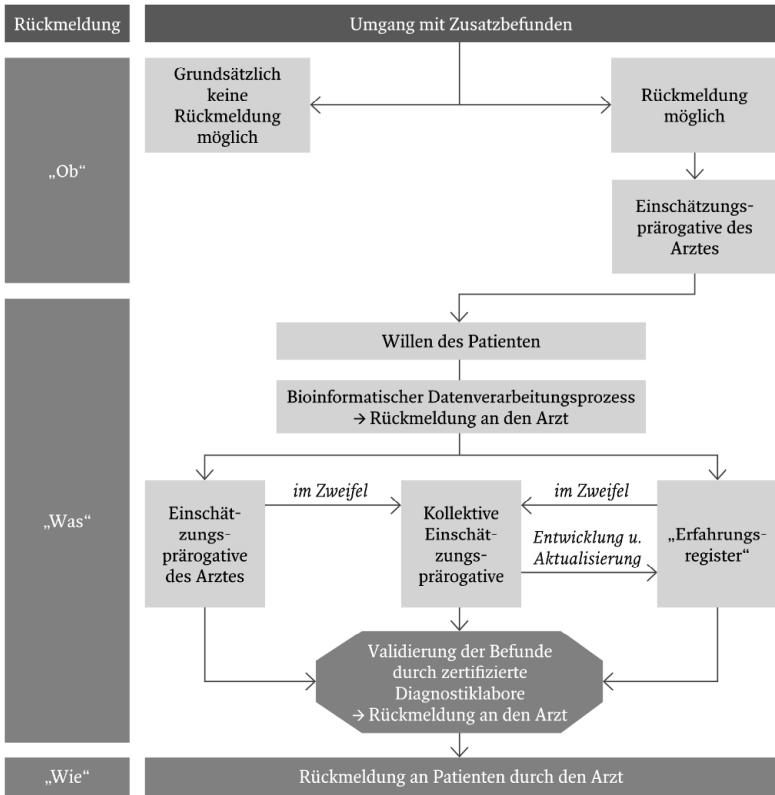


Abbildung 5: Rückmeldepraxis von Zusatzbefunden

Quelle: Eigene Darstellung

2.2 Genomweite Analysen als medizinischer Eingriff

2.2.1 Mehrstufiges Indikationsmodell für den Umgang mit Zusatzbefunden

2.2.1.1 *Ganzgenomsequenzierung: Mehrstufiges Modell der Indikation aufgrund der Erwartbarkeit nicht-intendierter Befunde*

Sowohl in medizinischen Handlungszusammenhängen, in denen das Standardmodell greift, als auch in der prädiktiven Diagnostik können genomweite Analysen eingesetzt werden. In beiden Fällen ist die Genomsequenzierung mit einer eingegrenzten Fragestellung und damit also auch mit einer spezifischen Indikationsstellung verbunden.³⁷ Wenn hierfür eine genomweite Analyse durchgeführt werden sollte, muss aber – wie oben bereits erläutert – mit Zusatzbefunden gerechnet werden, sofern die Einwilligung des Patienten und entsprechende bioinformatische Filter die Entdeckung und Weiterverfolgung zusätzlicher Befunde nicht ausschließen.

Sollten Befunde erhoben werden, die außerhalb der Fragestellung liegen und deswegen unabhängig vom Anlass der genomweiten Analyse zustande kommen, sind sie mit keiner ursprünglichen Indikation verbunden. Zusatzbefunde sind weder im ersten noch im zweiten Modell von einer vorher gestellten Indikation abhängig – sofern die Einwilligung des Patienten, über Zusatzbefunde unterrichtet zu werden, nicht schon als Indikation für die Weiterverfolgung derartiger Befunde begriffen wird. Vielmehr muss bei Auftreten von Zusatzbefunden die Möglichkeit einer *zwei-oder mehrstufigen Indikationsstellung* in die beiden unter II.1.3.2 dargestellten Modelle implementiert werden. Beide Modelle müssen mit dem regelmäßigen Auftreten von Befunden rechnen, die bei der Anwendung der Genomsequenzierung

³⁷ Wir schließen in diesem Zusammenhang bewusst DTC-Tests und Screenings aus. Auch eine genetische Beratung kann nur von einem Hilfesuchenden in Anspruch genommen werden. Seine Sorgen, die er durch prädiktiven Gentest geklärt wissen möchte (z. B. Brustkrebs), können zwar von verschiedenem Umfang sein, sind aber immer spezifisch.

zwar nicht-intendiert waren, aber weder als Ausnahme noch als zufällig eingestuft werden können. Da aber die Anwendung der Genomsequenzierung nur Befunde in Verbindung mit der ursprünglichen Fragestellung indiziert und die anfängliche Indikation Zusatzbefunde nicht umfasst, ist diese bloß als partielle Indikation zu verstehen.

Aus diesem Grund ist die Stufung der Indikation vonnöten; sie sollte erstens die *ursprüngliche Indikation* und zweitens die *zusätzliche Indikation* umfassen. Gegen diese zweite Indikationsstufe kann man aber einwenden, dass eine WGS durch Zusatzbefunde mit erheblichen (vor allem psychischen) Belastungen für den Patienten einhergehen kann: Daraus kann sich unter Umständen auch eine Kontraindikation ergeben.

2.2.1.2 *Vermischung beider Modelle durch prädiktive Zusatzbefunde und die Erweiterung des ärztlichen Behandlungsauftrags*

Wenn genomweite Analysen zu Zwecken einer prädiktiven Diagnostik eingesetzt werden, greift das unter II.3.2 beschriebene Modell 2, erweitert um die mehrstufige Indikationsstellung. Beim Einsatz genomweiter Analysen zu allen anderen Zwecken kann eine Vermischung beider Modelle aus zwei Gründen stattfinden: Einerseits aufgrund der oben beschriebenen Möglichkeit der „Familien-Diagnose“ aus *Normalbefunden* und andererseits aufgrund von *Zusatzbefunden mit prädiktiver Aussagekraft*. Im Folgenden wird das Problem von Zusatzbefunden fokussiert. Das genetische Material des Patienten wird (etwa in der Onkologie) sequenziert, um ein besseres Verständnis seiner Erkrankung zu erlangen. Die bioinformatische Analyse kann eine Reihe nicht-intendierter und genetisch-prädiktiver Befunde ergeben, sofern sie nicht durch die bioinformatische Auswertung ausgeblendet werden und der Patient die Rückmeldung von nicht-intendierten Befunden mit medizinischer oder die Lebensführung schwerwiegend betreffender Relevanz in der Einwilligungserklärung ausschließt.

Auf Behandlungsebene geht es dadurch sowohl um Therapie als auch um Prävention, die sich nicht nur auf den weiteren Verlauf der manifesten Erkrankung, sondern auch auf andere künftige, mögliche

Erkrankungen bezieht: Der ärztliche Behandlungsauftrag wird erweitert.

2.2.2 Der Prozess der informierten Einwilligung bei genomweiten Analysen

Bei der Aufklärung vor der Untersuchung sollte der Patient über die WGS selbst, über den Umgang mit Gewebe und Daten sowie über Risiken und Chancen dieser Maßnahme informiert werden. Aufgrund der Komplexität, wie sie insbesondere aus Zusatzbefunden mit prädiktiver Aussagekraft, der Bedeutung genetischer Befunde für Familienangehörige, dem selbstbestimmten Umgang mit den genetischen Daten und ihrem Diskriminierungspotential resultiert, ist die *Aufklärung und Einwilligung als Prozess* zu konzipieren, bei dem der Kommunikation zwischen den Betroffenen und den Aufklärern (Arzt oder auch genetischer Berater) ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. Sie sollte sich deswegen nicht in der erforderlichen Informationsvermittlung und anschließenden Zustimmung erschöpfen. Die Aufklärung und Einwilligung als einen Prozess zu verstehen, geht auf die *Kritik* an der klassischen Konzeption des “Informed Consent” zurück. Demnach ignoriere die Fokussierung auf das Prinzip der Zustimmung die kommunikative und normativ reichhaltige Dimension des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses.³⁸ Außerdem liege dem klassischen Modell ein verkürztes Autonomie-Verständnis zugrunde, das die intersubjektiven Bedingungen des zur Selbstbestimmung fähigen Individuums ausblende.³⁹

Flankiert wird diese Kritik durch die Befürchtung, der Informed Consent verkomme in Theorie und Praxis immer mehr zu einem rechtlich geforderten Feigenblatt zur Rechtfertigung von Forschung und medizinischen Eingriffen am Menschen. Von einer Kultur der

³⁸ Manson und O’Neill (2007): *Rethinking Informed Consent in Bioethics*, Cambridge.

³⁹ Donchin (2000): *Autonomy and Interdependence. Quandaries in Genetic Decision Making*, in: Mackenzie und Stoljar (Hrsg.), *Relational Autonomy. Feminist Perspectives on Autonomy, Agency and the social Self*, New York/Oxford.

autonomen Einwilligung fände eine Verschiebung zu einer zum Kult erstarrten Zustimmungs-Fixierung statt.⁴⁰ Die informierte Einwilligung als Prozess soll die Reduktion auf den Akt der Zustimmung vermeiden und ein rein kontraktualistisches Konzept übersteigen. Auch wenn dieser Prozess unbestritten an formalen Vorgaben (Informations- und Einwilligungsdokumente, Ethik-Votum etc.) auszurichten ist, geht es stets *um die in ihrer Individualität anzuerkennende Person*.⁴¹ Dieser Prozess dient dem Ziel der Stärkung und Befähigung des Patienten zu eigenständigen Entscheidungen. Dabei sind die Vulnerabilität des Patienten und die Asymmetrien in seiner Beziehung zum Arzt, wie sie sich etwa im Informationsgefälle zwischen dem Betroffenen und dem medizinischen Experten zeigen, zu berücksichtigen. Die Entscheidungsfindung des Patienten kann durch Ratschläge des Arztes maßgebend beeinflusst werden. Die hierdurch entstehende Abhängigkeit ist akzeptabel, wenn sie im Prozess der Einwilligung ebenfalls zur Sprache gelangt.⁴²

Da insbesondere der Umgang mit Zusatzbefunden und die Weitergabe der erhobenen Daten für Forschungszwecke vom Willen des Patienten abhängt, sollte eine Ausdifferenzierung der Einwilligung vorgenommen werden, die es dem Betroffenen ermöglicht, Detail-Entscheidungen zu formulieren: Eine bloße Ablehnung oder Zustimmung (inklusive Option des Widerrufs) zu einer Genomanalyse mag den bestehenden Anforderungen nicht genügen. Inwiefern Familienangehörige aufgrund der Drittwirkung genetischer Befunde bereits in die Aufklärung und Einwilligung eingebunden werden

⁴⁰ Brownsword (2004): The Cult of Consent: Fixation and Fallacy. In: King's Law Journal, 15.

⁴¹ Manson und O'Neill (2007): Rethinking Informed Consent in Bioethics, a.a.O., S. 72 ff.; Maclean (2009): Autonomy, Informed Consent and Medical Law, Cambridge.

⁴² Rössler (2011): Akzeptierte Abhängigkeit: Gesammelte Aufsätze zur Ethik, Tübingen; Anselm (2002): Gestützte Selbstbestimmung. Perspektiven einer Ethik der Freiheit trotz körperlicher Abhängigkeit, in: Bartmann und Hübner (Hrsg.), Patienten Selbstbestimmung. Paradigmenwechsel und Herausforderung im Gesundheitswesen, Neukirchen-Vluyn.

können, wird zu untersuchen sein. Außerdem sind Einschränkungen im Prozess der informierten Einwilligung bei Nichteinwilligungsfähigen zu berücksichtigen.

Die informierte Einwilligung soll die *Abwehr zweier Risiken* gewährleisten: Mit der Achtung der Autonomie des Patienten oder Probanden geht der Schutz vor ungerechtfertigter Bevormundung und Schaden durch Arzt oder Forscher einher.

Die Reichweite der Schutzfunktion des Informed Consent ist jedoch begrenzt. Wer ihn als Universallösung versteht, vernachlässigt insbesondere in hochtechnologisierten, stark arbeitsteiligen Bereichen der Medizin und Wissenschaft das bestehende Risikopotential und die regulativen Erfordernisse. Er setzt dadurch das Vertrauen der Betroffenen leichtfertig aufs Spiel.⁴³ Ein ethisch und rechtlich angemessener Prozess der informierten Einwilligung muss von institutionellen Vorgaben begleitet und gestaltet werden. Sie können vertrauensbildend wirken, wenn die Verantwortlichkeiten konkret benannt und allen Beteiligten bewusst sind.

Eine der WGS adäquate schriftliche Zustimmung kann dabei lediglich eines der Ziele darstellen. Ein zumindest ebenbürtiges Ziel ist ein im Gespräch befördertes Verständnis über den Eingriff und die Präferenzen des Betroffenen. Diese Präferenzen sind nichts Gegebenes, sondern bilden sich oftmals erst in den kommunikativen Prozessen. Deswegen sollte dem Patienten auch eine angemessene Bedenkzeit zwischen der Aufklärung und der Zustimmung eingeräumt werden.

Die Aufklärung und Einwilligung von Patient oder Proband als einen kommunikativen Prozess zu erachten, der auf Verständigung und Befähigung zu selbstbestimmten Entscheidungen ausgerichtet ist, führt zu folgenden Überlegungen: Eine schriftliche Aufklärung alleine ist nicht ausreichend. Die mündliche Aufklärung sollte bei Bedarf und unter Berücksichtigung der spezifischen Situation auf

⁴³ O'Neill (2002): *Autonomy and Trust in Bioethics*, a.a.O. sowie Vossenkuhl (2010): *Gerechtigkeit, Paternalismus und Vertrauen*, in: Fateh-Moghadam et al. (Hrsg.), *Grenzen des Paternalismus*, Stuttgart.

mehrere Termine (mit einer angemessenen Bedenkzeit dazwischen) verteilt werden. Sollte aber die Aufklärung in einer Sitzung durchgeführt werden, so ist dem Patienten zumindest ein Tag Bedenkzeit einzuräumen, bevor er seine Zustimmung oder Ablehnung gibt. Die Möglichkeit für Nachfragen sollte stets bestehen.

Die mündliche und schriftliche Aufklärung kann durch grafisch und textlich ansprechende Broschüren oder sog. „FAQs“ (Frequently Asked Questions) sowie Internet-Informationen und Video-Dokumentationen unterstützt werden.

Der Prozess endet nicht mit der Unterschrift unter die Einwilligungserklärung. Bei diagnostischer Anwendung von WGS ist auch ein mündliches Beratungsgespräch nach der Auswertung der Ergebnisse vonnöten: Eine schriftliche Befundmitteilung ohne Beratungsgespräch ist keine patientengerechte Option.

Diese Prozess-Perspektive gewinnt eine zusätzliche Bedeutung, wenn auch die Dynamik der genetischen Informationsbeschaffung berücksichtigt wird.⁴⁴ Die informierte Einwilligung kann als Prozess konzipiert werden, der nicht mit dem Informationseingriff der Genomsequenzierung und der Beratung über die danach gewonnenen Erkenntnisse endet. Vielmehr ist zu überlegen, wie der Umstand der sukzessiven Informationsbeschaffung dem Wohle des Patienten zuträglich sein könnte. Zumindest im Bereich der Forschung ist es durchaus möglich, aufgrund einer neuen und für den Patienten infrage kommenden Studie eine Re-Kontaktierung des Patienten vorzunehmen, wenn der Betroffene seine Einwilligung hierzu erteilt hat.⁴⁵

⁴⁴ Siehe hierzu Kapitel „II.1.3.1 Die Genomsequenzierung als medizinischer „Informationseingriff““.

⁴⁵ Siehe hierzu die Patienteneinwilligung zur Krebsforschung aus der EURAT-Stellungnahme: „Ich willige ein, [...] dass mir die Frage gestellt werden kann, ob ich an einer Studie teilnehmen möchte, die neue Behandlungsmöglichkeiten für meine Erkrankung testet“. EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 61. Siehe auch: Winkler et al. (2013): Personalisierte Medizin und Informed consent:

Weil zahlreiche genetische Veränderungen heute noch nicht in ihrer Bedeutung erschlossen worden sind, ist es denkbar, dem Patienten außerdem die Möglichkeit einzuräumen, seine Genom-Daten zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal begutachten zu lassen. In diesem Falle käme dem Patienten eine Holschuld zu. Allerdings sind für eine derartige Möglichkeit gegenwärtig weder die nötigen Ressourcen noch die institutionellen und technischen Voraussetzungen erfüllt.

2.2.2.1 *Elemente der Patientenaufklärung*

Patienten und Probanden sollen in den Eingriff und den Umgang mit ihren Gewebeproben und Daten unabhängig von äußeren Zwängen einwilligen (Verbote des Zwangs und der Erschleichung einer Zustimmung). Diese Einwilligung setzt ein Verständnis über den Eingriff und den Umgang mit den gewonnenen Proben voraus. Allerdings ist die Aufklärung aufgrund einer Fülle an möglichen, zusätzlichen Funden mit unterschiedlicher Aussagekraft, die nicht nur den Patienten selbst, sondern auch Familienangehörige betreffen können, kompliziert. Zudem können künftige Forschungsergebnisse dazu beitragen, zum Zeitpunkt der genomweiten Analyse sichtbar gewordene, aber noch nicht interpretierbare Genvariationen (Mutationen) später auszuwerten. Weil die genetischen Daten aus einer genomweiten Analyse eine Re-Identifizierung des Patienten (Genom als genetischer Fingerabdruck) unter Umständen ermöglichen, ist dem Schutz dieser Daten ein besonderes Gewicht beizumessen. Einer möglicherweise fehlenden Verantwortungszuschreibung sowie einer möglichen Verantwortungsdiffusion und -kollision sind durch den klaren Aufweis der Zuständigkeiten in der Patientenaufklärung vor dem Eingriff zu begegnen.

Die Aufklärung und die Einwilligungserklärung müssen detailliert aufgefächert werden, um diesen Problemen zu begegnen. Um das Verständnis über eine genomweite Analyse, insbesondere über

Klinische und ethische Erwägungen im Rahmen der Entwicklung einer best practice Leitlinie für die biobankbasierte Ganzgenomforschung in der Onkologie. In: Ethik in der Medizin, 25.

Risiken und Nutzen des Eingriffs zu Zwecken der Versorgung und der Forschung zu befördern, ist der Betroffene über folgende Punkte vor dem Eingriff aufzuklären:

Aufklärung über den Vorgang der Informierten Zustimmung

- Zweck: Wozu wird die Patienteninformation und -einwilligung benötigt?
- Inhalt: Was umfasst sie?
- Verantwortliche Person: Wer ist verantwortlich für diesen Aufklärungs- und Einwilligungsprozess?

Aufklärung über die diagnostische Maßnahme

- Zweck, Art und Umfang der Maßnahme sowie Grund der Patientenbeteiligung: Was ist das Ziel der Maßnahme? Weshalb wurde sie dem Patienten angeboten?
- Ablauf und Methode: Worum handelt es sich bei dieser WGS und wie werden die Daten ausgewertet?
- Dauer: Wie lange dauert das Vorhaben?

Identifikation der Projektverantwortlichen

- Verantwortliche Personen: Wer führt das Projekt durch? Wer sind die beteiligten Personen und Institutionen? Wer ist die Kontaktperson für den Patienten bei Rückfragen?

Identifikation der Kontaktperson

- Ansprechpartner: Wer betreut den Patienten während der Untersuchung und dient als künftiger Ansprechpartner?

Aufklärung über den Verlauf der WGS

- Ablauf des Eingriffs: Welche Gewebe-Proben werden wie entnommen? Werden auch Gewebeproben von Familienmitgliedern benötigt? Wer informiert den Patienten über die Ergebnisse und das weitere Vorgehen nach Auswertung der Ergebnisse?

Aufklärung über den Umgang mit dem entnommenen Gewebe

- Art des Gewebes: Welches Gewebe wird entnommen?
- Ablauf: Was geschieht mit dem entnommenen Gewebe? Wie wird es aufbewahrt? Wie wird es codiert (pseudonymisiert)?
- Dauer und Ort der Aufbewahrung: Wie lange wird es aufbewahrt? Wo wird es aufbewahrt?
- Verantwortliche Personen: Wer hat Zugang zu ihm? Wie und durch wen wird es codiert (pseudonymisiert)?

- **Zusätzliche Verwendung:** Welchen zusätzlichen Verwendungen unterliegt es und welcher Verwendung kann es in Zukunft unterliegen?

Aufklärung über Befunde

- **Art der Befunde:** Welche Befunde sind zu erwarten? Welche Aussagekraft haben genetische Ergebnisse, die eine Erkrankung betreffen, Erkrankungswahrscheinlichkeiten anzeigen oder für die Lebensführung von Belang sein könnten?
- **Mitteilungsfähige Befunde:** Welche Befunde sind mitteilungs-fähig?
- **Präferierte Befunde:** Welche Befunde sollen mitgeteilt werden? Sollen die intendierten Befunde mitgeteilt werden? Sollen Zusatzbefunde mitgeteilt werden? Wenn ja: Welche Befunde (Befunde mit und ohne zielgerichtete Therapie- und Vorsorgemaßnahmen)?
- **Befundvalidierung:** Wie werden die erhobenen Befunde validiert?
- **Befundmitteilung:** Wie und durch wen werden validierte Befunde an den Patienten mitgeteilt?

Aufklärung über den Umgang mit den gewonnenen Daten:

- **Umfang der Daten:** Welche Daten werden erhoben?
- **Ablauf:** Was geschieht mit den gewonnenen Daten? Wie werden die Daten geschützt? Wie und wo werden sie kodiert (pseudonymisiert)?
- **Dauer und Ort der Aufbewahrung:** Wie lange werden sie aufbewahrt? Wo werden sie aufbewahrt? An wen und wohin können sie weitergeleitet werden?
- **Verantwortliche Personen:** Wer hat Zugang zu den Daten? Durch welche Person werden sie kodiert (pseudonymisiert)? Wer ist der Keyholder?
- **Zusätzliche Verwendung:** Welchen zusätzlichen Verwendungen unterliegen sie und welcher Verwendung können sie in Zukunft unterliegen?

Aufklärung über die Risiken

- **Gesundheitliche Risiken:** Welche gesundheitlichen Risiken birgt der Eingriff?
- **Persönliche und familiäre Risiken:** Welche Risiken für die eigene Lebenssituation birgt die Mitteilung von Zusatzbefunden? Bestehen die Möglichkeit der Re-Identifizierung und die Gefahr des Missbrauchs von Daten?

Aufklärung über den Nutzen

- Persönlicher Nutzen: Welcher persönliche Nutzen ist zu erwarten?
- Medizinischer Nutzen für kommende Generationen: Welcher Nutzen für künftige Patientengenerationen wird erhofft?
- Wissenschaftlicher Nutzen: Welcher Beitrag für die Forschung wird erhofft?

Aufklärung über das Widerrufsrecht

- Wie weit reicht das Recht auf Widerruf?

Eine *Aufklärung über Risiken und Nutzen* des diagnostischen oder wissenschaftlichen Vorhabens ist Voraussetzung einer Einwilligung. Die Kommunikation der Risiken und des Nutzens verdient bei genom-basierten Analysen eine besondere Beachtung.

Der *Nutzen* des jeweiligen Eingriffs hängt von der Fragestellung ab. In der Versorgung und bei vielen klinischen Studien, die genomweite Analysen implizieren, liegt der primäre Zweck in der Abklärung einer medizinischen Fragestellung, über die der Patient vor dem Eingriff aufgeklärt werden soll. Sollte die Fragestellung durch die genomweite Analyse geklärt werden, läge der Antwort ein Normalbefund zugrunde, der bestenfalls in eine dem Patienten zuträgliche Therapie mündet. Auch weitere genetische Erkenntnisse, die zu Zusatzbefunden beitragen können, stellen gegebenenfalls einen zusätzlichen Vorteil dar.

Nicht erforderlich ist die exakte medizinische Beschreibung der in Betracht kommenden *Risiken*. Dem Patienten muss aber eine allgemeine Vorstellung von dem Ausmaß der mit dem Eingriff verbundenen Gefahren vermittelt werden.⁴⁶ Zum Gefahrenausmaß einer WGS zählt auch die nicht vollkommen ausschließende Re-Identifizierung des Genom-Datensatzes aufgrund der Speicherung und Verwendung in Datenbanken. Damit verbunden ist die Gefahr der Diskriminierung. Auch die oftmals nicht vollständig zu löschenden Daten bei Widerruf der Teilnahme an einer klinischen Studie oder an einem Forschungsprojekt stellt ein Risiko dar.

⁴⁶ BGH vom 12.03.1991, VI ZR 232/90.

Es ist unerlässlich, über mögliche *Zusatzbefunde* aufzuklären, auch wenn der Patient (als „Laie“) bestimmte Aspekte möglicherweise schwer einschätzen und beurteilen kann. Während die Aufklärung über die Risiken der Re-Identifizierung und des nur bedingt achtbaren Rechts auf Widerruf problemlos möglich ist, stellt die Aufklärung über Zusatzbefunde keine leichte Aufgabe dar. Ob die Thematisierung von Zusatzbefunden zur Aufklärung über Nutzen oder zur Aufklärung über Risiken zu rechnen ist, lässt sich allgemein nicht beantworten. Im Gespräch und in der schriftlichen Aufklärung sollte deutlich werden, dass weder gezielt nach solchen Befunden gesucht, noch eine Pflicht zur Erhebung solcher Befunde besteht. Wenn aber ein zusätzlicher Befund zustande kommen sollte, muss in der Aufklärung geschildert werden, welche Möglichkeiten des Umgangs bestehen und welche Konsequenzen damit verbunden sind.

Diese Aufklärung über Zusatzbefunde kann aufgrund der Menge nur *exemplarisch* sein.⁴⁷ Dabei ist es sinnvoll, verschiedene *Befundtypen* zu unterscheiden. Bei einer Aufklärung nach Befundtypen wird nicht mehr jede möglicherweise zu entdeckende Erkrankung genannt.⁴⁸ Hierbei sind zumindest zwei Typen zu unterscheiden: Zusatzbefunde, für die es zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen zum jeweiligem Stand der Wissenschaft und Technik gibt (1), und Zusatzbefunde, für die es keine zielgerichteten Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt, die aber vielleicht für die Lebens-

⁴⁷ Demgemäß heißt es in einer mustergültigen Patienteninformation „Versorgungsforschung zur Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“ aus der EURAT-Stellungnahme: „Solche für die Gesundheit erhebliche Zusatzbefunde können zum Beispiel erblichen Brustkrebs, erblichen Darmkrebs, bestimmte Herzmuskel- oder Stoffwechselerkrankungen betreffen. Dies wird Ihnen im Aufklärungsgespräch an Beispielen deutlich gemacht.“ EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 43.

⁴⁸ Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, a.a.O., S. 126.

planung wichtig sein können (2).⁴⁹ Jeder Typ sollte dann an wenigen Beispielen erläutert werden. Eine derartige, nach Befundtypen differenzierte und exemplarische Aufklärung kann auch das Problembewusstsein gegenüber Befunden schärfen, die nicht nur den Patienten selbst betreffen, sondern auch für genetisch Verwandte oder andere Dritte von Belang sein könnten. Insbesondere sollte dabei exemplarisch auf Zusatzbefunde hingewiesen werden, die erbliche Erkrankungen anzeigen und womöglich auch Familienangehörige betreffen. Grundsätzlich hat der Arzt den Patienten auch über seltene und sogar über äußerst seltene Risiken aufzuklären, wenn deren Realisierung die Lebensführung des Patienten schwer belasten würde und die entsprechenden Risiken trotz ihrer Seltenheit für den Eingriff spezifisch, für den Laien aber überraschend sind.⁵⁰

2.2.2.2 *Das Modell der gestuften Einwilligung*

Am Ende des Aufklärungsgesprächs hat sich der Patient zu entscheiden, ob er in den diagnostischen Eingriff einwilligt oder nicht. Wenn der Patient zustimmt, kann diese Einwilligung durch weitere Optionen spezifiziert werden. Dabei erscheint es in vielen Anwendungskontexten geboten, ihm Auswahlmöglichkeiten über den Umgang mit unterschiedlichen Befundtypen einzuräumen.⁵¹ Dadurch wird dem Patienten ermöglicht, Detailentscheidungen zu treffen, wie mit welchen möglichen Typen an Zusatzbefunden umgegangen werden soll. Die ärztliche Verantwortung für die Einwilligung lässt sich insofern relativieren, als dem einwilligungsfähigen Patienten die zu treffenden, teilweise schwerwiegenden Entscheidungen über den Um-

⁴⁹ Siehe hierzu die mustergültige Patienteninformation zur „Genomsequenzierung in der Krebsforschung“ in EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 54 f.

⁵⁰ OLG Oldenburg vom 25.06. 2008, 5 U 10/08; BGH vom 14.03.2006 VI ZR 279/04.

⁵¹ Siehe hierzu die mustergültige Patientenauskunft in: EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 63.

gang mit Zusatzbefunden eingestanden oder zugemutet werden. Die Eigenbewertung des Patienten kommt dadurch zum Tragen. Diese Selbstbestimmung des Patienten bedeutet Selbstverantwortung.⁵² Die Einwilligung in die Mitteilung von Testergebnissen, die keine Heilungsoption versprechen, die sich aber auf die Lebensgestaltung auswirken können, darf wegen der Folgenwirkungen in der Einwilligungserklärung nicht zu eng begrenzt werden. Der Wille zum genetischen Wissen dient dem Willen zum verantwortlichen Handeln. Eine eingeschränkte Befundmitteilung darf letztendlich daher nur unter dem Vorbehalt der Berücksichtigung der Entscheidung des Patienten in Betracht gezogen werden. Zusätzliche Detailentscheidungen, die dem Patienten eingeräumt werden sollten, betreffen die weitere Verwendung der gewonnenen Daten aus der Genomsequenzierung zu Forschungszwecken.

Derartige Ansätze einer Modularisierung werden unter dem Begriff der *gestuften Einwilligung* („tiered consent“) verhandelt.⁵³ Das Konzept umfasst die Aufklärung und Zustimmung über unterschiedliche Maßnahmen in einem Prozess, ohne diese Maßnahmen und die verschiedene Reichweite der jeweiligen Zustimmung dabei zu verwischen oder unkenntlich zu machen.⁵⁴ Dieses Modell ist gerade bei genomweiten Analysen zu diagnostischen Zwecken von Belang, weil oftmals nicht nur in die diagnostische Maßnahme eingewilligt wird, sondern auch die wissenschaftliche Verwendung der gewonnenen Ergebnisse durch die Zustimmung erlaubt werden soll.

⁵² Damm spricht sogar von einem ärztlichen „Verantwortungsverlust in der modernen Biomedizin“, vgl. Damm (2009): Prädiktive Gesundheitsinformationen, Persönlichkeitsrechte und Drittinteressen: Prinzipien Diskussion und Rechtspolitik, in: Colombi Ciacchi et al. (Hrsg.), Haftungsrecht im dritten Millennium, Baden-Baden, S. 309.

⁵³ Forgó et al. (2010): Ethical and Legal Requirements for Transnational Genetic Research, München, S. 17 ff.

⁵⁴ Eisemann et al. (2003): Case Studies of Existing Human Tissue Repositories. “Best Practices” for a Biospecimen Resource for the Genomic and Proteomic Era, Santa Monica (CA), S. XXV.

Diese Stufung innerhalb eines Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses betrifft also zwei Aspekte:

- Stufung zwecks differenzierter *Berücksichtigung des Patientenwillens*: Dem Patienten wird die Entscheidung über die Rückmeldung von Normal- und Zusatzbefunden (samt Binnendifferenzierung) und über die Verwendung der Daten für künftige Forschung (samt ethischer Binnendifferenzierung, wie Zweck der Forschung, lokale oder internationale Verwendung etc.) eingeräumt. Eine gestufte Einwilligung kann zudem die Wahlmöglichkeit enthalten, für künftige Studien rekontaktiert zu werden.
- Stufung zwecks *Differenzierung der unterschiedlichen Maßnahmen*: In der mündlichen und schriftlichen Aufklärung bietet es sich an, die verschiedenen Maßnahmen hinsichtlich ihrer Aufklärungsmöglichkeiten zu unterscheiden. Bei einer diagnostischen Maßnahme ist eine spezifische informierte Einwilligung (“specified consent”) erforderlich. Zwar besteht auch hier das Problem der Zusatzbefunde, aber der Zweck der Untersuchung und die Datenspeicherung, -weitergabe und -verwendung sind bestimmbar. Bei einer Aufklärung und Zustimmung über die Verwendung des Probenmaterials und der Daten in Biobanken und für künftige Forschung kann demgegenüber nur eine weniger spezifische, breite Aufklärung und Zustimmung (“broad consent”) stattfinden.

2.2.2.3 *Elemente der Patienteneinwilligung*

Der Prozess der informierten Einwilligung umfasst selbstredend eine Einwilligungserklärung. Eine gestufte Einwilligung soll dem Patienten wichtige Wahlmöglichkeiten einräumen, ohne durch einen allzu differenzierten Fragebogen Unsicherheit zu erzeugen oder den Patienten zu überfordern. Diese Wahlmöglichkeiten umfassen das jeweilige Einverständnis oder die Ablehnung folgender Maßnahmen:

Einwilligung in die diagnostische Maßnahme

- Untersuchung von Gewebe
- Aufzeichnung, Speicherung und Auswertung der erhobenen Daten

Validierung der Befunde

- Prüfung der genetischen Befunde durch ein Diagnostiklabor

Mitteilung von Zusatzbefunden

- Mitteilung von medizinisch erheblichen Zusatzbefunden

Weiterleitung an Hausarzt

- Weiterleitung der medizinisch erheblichen Befunde und Zusatzbefunde an den Hausarzt des Patienten

Nutzung für wissenschaftliche Zwecke und Publikation

- Nutzung der erhobenen und pseudonymisierten Ergebnisse zu wissenschaftlichen Zwecken und der der Publikation in Fachzeitschriften

Angesichts des prädiktiven Potentials genomweiter Analysen ist allerdings zu fragen, ob es ausreicht, dem Patienten lediglich die Wahl zu lassen, ob er erhebliche Zusatzbefunde mitgeteilt bekommen möchte oder nicht. Hier könnten detailliertere Wahlmöglichkeiten, bezogen auf Penetranz, Eintrittsalter, Therapierbarkeit und familiärer Aussagekraft getroffen werden.

2.2.2.4 *“Family Consent”*

Befunde, die auch Familienangehörige betreffen können, sind von besonderer Bedeutung, weil sie das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen biologisch Verwandter betreffen und ihre Mitteilung (oder Nichtmitteilung) an betroffene Dritte zu familiären Spannungen führen können.⁵⁵ Das Zusatzprotokoll zum Biomedizinübereinkommen des Europarates von 2008 schlägt in Art. 18 vor, die untersuchte Person zu informieren, wenn ihre genetischen Testergebnisse für die Gesundheit ihrer Familienmitglieder von Relevanz sein können.⁵⁶ Auch in nationalen Regelungen sind ähnliche Vorschriften zu finden.⁵⁷ Da es dem Arzt in der Regel nicht erlaubt ist, solche Test-

⁵⁵ Kirchhof und Tanner (2015): Blick in unser Erbgut. An der Grenze des Wissens. In: Ruperto Carola, 6, S. 19.

⁵⁶ Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes, SEV-Nr. 203.

⁵⁷ Nach § 10 Abs. 3 GenDG umfasst die genetische Beratung auch die Empfehlung, Verwandten eine genetische Beratung nahe zu legen, wenn anzunehmen ist, „dass genetisch Verwandte der betroffenen Person Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für

ergebnisse direkt an die Verwandten weiterzugeben, wird aber der Patient gemäß diesem Vorschlag in die Lage versetzt, die Entscheidung zu treffen, ob er eine Information der betroffenen Dritten für angemessen hält oder nicht. Die Entscheidung darüber, ob, wie und wem er über die ihm mitgeteilten Ergebnisse mit familiärer Aussagekraft kommuniziert, kann eine zusätzliche Belastung des Patienten bedeuten.

Eine entsprechende Entlastung des Patienten kann erreicht werden, indem enge Familienangehörige in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess integriert werden. Dieses Modell, das unter dem Namen *family consent*⁵⁸ diskutiert wird, scheint sich insbesondere bei humangenetischen Untersuchungen anzubieten, die auch in Hinblick auf die eigentliche Fragestellung oftmals genetisch Verwandte betreffen. Fraglich bleibt, ob und in welchen weiteren Bereichen der Medizin, bei der genomweite Analysen zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, ein „family consent“ erforderlich und praktikabel ist. Auf alle Fälle würde er eine Entlastung des primär betroffenen Patienten bedeuten und den behandelnden Arzt vor schwerwiegenden, seine Schweigepflicht tangierenden Entscheidungen bewahren.

eine vermeidbare oder behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung sind.“ Nach § 70 des österreichischen Gentechnikgesetzes hat der die genetische Analyse veranlassende Arzt, „wenn anzunehmen ist, dass die 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“. Bundesgesetz, mit dem Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen, das Freisetzen und Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen und die Anwendung von Genanalyse und Getherapie am Menschen geregelt werden (Gentechnikgesetz – GTG) StF: BGBl. Nr. 510/1994 (NR: GP XVIII IA 732/A AB 1730 S. 168. BR: AB 4827, 588.)

⁵⁸ Caulfield (2002): Ethics Watch: Genetics, ‘family consent’ and the law. In: Nature Reviews Genetics, 3 und Burgess (2001): Beyond consent: ethical and social issues in genetic testing. In: Nature Reviews Genetics, 2.

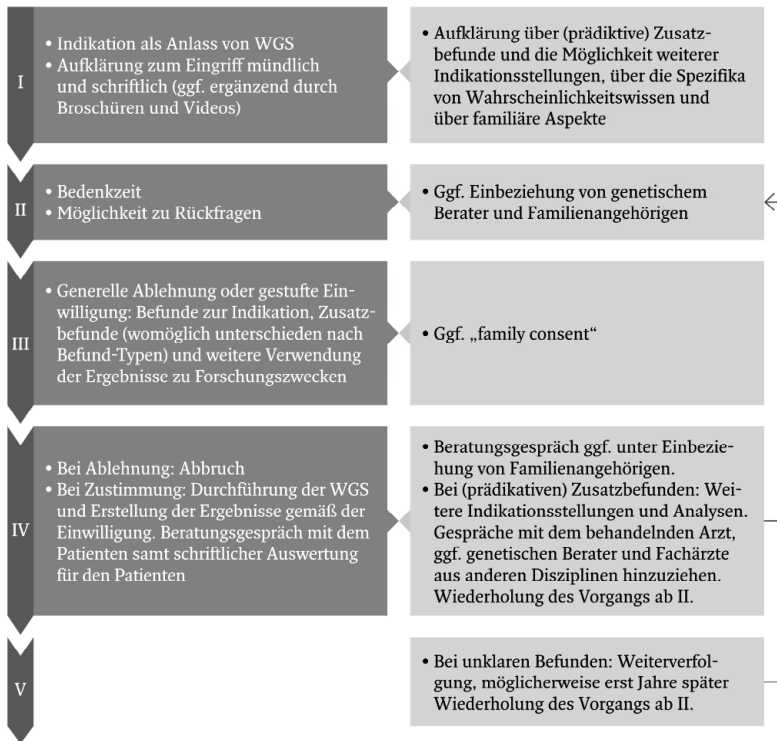


Abbildung 6: Prozess der informierten Einwilligung bei genomweiten Analysen unter besonderer Berücksichtigung des prädikativen Potentials
Eigene Darstellung. In der linken Spalte finden sich die bekannten Elemente, in der rechten Spalte die durch WGS neu hinzu kommenden Anforderungen.

2.2.3 Genetische Beratung über Zusatzbefunde mit prädiktiver Aussagekraft

2.2.3.1 Beratung durch den behandelnden Arzt

Das zivilrechtliche Schuldverhältnis zwischen Arzt und Patient entsteht nach § 311 Abs. 1 BGB mit Abschluss des Behandlungsvertrages. Nicht zuletzt aufgrund des Wissensvorsprungs, über den der Arzt verfügt, stehen sich Arzt und Patient jedoch regelmäßig nicht

als gleichberechtigte Vertragspartner gegenüber. Der Vertragskonsens ist somit in der Einwilligung zu sehen. Da das Verfahren der vollständigen Sequenzierung des Genoms zurzeit regelmäßig erst in einem bereits fortgeschrittenen Behandlungsstadium als Instrument zum Einsatz kommt und nicht schon Bestandteil der ersten Beratung und Aufklärung sein wird,⁵⁹ ist die Entstehungsvariante nach § 311 Abs. 2 BGB eher zweitrangig. Der Begriff des Schuldverhältnisses ist gleichzeitig als ein Schuldverhältnis im engeren Sinne und als ein Schuldverhältnis im weiteren Sinne zu verstehen. Im engeren Sinne bezeichnet das Schuldverhältnis das Recht auf Leistung. Das Schuldverhältnis im weiteren Sinne umfasst hingegen die gesamte Rechtsbeziehung zwischen den Beteiligten, aus dem sich die einzelnen Forderungsbeziehungen ergeben.⁶⁰ Nach dem Grundsatz von Treu und Glauben (§ 242 BGB) sind die Vertragspartner dazu verpflichtet, auf eine bestmögliche Durchführung des Vertrags hinzuwirken. Daraus ergeben sich neben den Hauptleistungspflichten Verhaltenspflichten, die sich in leistungssichernde Nebenpflichten und Schutzpflichten unterteilen lassen.⁶¹ Die leistungssichernden Nebenpflichten können dabei eine vorbereitende und unterstützende Wirkung haben.⁶² Schließlich können aus dem Schuldverhältnis Schutzpflichten nach § 241 Abs. 2 BGB erwachsen. Danach ist jeder Teil zur Rücksicht auf die Rechte, Rechtsgüter und Interessen des anderen Teils verpflichtet.⁶³

Nach § 241 Abs. 2 BGB richtet sich der Umfang der Schutzpflichten nach dem Inhalt des Schuldverhältnisses, welcher u. a. mit Blick auf den Vertragszweck zu bestimmen ist. Der Zweck des Vertrages ist aus Sicht des Patienten die Förderung seines eigenen gesundheit-

⁵⁹ Siehe das Kapitel „II.1.3 Relevanz einer Neudefinition des Indikationsbegriffs“.

⁶⁰ Jauernig und Mansel (2015): BGB. Kommentar. 16., neubearbeitete Auflage, München, § 241 Rn. 1.

⁶¹ Ibid., § 241 Rn. 9, 10.

⁶² Ibid., § 241 Rn. 9.

⁶³ Palandt et al. (2011): Bürgerliches Gesetzbuch, München § 241 Rn. 6.

lichen Wohls. Sicherlich können auch andere Motive, wie etwa die Unterstützung der Forschung, hinzutreten. Dies ändert jedoch nichts an der Hauptintention des ursprünglichen Patienten, der sich zur Erreichung seines Ziels auf die Studie einlässt. Aus dieser Zweckrichtung des Patienten können sich umgekehrt Beratungs-, Obhuts- und Fürsorgepflichten des verantwortlichen Arztes ergeben, da dieser ja wegen des Grundsatzes der Vertragstreue dazu angehalten ist, auf eine bestmögliche Vertragsdurchführung hinzuwirken. Aufgrund der fortdauernden Möglichkeit, aus der genetischen Probe immer weitere Informationen und Befunde auszulesen gestaltet sich das Schuldverhältnis zwischen Arzt und Patient als ein dynamischer Prozess. Folglich wird ein einziges Beratungsgespräch nicht ausreichen, eine *begleitende* Beratung wird notwendig. Der zeitliche Wirkungsbereich der die Integrität des Patienten schützenden Pflichten erstreckt sich somit auf die Dauer der Erkenntnisgewinnung aus der Probe.

Sofern nur an Wahrscheinlichkeiten gebundene Befunde übermittelt werden könnten, ist der Patient gleichzeitig in seinem Recht auf Wissen und in seinem Recht auf Nichtwissen betroffen. Ferner kann dem verantwortlichen Arzt nicht die unzumutbare Pflicht auferlegt werden, den Patienten über neue, teilweise an anderen Forschungseinrichtungen gewonnene Informationen ständig zu unterrichten.⁶⁴ Insoweit könnte für den Patienten eine Holschuld bestehen, abgesehen von den Fällen, in denen sich der Arzt wegen unterlassener Hilfeleistung nach § 323c StGB strafbar machen würde, weil er schon bei ihm vorhandenes, rettendes Wissen nicht weitergibt.

⁶⁴ Die rechtliche Verantwortung des Arztes muss an dieser Stelle auf den von ihm freiheitlich beherrschten Lebensbereich begrenzt sein, wenn sie Initiative und Gestaltungswille des Arztes nicht übermäßig hemmen soll. Kirchhof (2008): Ein Recht auf Gesundheit? In: Schumpelick und Vogel (Hrsg.), Volkskrankheiten. Gesundheitliche Herausforderungen in der Wohlstandsgesellschaft, Freiburg Br., 34 ff.

2.2.3.2 *Zusätzliche Beratung durch andere Ärzte und nicht-ärztliche Berater*

Die Interpretation genetischer Informationen bedarf molekularbiologischer Expertise. Insbesondere die Beratung über Zusatzbefunde lässt eine genetische Aus- oder Weiterbildung der behandelnden Ärzte erforderlich werden. Angesichts einer Implementierung genomweiter Analysen in verschiedenen medizinischen Fachgebieten wäre es vorstellbar, (nicht-ärztliche) *genetische Berater* – wie in den angelsächsischen Ländern praktiziert – einzubeziehen. Auch in Deutschland hat die Diskussionen um Vor- und Nachteile der Einführung eines neuen Berufsbildes, des genetischen Beraters, begonnen.⁶⁵ Zwei Begründungsstränge für die Einführung des genetischen Beraters können dabei unterschieden werden:

1. Ein genetischer Berater ist vonnöten, weil der gestiegene Beratungsbedarf nicht mehr gedeckt werden kann durch die vorhandenen Fachärzte für Humangenetik.
2. Ein genetischer Berater ist sinnvoll, weil er manche Aufgaben vielleicht sogar besser übernehmen kann als ein Arzt.

Keines der beiden Argumente kommt hingegen zum Tragen in der Stellungnahme des damaligen Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. aus dem Jahr 2005. Die genetische Beratung sei ein „Kernbereich“ der fünfjährigen Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik: „Eine ‚kleine‘ fach- oder gar nur problembezogene humangenetische Ausbildung in anderen Fachbereichen wäre den Ansprüchen des Faches Humangenetik ebenso wenig angemessen, wie eine fraktionierte Weiterbildung in anderen Gebieten der Medizin.“ Das gelte insbesondere für die Beratung bei prädiktiver oder pränataler Diagnostik. Der Mehrbedarf, der sich bereits

⁶⁵ Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, a.a.O., S. 126; Schmidtke (2011): Gendiagnostikgesetz und Qualifikation zur Genetischen Beratung. In: *medizinische Genetik*, 23; Schmidtke und Rüping (2013): Genetische Beratung: Nichtärztliche Personen können ein Gewinn sein. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 110.

2005 abzeichnete (damals waren es pro Jahr etwa 120.000 genetische Beratungen), solle durch zusätzliche 350 Fachärzte für Humangenetik gedeckt werden.⁶⁶

Diese Einschätzung wurde durch das Gendiagnostikgesetz (GenDG), das 2010 in Kraft trat, in Ansätzen verändert. Das Gesetz unterstreicht in § 7(3) den *Arztvorbehalt*: „Eine genetische Beratung [...] darf nur durch in Absatz 1 genannte Ärztinnen oder Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben, vorgenommen werden.“ Sie relativiert aber insofern die Forderung des Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik aus dem Jahr 2005, als – mit Ausnahme von prädiktiven genetischen Untersuchungen – auch Ärzte ohne Ausbildung zum Facharzt für Humangenetik derartige Untersuchungen durchführen und hierüber beraten können.⁶⁷ Auch wenn der Arztvorbehalt nicht aufgehoben wird, so stellt § 10 (3) GenDG ein Einfallstor dar, um auch nicht-ärztliche Personen in die genetische Beratung einzubinden: „Mit Zustimmung der betroffenen Person kann eine weitere sachverständige Person mitberatend hinzugezogen werden.“ Zwar hat der Gesetzgeber insbesondere andere Ärzte, etwa Psychologen, im Blick gehabt, aber ganz so exklusiv, also nur auf Ärzte bezogen, scheint dieser Satz nicht unbedingt gemeint zu sein.

Das Berufsbild des genetischen Beraters ist in Deutschland noch nicht etabliert, was bezogen auf das europäische Ausland untypisch ist. Als Beispiel diene Großbritannien: Dort gibt es eine eigene zentrale Organisation für die Ausbildung genetischer Berater, das “Gene-

⁶⁶ Bartram (2005): Gendiagnostikgesetz – Versorgung mit humangenetischer Beratungsleistungen – Qualitätssicherung von Gentests. www.gfhev.de/de/presse/pressemitteilungen/GfH2005_Statement_Bartram.pdf, aufgerufen am 25.03.2015.

⁶⁷ §7(1) lautet: „Eine diagnostische genetische Untersuchung darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte und eine prädiktive genetische Untersuchung nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden.“

tic Counsellor Registration Board”, das Standards und ethische Richtlinien für die Ausbildung genetischer Berater festlegt.⁶⁸ Als Beispiel für einen konkreten Ausbildungskurs und seine Anforderungen kann das Programm der University of Manchester herangezogen werden. In einem zweijährigen Vollzeitkurs, der zu einem “Masters of Science degree” führt, werden u. a. Grundlagen der klinischen und menschlichen Genetik gelehrt sowie ethische Fragen der genetischen Praxis vermittelt. Zudem findet in beiden Ausbildungsjahren eine Unterweisung in Theorie und Praxis der genetischen Beratung statt.⁶⁹

Wie aus einer ausführlichen Beschreibung des Tätigkeitsfeldes eines genetischen Beraters der “Association of Genetic Nurses and Counsellors” ersichtlich wird, erstreckt sich die Beratung nicht nur auf den engen Zeitraum zwischen Patienteninformation und Beratung über die Ergebnisse. Ein genetischer Berater soll auch eine Unterstützung des Patienten über diesen Zeitraum hinaus anbieten. Weiterhin ist das Aufgabenfeld als „unabhängige genetische Beratung“ umschrieben.⁷⁰

Aufgrund einer geringen Anzahl von Fachärzten und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ wäre es auch in Deutschland begrüßenswert, diesen Beruf innerhalb der genetischen Diagnostik an Kliniken zu etablieren. Zudem können an Hochschulen ausgebildete genetische Berater dem Patienten Hilfestellungen bieten, die Ärzte weniger gründlich erfüllen könnten. Dazu zählt insbesondere eine Lebensberatung, die aufgrund schwerwiegender genetischer prädiktiver Befunde für den Betroffenen und seine Familie erforderlich werden könnte. Ein ausgeprägtes Gespür für ethische

⁶⁸ Genetic Counsellor Registration Board (o. J.). <http://www.gcrb.org.uk/standards.html>, aufgerufen am 25.03.2015.

⁶⁹ The University of Manchester (o. J.): Genetic Counselling MSc. <http://www.mhs.manchester.ac.uk/postgraduate/programmes/taughtmasters/geneticcounselling/>, aufgerufen am 25.03.2015.

⁷⁰ Association of Genetic Nurses and Counsellors (2012): Career Structure for Genetic Counsellors. www.agnc.org.uk/media/789594/career_structure_final_2_version_2nd_march_2012_1_.pdf, aufgerufen am 25.03.2015.

Probleme und Lösungswege sowie ein Vermögen der patientengerechten Vermittlung probabilistischen Wissens aus genetischen Analysen sollten dem genetischen Berater eigen sein. Im Gegensatz zur Situation in Großbritannien ist aber zu berücksichtigen, dass berufsrechtliche Vorgaben eine vom Arzt weitestgehend unabhängige genetische Beratung ausschließen. Der Austausch zwischen einem nicht-ärztlichen genetischen Berater und dem Patienten sind durch den behandelnden Arzt zu verantworten: Eine so erbrachte genetische Beratung kann immer nur als zusätzliche Leistung verstanden werden, die Anforderungen an den Arzt ersetzt sie nicht.⁷¹ Genetische Beratung wird bestenfalls als Teamarbeit zwischen ärztlichen und nicht-ärztlichen Beratern zu erbringen sein, sofern die Entscheidungsträger in den Fachgesellschaften, Kliniken und in der Legislative den Beruf des genetischen Beraters schaffen und implementieren.

2.2.3.3 *Internetbasierte Module*

Zusätzlich zur mündlichen und schriftlichen Beratung sind alleine deswegen auch digitale Informationsangebote zu berücksichtigen, weil heute bereits viele Betroffene im Internet nach weiteren Angaben zu ihrer (möglichen) Erkrankung oder einer Erkrankung von Familienangehörigen sowie zu Therapie- und Präventionsstrategien suchen.⁷² Hierbei ist der Einsatz verschiedener Medien durchaus

⁷¹ Schmidtke und Rüping (2013): Genetische Beratung: Nichtärztliche Personen können ein Gewinn sein, a.a.O., A 1249.

⁷² Ein „seriöses“ Angebot wurde durch die Bertelsmann-Stiftung entwickelt. Der „Befunddolmetscher“ soll insofern die Kommunikation zwischen Arzt und Patient befördern, als der Betroffene hier leichter zu verstehende Angaben zu seinem Befund erhalten kann und sich daraufhin kompetenter mit dem behandelnden Arzt verständigen kann. Bemerkenswerterweise finden sich derzeit allerdings (noch) keine genetischen Befunde in dieser Datenbank: <https://befunddolmetscher.de/> (aufgerufen am: 18.02.2015). Solche Angebote werden allerdings für denjenigen Teil der Bevölkerung keine große Bedeutung entfalten, die kaum oder gar nicht digitale Medien nutzen. Deswegen können internetbasierte Module

denkbar: Kleine Videos, Grafiken und Schaubilder, sowie leicht verständliche Texte (möglichst in verschiedenen Sprachen) zu den Themen genetischer Befund, Zusatzbefund, präventive und therapeutische Optionen, sekundäre Verwendung der Ergebnisse für die Forschung und Datenschutz sollten von Ärzten, pädagogischen und psychologischen Experten sowie Kommunikationsexperten erstellt werden.

2.2.4 Informierte Einwilligung und der Umgang mit Zusatzbefunden bei Nichteinwilligungsfähigen

Nichteinwilligungsfähige benötigen zur Achtung ihrer Persönlichkeitsrechte einen besonderen Schutz. Zusätzlich werden spezifische Herausforderungen bei der Gesamtgenomanalyse ersichtlich, die den etablierten Schutzmechanismus von Nichteinwilligungsfähigen ergänzungsbedürftig werden lassen.

Genomweite Analysen bei Nichteinwilligungsfähigen sollten nur eingesetzt werden, wenn keine andere Möglichkeit der genetischen Diagnostik greift. Uneinigkeit besteht, ob Auffälligkeiten, die in keinem Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen, bei Kindern weiterverfolgt und nach Validierung an die Erziehungsberechtigten weitergeleitet werden sollten. Die Empfehlungen reichen von einer generellen Ausblendung zusätzlicher Befunde bis hin zur Rückmeldung einer Vielzahl von genetischen Risikoinformationen.⁷³ Zusatzbefunde generell auszublenden, ist bei Nichteinwilligungsfähigen nicht geboten. Maßgeblich ist der in der Einwilligung formulierte Wunsch der Erziehungsberechtigten oder gesetzlichen Vertreter. Angesichts der deutschen Rechtslage ist bei Kindern die Rückmeldung auf Befunde eingeschränkt, die im Kindesalter bereits manifest oder behandelt werden können.

Die Daten aus der genomweiten Analyse können auf Wunsch an die Sorgeberechtigten übergeben werden, um eine erneute Analyse

derzeit auch lediglich als zusätzliche Maßnahmen begriffen werden, die keineswegs mündliche und schriftliche Aufklärung ersetzen dürfen.

⁷³ Solomon et al. (2012): Incidental medical information in whole-exome sequencing. In: *Pediatrics*, 129, e1607.

im Bedarfsfall – nach Erreichung der Volljährigkeit – durchführen zu lassen. In medizinisch begründeten Ausnahmefällen mag es zudem ratsam sein, den Vertretungsberechtigten eines Nichteinwilligungsfähigen nach Auswertung der Ergebnisse zu empfehlen, jene zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal überprüfen zu lassen. Ein derartiger Fall kann eintreten, wenn Ärzte oder nicht-medizinische Wissenschaftler nach dem jeweiligen Stand der medizinischen Forschung beispielsweise unklassifikatorische Varianten einer Krebserkrankung finden.

Resultate aus genetischen Analysen können auch für Familienmitglieder von Belang sein. Dies kann in einigen Fällen die genomweite Analyse bei einer nichteinwilligungsfähigen Person aufgrund der anstehenden Diagnostik eines nahen Verwandten erforderlich werden lassen. Die Testung und Weitergabe der relevanten Befunde an die betroffenen Angehörigen kann vor dem Hintergrund des Nutzens für jene gerechtfertigt sein.

Der Respekt vor und Schutz von Nichteinwilligungsfähigen kann nur in begrenztem Umfang durch einen herkömmlichen Informed Consent geleistet werden. Gleichwohl kann auf ihn nicht verzichtet werden. Dieser Prozess der Einwilligung gestaltet sich als ein Verhältnis zwischen drei Parteien: Dem Arzt, dem Nichteinwilligungsfähigen und dem Vertretungsberechtigten. Zumindest bei Kindern, deren Nichteinwilligungsfähigkeit erlöschen wird, sollte bei der Aufklärung und schriftlichen Dokumentation vor einer genomweiten Analyse der Minderjährige als künftiger Erwachsener begriffen werden, weil die Folgen des Eingriffs langfristiger Natur sind. Das Kind muss, seinem jeweiligen Entwicklungsstand gemäß, in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess integriert werden: Keinesfalls darf der Eindruck entstehen, das Kind werde aus diesem Entscheidungsprozess ausgeschlossen. Einerseits müssen den Vertretungsberechtigten die langfristigen Folgen des Eingriffs erläutert werden. Sie umfassen Risiken und Handlungsmöglichkeiten, die mit den Zusatzbefunden und mit einer fremdnützigen Beteiligung zusammenhängen. Andererseits ist eine schriftliche Dokumentation dieser Aufklä-

rung für das Kind vonnöten, die es im Erwachsenenalter dazu befähigt, gegebenenfalls selbstbestimmte Entscheidungen zu ergreifen. Zu den Entscheidungen, zu denen die schriftliche Dokumentation des Einwilligungsprozesses das Kind im Erwachsenenalter befähigen soll, zählt auch die Wahrnehmung seines Rechts auf Widerspruch.

Der Prozess der informierten Einwilligung unterliegt spezifischen Einschränkungen bei Nichteinwilligungsfähigen. Bei Kindern darf er die Rückmeldung von Zusatzbefunden nicht zur Folge haben, die erst im Erwachsenenalter zu einer Krankheit führen können und für die es keine therapeutischen Maßnahmen im Kindesalter gibt. Eine fremdnützige Genomanalyse zum Nutzen von Familienangehörigen kann unter engen Voraussetzungen durchgeführt werden.

Ein spezifischer Prozess der informierten Einwilligung bei Nichteinwilligungsfähigen (besonders für Kinder) vor einer WGS ist zu konzipieren. Er umfasst neben den Vertretungsberechtigten auch den Nichteinwilligungsfähigen gemäß seinem jeweiligen Entwicklungsstand. Eine schriftliche Dokumentation der Einwilligung soll speziell Kinder dazu befähigen, im Erwachsenenalter ihr Recht auf Widerruf eigenständig in Anspruch nehmen zu können.

2.3 Konsequenzen in den beteiligten Einrichtungen

Um Verantwortungsdiffusion vorzubeugen und – sofern möglich – Verantwortungskollisionen zu vermeiden, ist es erforderlich, die Verantwortlichkeiten der einzelnen Akteure zu benennen. Ärzte, Forscher und die Betroffenen selbst sind über ihre spezifische Handlungsverantwortung zu unterrichten. In der Versorgung wird es durch die Implementierung der Genomsequenzierung und aufgrund ihres prädiktiven Potentials erforderlich sein, auch neue Gremien, wie ein Konzil zur Beratung über Zusatzbefunde, und neue Akteure, wie den genetischen Berater, einzubinden. Ihre Zuständigkeiten sind dabei klar zu definieren.

2.3.1 Zuschreibung von Organisationsverantwortung: Pflichten und Zuständigkeiten der beteiligten Einrichtungen

Insbesondere der Umgang mit zusätzlichen Befunden und der Schutz von Patientendaten im Prozess der Genomsequenzierung haben weitreichende organisatorische Folgen. Sie sind gemäß den einzelnen Handlungssequenzen darzulegen. Die Organisationsverantwortung der beteiligten Einrichtungen ist klar zu benennen.⁷⁴ Zu den beteilig-

⁷⁴ Gem. § 618, § 62 HGB ist der Arbeitgeber verpflichtet, Räume, Vorrichtungen und Gerätschaften, die er zur Verrichtung der Dienste zur Verfügung zu beschaffen hat, so einzurichten und zu unterhalten und die Dienstleistungen so zu regeln, dass der Arbeitnehmer gegen Gefahren für Leben und Gesundheit soweit geschützt ist, wie die Natur des Betriebes und der Arbeit es gestatten (BeckOK ArbR/Joussen BGB § 611 Rn. 242). Anspruchsgrundlagen für Schadenersatz wegen Verletzung der Organisationsverantwortung, bzw. wegen Organisationsverschulden; aus Vertrag: § 280 I iVm §§ 618 BGB, 62 HGB (Haftung für Schutzpflichtverletzung als vertragliche Nebenleistungspflicht im Arbeitsvertrag), aus Delikt: § 823 I für ein Unterlassen der Organisationspflicht, welche eine Verkehrssicherungspflicht darstellt (Haftung für eigenes Verschulden), § 823 II iVm öffentlich-rechtlichen Arbeitsschutzgesetzen und § 831 als Haftung für eine widerrechtliche Schadenszufügung des Verrichtungsgehilfen aufgrund vermuteter eigener Verletzung der Organisationspflicht (Haftung für fremde Schadenszufügung). Insb. zur Haftungsfreizeichnung durch Krankenhausträger vgl. Deutsch (2000): Das Organisationsverschulden des Krankenhausträgers. In: Neue Juristische Wochenschrift, 53, S. 1745: „Die Organisationspflicht reicht in die ärztliche Tätigkeit hinein. Auf Grund von Plänen und Einweisungen muss sichergestellt sein, dass fachlich einwandfrei arbeitende Ärzte und ärztliches Hilfspersonal tätig werden, dass niemand überlastet ist und die Dienste so eingeteilt sind, dass die ärztliche Tätigkeit nicht beeinträchtigt wird. Weiterhin muss durch geeignete Maßnahmen sichergestellt sein, dass die Organisationsstruktur und die einzelnen Organisationsformen wirksam sind und ihre Aufgaben erfüllen.“ Siehe auch die Rechtsprechung dazu: BGH (VI. Zivilsenat), Urteil vom 25.09.1990 – VI ZR 285/89 (2. Instanz: OLG Schleswig); BGH, Urteil vom 18.06.1985 – VI ZR 234/83 (Hamburg). Rechtsprechung zur Organisationsverantwortung allgemein im Arbeitsrecht: BAG (8. Senat), Urteil

ten Einrichtungen zählen die *Klinik*, eine *bioinformatische Einheit* und die *molekularbiologische Abteilung*. Inwiefern die letzten beiden Einrichtungen in die Klinik integriert sind oder nicht, hängt von den jeweiligen Gegebenheiten vor Ort ab. Deswegen können die erforderlichen Regelungen auch nur *ortsspezifisch* erfolgen. Dabei ist es wichtig, Vertreter aus allen beteiligten Einrichtung in die Erstellung dieser Regelungen einzubinden, denn hierdurch wird ein Problembewusstsein unter den Beteiligten geschaffen, das dazu beiträgt, die getroffenen Entscheidungen in den jeweiligen Arbeitsprozessen angemessen umzusetzen. Zugleich wird ein *Miteinanderhandeln* der Beteiligten über die Grenzen ihrer jeweiligen Einrichtung hinweg befördert.

Ein Bestandteil dieser Regelungen sollte ein von der entsprechenden Organisation verbindlich beschlossener *Verhaltenskodex* sein, der die Rechte und Pflichten aller involvierten Wissenschaftler ausweist und spezifische Handlungsanweisungen umfasst. Weiterhin müssen *Regelungen zum Datenaustausch und -schutz* bei genomweiten Analysen zu klinischen Zwecken erlassen werden. Die Erstellung und Einhaltung *qualitätssichernder Maßnahmen* hat dabei hohe Priorität. Im Folgenden werden Gremien und ihre Funktionen genannt, die zur Qualitätssicherung zum Wohle des Patienten beitragen sollen.

2.3.2 Gremien und Funktionen

2.3.2.1 *Expertengremium für die Entwicklung und Handhabung eines Erfahrungsregisters und zur Rückmeldung von Befunden*

Der Umfang der Rückmeldung von prädiktiven Befunden stellt hohe Ansprüche an das Wissen und die Urteilsfähigkeit des einzelnen Arztes. Zudem kommt der Rückmeldung eine enorme haftungsrechtliche Bedeutung zu, da die Möglichkeit besteht, dem Arzt Verantwortung zuzuweisen, die er *lege artis* nicht erfüllen kann. In der Praxis ist es kaum möglich, dass jeder Arzt, gerade aufgrund des schnellen Wis-

senszuwachses im Bereich der molekularen Genetik, über die Relevanz aller zu erwartenden Befunde informiert ist. Ein Erfahrungsregister fungiert nicht als verbindlicher Maßstab ärztlichen Handelns, sondern stellt eine Orientierungshilfe dar und entlastet damit den Arzt in einem sich rasant entwickelnden medizinischen Feld. Das durch ein Expertengremium erstellte Erfahrungsregister ist eine Möglichkeit, mit diesen Wissensanforderungen an die Mediziner umzugehen, ihnen Entscheidungslast zu nehmen und die Entscheidung, im Rahmen der Einschätzungsprärogative, zu objektivieren.

Aufgrund des Erkenntnisfortschritts und der zunehmenden Evidenz über Kausalzusammenhänge zwischen genetischen Dispositionen und Erkrankungen sollte das Erfahrungsregister einer regelmäßigen Evaluation und iterativen Fortentwicklung unterzogen werden. Nicht nur die Erstellung, sondern auch die Entwicklung eines Erfahrungsregisters sollte deshalb weder eine Angelegenheit des Gesetzgebers, noch des einzelnen Arztes sein. Vielmehr sollten *Expertengremien* aus Medizinern, Epidemiologen, biomedizinischen Forschern, Juristen und ethischen sowie sozialwissenschaftlichen Experten eingerichtet werden. Ob die Einberufung und Besetzung derartiger Gremien den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Bundesärztekammer oder den einzelnen Standorten, an denen genomweite Analysen zu klinischen Zwecken durchgeführt werden, überlassen werden sollte, ist zu diskutieren. Die ständig wachsende Evidenzbasis macht eine regelmäßige Überprüfung der Rückmeldungspraxis notwendig. Ein Einsatz von Erfahrungsregistern wäre diesbezüglich gegenüber Positivlisten nicht im Nachteil, weil sie auf Basis der sich ändernden Erfahrungen aktuell gehalten werden. Dazu kommt, dass sie ebenso durch Expertengremien sukzessive revidiert und kommentiert werden würden, um eine jüngst noch sinnvolle, heute aber durch neue Erkenntnisse überholte Rückmeldungspraxis auf den neuesten Stand zu bringen. Wenn die Entscheidung darüber, welche Zusatzbefunde weitergegeben werden, anhand von Erfahrungsregistern erfolgt, kommt die Einschätzungsprärogative des Arztes zum Tragen.

Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass Ärzte insbesondere bei schwierigen oder ihnen fachfremden Befunden (z. B. entdeckt der Onkologe nicht unbedingt eine neurologisch relevante genetische Veränderung) Entscheidungen nicht immer alleine treffen können und müssen. Ein ärztliches *Gremium* (Institutional Review Board) sollte zur Verfügung stehen, das kollektive Entscheidungen über den Umgang mit problematischen genetischen Auffälligkeiten trifft. Auch die Entscheidungen solcher Gremien sollten in einem Erfahrungsregister abgebildet werden.

2.3.2.2 *Ombudsman*

Im Zusammenhang mit „guter wissenschaftlicher Praxis“ wird der Ombudsman als eine Person besonderen Vertrauens innerhalb eines wissenschaftlichen Betriebes dargestellt. Bei einem Ombudsman handelt es sich gemeinhin um einen Wissenschaftler, der in der entsprechenden Einrichtung tätig ist.⁷⁵ Die entscheidenden Faktoren für die Auswahl eines Ombudmans sind Unabhängigkeit und Vertraulichkeit.⁷⁶ Er sollte nicht in einer Leitungsfunktion des jeweiligen Wissenschaftsapparates tätig sein.⁷⁷ Die Bestimmung eines Ombudmans kann in der Praxis unterschiedlich gehandhabt werden.⁷⁸ Die Fälle, in denen eine Kontaktaufnahme mit dem Ombudsman obligatorisch ist, ergeben sich aus dem jeweiligen wissenschaftlichen Handlungsfeld. Generell eignet er sich als Ansprechpartner, wenn

⁷⁵ DFG (2013): Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. 2. ergänzte Auflage, Weinheim, S. 19.

⁷⁶ „Die Gewährleistung der Vertraulichkeit dient dem Schutz aller in ein Verfahren involvierten Personen und sie gilt auch über den Abschluss eines Falles hinaus.“ <http://www.ombudsman-fuer-die-wissenschaft.de>, aufgerufen am 25.03.2015.

⁷⁷ DFG (2013): Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. 2. ergänzte Auflage, a.a.O., S. 19.

⁷⁸ Beispielsweise kann er durch Universitätsgremien oder institutsinterne Wahl bestimmt werden. Vgl. Satzung zur „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Universität Heidelberg, 1998, S. 5 und MPG (2010): Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken, S. 11.

„eventuelle Vorwürfe wissenschaftlichen Fehlverhaltens“⁷⁹ oder wissenschaftlicher Grenzerfahrungen vorliegen.⁸⁰ Ein Ombusman kann außerdem den Mitarbeitern für Fragen der Forschungsrisiken und Forschungsethik zur Verfügung stehen.⁸¹ Die erhaltenen Informationen können in der Folge unter Umständen an die wissenschaftliche Leitung kommuniziert werden.

In Bezug auf genomweite Analysen liegt wissenschaftliches Fehlverhalten dann vor, wenn gegen die Redlichkeit (Professionalität, Ehrlichkeit, Transparenz) beim Umgang mit Proben, Daten und Forschungsergebnissen verstoßen wird. Auch der wenig sorgfältige Umgang mit Patientengenomen kann zu einem Fehlverhalten zumindest in zweifacher Hinsicht führen. Wissenschaftliches Fehlverhalten wäre erstens gegeben, wenn etwa der Molekularbiologe solche Daten nicht angemessen schützt.⁸² Zweitens kann es angebracht sein, den behandelnden Arzt über medizinisch erhebliche Zusatzbefunde zu informieren, sofern ein entsprechender Kodex dies vorsieht. Fehlverhalten läge dann vor, wenn der Forscher solche nicht-intendierten Funde dem zuständigen Arzt nicht mitteilt.⁸³ Ein Ombudsman wiederum wäre der ins Vertrauen zu ziehende Ansprechpartner am jeweiligen Institut, wenn derartiges wissenschaftliche Fehlverhalten auffallen sollte.

⁷⁹ DFG (2013): Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. 2. ergänzte Auflage, a.a.O., S. 19.

⁸⁰ Als Beispiel für eine Auflistung wissenschaftlichen Fehlverhaltens kann die Satzung zur „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Universität Heidelberg“ herangezogen werden: Universität Heidelberg (1998): Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Heidelberg, S. 2 ff.

⁸¹ MPG (2010): Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken, a.a.O., S. 11.

⁸² EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 19.

⁸³ Ibid., S. 23.

2.3.2.3 *Rolle der Ethikkommissionen und der Ethikberatung*

Unter Ethikkommissionen werden Beratergruppen verstanden, die sich mit Projekten der medizinischen Forschung am Menschen, verstanden in einem sehr umfassenden Sinne, beschäftigen.⁸⁴ Diese Kommissionen sind Gremien, die in spezifischen, ethisch umstrittenen Einzelfällen eingesetzt werden und in diesen Fällen konkret beraten, entscheiden oder zur Herbeiführung einer Entscheidung beitragen.⁸⁵ Als Institutionen der Fremdkontrolle⁸⁶ medizinischer Forschungsvorhaben wurden sie ursprünglich im Qualitätsmanagement eingesetzt. Die bestehenden öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen in Deutschland werden nach Landesrecht bei den Universitätsklinik und den Landesärztekammern gebildet. Ihre rechtliche Grundlagen sind das Arzneimittelgesetz (§ 40 I und §§ 42 ff. AMG), das Medizinproduktgesetz (§ 20 I und §§ 22 ff. MPG) und die Musterberufsordnung der Ärzte (§ 15 I MBO).⁸⁷

⁸⁴ Doppelfeld (2003): Medizinische Ethik-Kommissionen im Wandel, in: Wiesing (Hrsg.), Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, 5 ff.

⁸⁵ Albers (2004): Die Institutionalisierung von Ethikkommissionen: Zur Renaissance der Ethik im Recht, in: Ruch (Hrsg.), Recht und neue Technologien, Zürich, S. 99 ff., 105 ff.

⁸⁶ Just (2003): Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland – derzeitige Struktur und Arbeitsweise sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung, in: Wiesing (Hrsg.), Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 91.

⁸⁷ Medizinproduktgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 278 der Verordnung am 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2210) geändert worden ist. Musterberufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 118. Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt am Main. Die klinische Forschung am Menschen ruht neben den öffentlich-rechtlichen Grundlagen des AMG auch auf dem zivilrechtlichen Probanden- oder Behandlungsvertrag. Kratz (2003): Die

Ethikkommissionen unterscheiden sich von Einrichtungen der klinischen Ethikberatung. Klinische Ethikkomitees werden aufgrund einer Vorgabe der Geschäftsführung gegründet, wobei die Gründung nach verschiedenen Modellen und die Institutionalisierung in unterschiedlichen Formen stattfinden können. Auch die von diesen Einrichtungen übernommenen Aufgaben können stark variieren, obwohl der zentrale Auftrag die individuelle Fallbesprechung bleibt.⁸⁸ Sowohl Ethikkommissionen als auch Einrichtungen der Ethikberatung sind in der Regel dauerhaft eingerichtet. Gremien der Ethikberatung könnten künftig im arbeitsteiligen Prozess der klinischen Genomsequenzierung auch zu prädiktiven Zwecken eine wichtige Rolle zukommen, in der Regel in Form von klinischen Ethikkommissionen.

Bei der Normanwendung in Fällen, in denen eine WGS zum Einsatz kommt, ist vermehrt mit normativen Herausforderungen und ethischen Implikationen zu rechnen, welche im Teil II dargelegt wurden und in Bezug auf welche noch keine etablierte Praxis existiert. Ethikkommissionen, die an der Klinik angesiedelt sind, stellen eine wichtige Unterstützung bei der Entscheidungsfindung dar, wie mit Zusatzbefunden im speziellen Fall des jeweiligen Patienten oder der jeweiligen Patientengruppe umzugehen ist. Sie können durch ihre Beratungen Mechanismen der Normanwendung entwickeln und diese auch stabilisieren und standardisieren.

Um diese Aufgaben zu erfüllen, ist die rechtliche Verankerung der Kommissionen mit konkret definierten Zuständigkeitsbereichen eine unerlässliche Voraussetzung. Als multidisziplinäre Gruppe sollen

vertragsrechtlichen Grundlagen der klinischen Forschung am Menschen nach dem AMG, in: Wiesing (Hrsg.), Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 62. Das GenDG gründet keine Ethik-Kommission, lediglich die Gendiagnostik-Kommission, die am RKI interdisziplinär besetzt Richtlinien zum allgemeinen Stand der Wissenschaft und Technik erstellt (§23 GenDG).

⁸⁸ Neitzke (2008): Aufgaben und Modelle klinischer Ethikberatung, in: Dörries et al. (Hrsg.), Klinische Ethikberatung. Ein Praxisbuch, Stuttgart.

diese Kommissionen demnach eine Ergänzung zur Berufsmoral jedes Arztes ermöglichen und den gewünschten Patientenschutz verwirklichen. Denn die oftmals sehr belastende Ausgangslage der betroffenen Patienten stellt ihnen die Frage nach der Risikobewertung meist wenig dringlich dar.⁸⁹

Um ethisch ausgewogene und fundierte Entscheidungen der Normanwendung innerhalb des vorgegebenen gesetzlichen Rahmen für Einzelfälle zu erarbeiten, ist es notwendig, dass diese Kommissionen zeitlich flexibel agieren und unabhängig besetzt sind. Ihre Aufgabe, die gesetzlichen Vorschriften zum Wohle des Patienten und zum Schutz ihrer Grundrechte zu konkretisieren, lässt nicht zu, dass sie lediglich als Selbstorganisation forschender Ärzte agieren.⁹⁰ Es ist darauf zu achten, dass die Ethikkommissionen ausreichend interdisziplinär besetzt sind.⁹¹ Auch die Beschlussfähigkeit soll Interdisziplinarität voraussetzen, um zu vermeiden, dass alleine die ärztliche Berufsmoral zur Geltung kommt und dass die Kommissionen lediglich als Selbstkontrollorgane und nicht als legitimierende Organe ärztlicher Entscheidungsfindung fungieren.

Diese Gestaltung von klinischer Ethikberatung würde erlauben, dass sie den Übergang der Implementierung von WGS aus der translationalen Medizin in die klinische Diagnostik angemessen begleiten kann. Hierbei kann klinische Ethikberatung auch dazu beitragen, die

⁸⁹ Schöne-Seifert (2005): Medizinethik, in: Nida-Rümelin (Hrsg.), *Ange wandte Ethik – Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung*. 2. Auflage, Stuttgart, S. 748 f.

⁹⁰ Vöneky (2010): *Recht, Moral und Ethik*, Tübingen, S. 605.

⁹¹ Seckelmann (2008): *Institutionalisierte Sachverständige in Wissenschaft und Medizin? Zur rechtlichen Bewertung von Ethikkommissionen*. In: *Wissenschaftsrecht*, 41, S. 188 ff.; Albers (2003): *Die Institutionalisierung von Ethikkommissionen: Zur Renaissance der Ethik im Recht*. In: *Kritische Vierteljahresschrift für Gesetzgebung und Rechtswissenschaft*, 86, S. 419 ff., S. 434 f.

Verschiebungen in der Auslegung der Begrifflichkeiten⁹² individuell oder für spezielle Patientengruppen wahrzunehmen und umzusetzen. Die adäquate Institutionalisierung ethischer Entscheidungen für individuelle und stratifizierte Fälle in der Klinik ist unerlässlich für die Stratifizierung und Personalisierung der genomweiten Untersuchung selbst.

2.4 Zentralisierung der Hochdurchsatztechnologie: Gemeinsames Handeln in klinischen Zentren der Ganzgenomsequenzierung zur Sicherung der Versorgungsqualität

In den letzten Jahren konnte die Entstehung von diversen medizinischen Zentren in der deutschen Versorgungslandschaft beobachtet werden.⁹³ Zentren werden als Institutionen aufgefasst, die den Mittelpunkt des Handelns darstellen. Für Krankenhäuser sind Zentren ausgelagerte dezentrale Einheiten (betrachtet aus der Perspektive der Unternehmensleitung), die gleichzeitig eine übergeordnete Struktur aufweisen (betrachtet aus der Perspektive der einzelnen Kliniken) und das Ziel verfolgen, eine effiziente und effektive Leistungserstellung zu erreichen.⁹⁴ Die Bildung von Zentren ist durch heterogene Motivationsgründe geprägt, was zu vielfältigen Formen von Zentren⁹⁵ führt.⁹⁶ Diese Ausprägungen unterscheiden sich sowohl hin-

⁹² Siehe zum Begriff der Indikation: Kapitel „II.1.3.2 Der neue Indikationsbegriff für die prädiktive genetische Diagnostik im Vergleich zum herkömmlichen Begriff“ sowie zum Begriff der Diagnose: Kapitel „II.1.3.4.2 Der Begriff der Diagnose“.

⁹³ Erbsen et al. (2010): Interdisziplinäre Zentren in Krankenhäusern? Ein Literaturüberblick. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 104.

⁹⁴ Braun et al. (2010): Formen, Management und Führungsorganisation von Krankenhauszentren, in: Hellmann (Hrsg.), Handbuch Integrierte Versorgung, 23. Aktualisierung 12/09, Heidelberg.

⁹⁵ Mögliche Ausprägungsformen sind: Kompetenzzentren, Komplexe Zentren, Notfall-Zentren, Organ-Zentren, Departmente, Dienstleistungszentren und Service/Support-Zentren. Vgl. Ibid.

sichtlich organisatorischer und struktureller Merkmale, als auch in Bezug auf die Zielsetzung der jeweiligen Zentrumsbildung.

Die Schwerpunktbildung und zentralisierte Organisation der Versorgung um WGS kann aus betriebswirtschaftlicher und volkswirtschaftlicher Perspektive betrachtet werden. Auf der einen Seite stellen Zentren betriebswirtschaftliche Organisationseinheiten dar, deren Ziel es ist, durch effiziente und effektive Prozesse eine langfristige und erfolgreiche Etablierung am Markt zu erreichen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht können sie auf der anderen Seite dazu beitragen, die Versorgung der Versicherten im Rahmen des GKV-Systems zu gewährleisten und zu verbessern.

Ein gewichtiger Grund für die Zusammenführung der Prozesse und Expertise von WGS resultiert aus *wissenschaftlichen* Gesichtspunkten. Durch die Bündelung von immateriellen Ressourcen können erhebliche Effekte für die Versorgungsqualität der Patienten entstehen. Aspekte wie Expertenwissen und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Akteure sind hierbei Faktoren, die in ihrer Konzentration einen entscheidenden Einfluss auf das wissenschaftliche Fundament und die Ausgestaltung der Behandlungsabläufe haben können. Hierdurch kann ein hoher Spezialisierungsgrad in jeglichen an der Durchführung von WGS beteiligten Bereichen erreicht werden. Denkbar wäre beispielsweise die Spezialisierung von ärztlicher und bioinformatischer Kompetenz in puncto Beratung und Analyse in spezifischen Indikationen. Dies kann zu einer routinierten und effektiven Betreuung der Patienten entsprechend der initialen Indikation führen. Durch höhere Fallzahlen kann dem Patienten eine Versorgung geboten werden, die sich durch ein hohes Maß an Erfahrung auszeichnet. Durch eine Vielzahl von indikationsspezifischen Behandlungen stellen sich im Zeitverlauf routinierte Abläufe ein. Dieser sogenannte Erfahrungskurveneffekt kann zu einer Steigerung des Patientennutzens führen. Interne Weiterbildungsstrukturen in Zent-

⁹⁶ Vgl. Schmitz und Quante (2007): Zentrenbildung an Universitätskliniken: Modetrend oder Organisationsform der Zukunft? In: *clanicum*, 02.

ren ermöglichen den Wissenstransfer an Nachwuchsforscher und -mediziner. Basierend auf dieser Expertise kann der jeweilige Standort ein Leistungsportfolio anbieten, welches sich durch ein hohes Qualitätsniveau auszeichnet. Das Vorhalten einer qualitativ hochwertigen Versorgung kann zur Erhöhung der Reputation des jeweiligen Standortes führen.

Ein weiterer Grund für eine zentralisierte Durchführung von WGS kann im *wirtschaftlichen* Optimierungspotential gesehen werden. Unter diesem Gesichtspunkt existiert eine Vielzahl an Faktoren, die durch eine standortspezifische Bündelung von Kompetenzen sowohl zu Effizienz- als auch zu Effektivitätssteigerung führen können.

Eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführung von genomweiten Analysen ist in der Bereitstellung und in der Schaffung der physischen Ressourcen, wie der Sequenzierungsplattform oder der Infrastruktur (Grundstück, Gebäude, Räume, etc.), gegeben. Diese Positionen stellen, bezogen auf die Vorhalte-, Investitions- und Instandhaltungskosten, einen erheblichen Kostenfaktor dar.⁹⁷ In Anbetracht dieser notwendigen kostenintensiven Komponenten ist eine Begrenzung dieser Infrastruktur aus öffentlichen Mitteln auf wenige Standorte anzuraten. Da diese Komponenten der Fixkostendegression unterliegen⁹⁸, sollte eine möglichst hohe technische Auslastung angestrebt werden. Dementsprechend ist es für eine Generierung von niedrigen Durchschnittskosten von erheblicher Relevanz, dass die Auslastung hoch ist. Durch die Zusammenführung von Strukturen und Prozessen der Aufbau- und Ablauforganisation können durch Skalen- und Verbundeffekte alle Aktivitäten, die für eine Sequenzierung notwendig sind, optimierter und effektiver durchgeführt und die vorhandenen Ressourcen effizienter genutzt werden.

⁹⁷ Siehe Kapitel „II.2.3.3.3 Quantifizierung und monetäre Bewertung der Ressourcen“.

⁹⁸ Siehe Kapitel „II.2.3 Diagnostische Kosten der Ganzgenomsequenzierung“.

Bisher bezog sich die Argumentation vorwiegend auf die betriebswirtschaftliche Perspektive und die Vorteile, die eine Standortzentralisierung von WGS an einem oder an wenigen Standorten mit sich bringt. Allerdings sind einige Aspekte auch aus der volkswirtschaftlichen Perspektive zu betrachten. Demgemäß schafft eine Zentralisierung von WGS das Potential einer erfolgreichen Implementierung in das Versorgungssystem unter effizienten und effektiven Gesichtspunkten. Die erläuterten Wirkungsmechanismen bezogen sich auf die Sicht der Leistungserbringer, jedoch sind die Szenarien in übertragener Weise für das Gesamtsystem und deren Beteiligten (beispielsweise Kostenträger) äquivalent, im strategischen Planungshorizont jedoch von noch weitreichenderer Bedeutung. Werden alle Teilleistungen, die im Zusammenhang mit WGS (Beratung, Sequenzierung, Dateninterpretation, etc.) stehen, zu einem Leistungsangebot gebündelt, kann hier von der Integration mehrerer identifizierbarer Teilleistungen gesprochen werden, die zu einem Gesamtpreis angeboten werden können.⁹⁹ Dieser Gesamtpreis stellt sich durch die Skalen- und Verbundeffekte erheblich geringer dar, als bei einer stark dezentral organisierten Versorgungsstruktur für WGS. Durch diese Effekte und die damit verbundenen Kostenvorteile wird das Solidarsystem weniger belastet. Zudem können der Staat und die Kostenträger durch wenige Anbieter die Qualität von WGS besser kontrollieren und steigern. Hier greifen die Vorteile von Mindestmengen. Zwischen der Qualität des Behandlungsergebnisses und der Menge der erbrachten Leistung besteht ein Zusammenhang. Der G-BA fasst für diverse Leistungsbereiche Beschlüsse bezüglich der Mindestmengen, um eine qualitativ hochwertige Versorgung gewährleisten zu können. Eine Zentralisierung von WGS und die Konzentration der damit verbundenen medizinischen und administrativen Leistungen könnten zur Sicherstellung eines hohen Qualitätsniveaus führen. Die Wirkungsweise ist hierbei ähnlich wie bei der Mindestmengenregelung.¹⁰⁰ Ab einer gewissen Anzahl von Behandlungsfällen kann eine

⁹⁹ Dieckmann (1993): Optimale Preis- und Angebotspolitik für komplexe Produkte. Eine Analyse der Güterbündelung unter Berücksichtigung der Verarbeitung von Preisen durch Konsumenten, Frankfurt am Main.

erfahrungsbedingte Professionalisierung erreicht werden. Diese Professionalisierung korreliert mit dem Qualitätsniveau der Teilleistungen und damit auch der Gesamtleistung von WGS.

Jedoch treten auch in Verbindung mit der Zentralisierung von WGS an einem oder wenigen Standorten Nachteile durch Monopol- oder Oligopol-Bildung auf. Hier scheinen der Wettbewerb und die damit verbundene freie Preisbildung durch Angebot und Nachfrage in Gefahr. Es könnte sich ein Markt entwickeln, in welchem ein oder wenige Anbieter einer großen Anzahl an Nachfragern gegenüberstehen und über die Macht verfügen, Preise eigenständig festzulegen. Trotz der Bündelungseffekte und der damit verbundenen Kosteneinsparungen könnte dies durch die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Kostenträgern und Leistungserbringern zu negativen Kosteneffekten führen.

Bei der Entstehung von Zentren, deren Leistungsportfolio sich auf WGS fokussiert, sollten *wissenschaftliche* und *wirtschaftliche* Gesichtspunkte gleichermaßen berücksichtigt werden. Die damit erzielten Effekte spielen nicht nur aus der betriebswirtschaftlichen Perspektive eine Rolle, sondern führen vielmehr zu Vorteilen für die Versorgungsstruktur und -qualität von WGS. Andere Länder haben das Potential der Zentralisierung von WGS bereits erkannt und die klinisch-genetische Krankenversorgung ausschließlich an wenigen universitären Zentren etabliert.¹⁰¹ Eine Spezialisierung sämtlicher Aktivitäten um WGS kann zum einen durch die Bündelung von materiellen und immateriellen Faktoren einen erheblichen Vorteil für die Gesamtkosten, die zulasten des Sozialsystems erbracht werden, schaffen und zum anderen die Bereitstellung einer qualitativ-hochwertigen Versorgung ermöglichen. Eine limitierte Anzahl von Zentren mit einem homogenen Leistungsbereich kann in der nationalen

¹⁰⁰ Vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Mindestmengenregelung (Mm-R). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1106/Mm-R_2015-11-27_iK-2015-12-24.pdf, aufgerufen am 18.01.2016.

¹⁰¹ Vgl. Ropers (2010): Zur Zukunft der Genomforschung und prädiktiven genetischen Diagnostik, a.a.O., S. 132 f.

Versorgungslandschaft nicht nur zu Kosteneinsparungen durch Leistungsbündelungen führen, sondern auch durch Professionalisierung im prozessualen und personellen Bereich zu einer Steigerung der Versorgungsqualität.

2.5 Fokussierung der Versorgung nach klinischen Settings

Molekulargenetische Untersuchungen stellen nicht nur einen Schlüssel für die Diagnosefindung dar, sondern können auch zu prädiktiven, prognostischen und präventiven Zwecken angewendet werden. Es bleibt somit zu klären, in welchen klinischen Settings und in welchen Indikationsgebieten WGS für die Versorgung des Patienten einen Nutzen darstellt, aber auch aus ökonomischer Perspektive zu einem Mehrwert für das gesamte Versichertenkollektiv führt. Primär ist der Nutzen für den Patienten derjenige Faktor, der für eine indikationsspezifische Anwendung der Sequenzierung spricht. Es ist für den Patienten zunächst irrelevant, welche weiteren probabilistischen Aussagen aus der Erbgutinformation gezogen werden können. Wird die Fragestellung aus der gesundheitsökonomischen Perspektive heraus betrachtet, müssen die begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen berücksichtigt werden. Bei einer WGS können nicht nur die Durchführungskosten der eigentlichen Sequenzierung, sondern auch potenzielle Folgekosten durch präventive Bestrebungen aufgrund prädiktiver Zusatzbefunde anfallen. Somit ist eine Begrenzung auf spezifische Indikationsbereiche geboten. Es konnten einige Indikationsgebiete identifiziert werden (z. B. im Bereich der seltenen Erkrankungen), in welchen genomweite Analysen unabdingbar sind, weil sie einen notwendigen Schlüssel für die Diagnosestellung und Therapieempfehlung darstellen. Der Umfang der genetischen Analyse ist von der spezifischen Fragestellung abhängig, weshalb zu diskutieren bleibt, in welchem Ausmaß Sequenzierungen (WGS, Exomsequenzierung, Panelsequenzierung, einzelne Gene) entsprechend der ursprünglichen Indikation durchgeführt werden sollten. Generell lassen sich drei verschiedene Anwendungsbereiche unterscheiden: Erkrankungsfokussierte Settings (Onkologie und seltene Erkrankungen),

die Untersuchung nach bestimmten Vorzeichen (Familienanamnese) und allgemeine Screeningangebote.

3. Handlungsempfehlungen zur Etablierung der Genomsequenzierung in der Versorgung

Die abschließenden Erörterungen vereinen und fassen *Elemente einer guten Versorgungspraxis der Genomsequenzierung* zusammen. Sie basieren auf dem Grundsatz, den *Patienten als Person* anzuerkennen, aber auch auf der Vorstellung des *Miteinanderhandelns* von Betroffenen, Ärzten und Forschern.

Die Durchführung von genomweiten Analysen ist ein komplexer und arbeitsteiliger Prozess. Um ihn im Versorgungsalltag angemessen zu berücksichtigen, wird mehrfach auf das *Modell der Stufung* zurückgegriffen. Eine erste Stufung ergibt sich bei der *Indikationsstellung*, da bei Auftreten von *Zusatzbefunden* zwischen einer ursprünglichen und einer zusätzlichen Indikation unterschieden werden sollte. Die zweite Stufung betrifft die *Aufklärung und Einwilligung*. Sie sollte als Prozess konzipiert werden, der den Patienten und gegebenenfalls auch seine Familienangehörigen einschließt, eine Differenzierung nach verschiedenen Befundklassen ermöglicht und eine zusätzliche Verwendung der Ergebnisse zu Forschungszwecken dem Ermessen des Betroffenen überstellt. Auch die *genetische Beratung über die Befunde* sollte als Stufenmodell begriffen werden, bei dem die obligatorische ärztliche Betreuung durch nicht-ärztliche genetische Berater und internetbasierte Informationsmodule ergänzt werden kann.

3.1 Mehrstufige Indikation und der Umgang mit Zusatzbefunden

- Bei Auftreten von solchen Befunden, die außerhalb der ursprünglichen diagnostischen Fragestellung liegen und deswegen unabhängig vom Anlass der genomweiten Analyse zustande kommen, soll eine zwei- oder mehrstufige Indikationsstellung implementiert werden.

tiert werden. Die Stufung der Indikation sollte erstens die *ursprüngliche Indikation* und zweitens die *zusätzliche Indikation* umfassen. Bei der zusätzlichen Indikation wird vor allem die Patienteneinwilligung als Grundlage fungieren.

- Die Erweiterung des Diagnosebegriffs ist im Zusammenhang mit prädiktiven Befunden unabdingbar. Hierfür wird der Begriff der *Prädiktionsdiagnose* vorgeschlagen. Eine Implementierung von erkrankungsspezifischen Schwellenwerten könnte als Voraussetzung für die Klassifikation von Befunden für leistungsindizierende Diagnosen gelten. Derartige Schwellenwerte könnten durch eine retrospektive Betrachtung von signifikanten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen definiert werden.
- Bei einer genomweiten Untersuchung zu prädiktiven Zwecken ist eine Spezifizierung des Umgangs mit Zusatzbefunden in der medizinischen Praxis erforderlich. Eine generalisierte Nicht-Rückmeldung oder eine generalisierte vollständige Rückmeldung von Zusatzbefunden stellen keine vertretbaren Optionen des Umgangs unter ethischen, juristischen und ökonomischen Aspekten dar.
- Nach dem derzeitigen Stand des medizinischen Wissens sind Positivlisten oder Negativlisten für einen sachgerechten Umgang mit Zusatzbefunden nicht zu befürworten. Vielmehr empfiehlt sich, zum Umgang mit Zusatzbefunden auf *Erfahrungsregister* zurückzugreifen. Grundlage bei der Entwicklung eines Erfahrungsregisters ist ein dem Arzt eingeräumter Ermessensspielraum in Form der Einschätzungsprärogative. Aufgrund des permanenten Erkenntnisfortschritts und der zunehmenden Evidenz über Kausalzusammenhänge muss ein derartiges Erfahrungsregister einer regelmäßigen Evaluation und iterativen Fortentwicklung unterzogen werden.
- Eine Rückmeldung von Zusatzbefunden über die *Einschätzungsprärogative des Arztes* kann den individuellen Bedürfnissen des Patienten am stärksten gerecht werden, wenn der Arzt die individuellen Präferenzen des Patienten in seiner Entscheidungsfindung entsprechend berücksichtigt. Für zukünftige Entscheidungen ist es bedeutsam, dass Evidenz generiert, gesammelt und schlussendlich wieder für Rückmeldungsentscheidungen über bestimmte Befunde genutzt werden kann.
- Zusätzliche Aufmerksamkeit soll bei der Analyse von Zusatzbefunden *nichteinwilligungsfähiger Patienten* zukommen. Auffäl-

lichkeiten bezüglich künftig auftretender Krankheiten, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft erst im Erwachsenenalter auftreten und für die im Kindesalter noch keine Präventionsmaßnahmen greifen, dürfen weder den Eltern noch dem Minderjährigen mitgeteilt werden. Zudem wird eine bedeutende Rolle den Ethikkommissionen zukommen, die darüber entscheiden, ob die Verbreitung oder eine zeitlich unbefristete Verwendung kindlicher Daten und Proben zu Forschungszwecken verhältnismäßig ist. Diese Frage lässt sich nur auf den Einzelfall bezogen beantworten.

3.2 Informierte Einwilligung

- Aufklärung und Einwilligung sind als ein *Prozess* zu gestalten, in dem der Kommunikation zwischen den Betroffenen und den Aufklärern (Arzt oder auch genetischer Berater) ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. Er soll den Patienten einerseits zu eigenständigen Entscheidungen befähigen und andererseits ein Bewusstsein für die möglichen Konsequenzen für ihn und seine Familienangehörige schaffen. Unter Umständen ist eine Familieneinwilligung (“family consent”) zu empfehlen.
- Angesichts einer Vielzahl an möglichen Zusatzbefunden kann die Aufklärung über sie nur *exemplarisch* erfolgen.
- Oftmals bilden sich Präferenzen zum Umgang mit den möglichen Zusatzbefunden aus einer WGS erst im Aufklärungsprozess. Deswegen sollte dem Patienten eine *angemessene Bedenkzeit* zwischen der Aufklärung und der Einwilligung eingeräumt werden.
- Eine generelle Einwilligung in eine WGS ist der Komplexität des informationellen Eingriffs nicht angemessen. Die Einwilligung sollte es deswegen dem Betroffenen ermöglichen, eine *spezifische und gestufte Entscheidung* zu treffen. Stimmt er der WGS bei einer gegebenen Indikation zu, so sollte er ebenfalls den Umgang mit (prädiktiven) Zusatzbefunden – mit und ohne Wirkung auf Angehörige – und die weitere Verwendung von Daten zu Forschungszwecken ihm gemäß bestimmen können.
- Die mündliche und schriftliche Aufklärung kann durch grafisch und textlich ansprechende Broschüren oder sog. „FAQs“ (Fre-

quently Asked Questions) sowie Internet-Informationen und Video-Dokumentationen unterstützt werden.

3.3 Befundmitteilung und genetische Beratung

- Der Prozess einer informierten Einwilligung endet nicht mit der Unterschrift unter die Einwilligungserklärung. Bei diagnostischer Anwendung von WGS ist auch ein *mündliches Beratungsgespräch* nach der Auswertung der Ergebnisse vonnöten: Eine schriftliche Befundmitteilung ohne Beratungsgespräch ist keine patientengerechte Option, wenn der Patient nicht explizit darauf verzichtet.
- Die ärztliche Schweigepflicht, die Informationsrechte von Familienmitgliedern und die Offenbarungspflichten des Betroffenen selbst müssen miteinander abgewogen werden, da der Betroffene seine genetischen Informationen zum Teil mit den genetisch Verwandten gemeinsam hat. Der Arzt ist ohne Einwilligung des Betroffenen nicht berechtigt, den Informationsanspruch gefährdeter Familienangehöriger, und damit die Fürsorgepflicht gegenüber Dritten, über seine Schweigepflicht zu stellen.
- Die genetische Beratung hat im deutschen Versorgungssystem durch einen Facharzt zu erfolgen. Aufgrund der Komplexität genetischer Untersuchungsergebnisse sollte die Ausbildung und Beschäftigung von *genetischen Beratern* diskutiert werden. Eine Lösung, welche auf eine umfassende Beratung der Patienten abzielt, stellt bereits in vielen Ländern ein etabliertes zusätzliches Beratungsangebot dar. Die Einführung des Berufsbildes des genetischen Beraters ist zu befürworten.
- *Weitere Informationen* zu genetischen Befunden sollten als zusätzliche Möglichkeit der Beratung des Patienten zur Verfügung gestellt werden. Hierfür bieten sich Broschüren und internetbasierte Lösungen an.
- Durch stetige Verbesserungen der Analysetechniken besteht fort-dauernd die Möglichkeit, aus einer genetischen Probe jederzeit weitere Informationen und Befunde auszulesen. Somit gestaltet sich das Verhältnis zwischen Arzt und Patient in Bezug auf die Beratung über Befunde mit prädiktiver Aussagekraft als ein dynamischer Prozess, der nicht mit der Befundmitteilung abgeschlossen ist. Folglich wird eine *begleitende Beratung* notwendig.

3.4 Begrenzung von WGS auf bestimmte erkrankungsfokussierte Settings

- Der Einsatz von WGS sollte auf *spezifische Indikationsgebiete* begrenzt werden. Die Gefahr, aus einem gesunden und interessierten Ratsuchenden einen potentiellen verängstigten Kranken zu machen, kann sowohl für die Betroffenen als auch für die Krankenversicherungen als erheblich eingestuft werden. Die meisten prädiktiven Befunde ziehen bis heute noch keine therapeutische Konsequenz nach sich. Es mangelt häufig nicht nur an Behandlungsoptionen, sondern auch an Nutzevaluationen der möglichen therapeutischen Maßnahmen.
- Eine Möglichkeit der Begrenzung der Anwendung von WGS stellt der Einsatz in *erkrankungsfokussierten Settings* mit nachgewiesener medizinischer Evidenz (vor allem bei monogenen und onkologischen Erkrankungen) oder die Indizierung von WGS aufgrund von familienanamnetischen Informationen dar.
- Eine erfahrungsbedingte Durchführung der Prozesse kann mit einer Steigerung des Patientennutzens einhergehen. Im Zeitablauf stellen sich routinierte Abläufe ein, weshalb eine Spezialisierung auf indikationsspezifische Behandlungen anzustreben ist.
- Die Anwendung von WGS führt zu einer Ausweitung der Indikationsstellung. In Hinblick auf die prädiktiven Befunde ist eine *Begrenzung der weiterführenden Leistungsindizierung* unerlässlich. Dabei könnte auf ähnliche Kriterien wie bei der Rückmeldung der Zusatzbefunde zurückgegriffen werden. Eine Definition entsprechender *indikationsspezifischer Kriterien* wird notwendig. Prädiktionsspezifische Schwellenwerte sind hierbei eine weitere Möglichkeit, einem Leistungsanstieg zu begegnen. Zudem könnte der Umfang der Leistungen anhand dieser Wahrscheinlichkeitswerte differenziert werden.

3.5 Institutionelle Weichenstellungen

Im Folgenden werden vor allem strukturelle Aspekte, welche mit der Durchführung und Implementierung von WGS einhergehen, dargestellt.

- Die Konzentration der Ressourcen und eine Spezialisierung der Behandlung führen zu wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Effekten, welche perspektivisch für eine Implementierung von WGS in die Versorgung vorteilhaft sind. Aus diesem Grund ist eine *Bildung von Zentren*, an denen WGS zu Versorgungszwecken eingesetzt wird, zu befürworten. Grundsätzlich kann die Bündelung von Ressourcen sowohl zu Kosten- als auch zu Behandlungsoptimierungen beitragen.
- Eine Zusammenführung von Strukturen und Prozessen führt zu Skalen- und Verbundeffekten. Dies kann eine effektivere Durchführung von WGS und eine effizientere Nutzung vorhandener Ressourcen ermöglichen. Der Gesamtpreis für die Durchführung einer WGS könnte somit geringer als bei einer stark dezentral organisierten Versorgungsstruktur ausfallen. Die damit verbundenen Kostenvorteile führen letztlich auch zu einer geringeren Belastung des Solidarsystems.
- Bei schwierigen oder bei für den zuständigen Arzt fachfremden Befunden kann es sinnvoll sein, eine Entscheidung über den Umgang mit Zusatzbefunden durch ein *ärztliches Gremium* (Institutional Review Board) zu treffen. Es sollte an der jeweiligen Klinik eingerichtet werden, um kollektive Entscheidungen über den Umgang mit problematischen genetischen Auffälligkeiten zu finden. Auch die Entscheidungen solcher Gremien sollten im entsprechenden Erfahrungsregister abgebildet werden.
- *Klinische Ethikkommissionen* sollten künftig die Einführung und Etablierung der WGS in die klinische Diagnostik verstärkt begleiten und insbesondere bei der Entscheidung über die Mitteilung von Zusatzbefunden herangezogen werden.
- *Ombudspersonen* an den jeweiligen wissenschaftlichen Einrichtungen, die in einer Genomanalyse zu klinischen Zwecken eingebunden sind, bedürfen der Schulung, um spezielle Fälle wissenschaftlichen Fehlverhaltens in diesem Bereich angemessen behandeln zu können.

4. Ausblick und offene Fragen

Diese Abhandlung untersucht schwerpunktmäßig die prädiktiven Aspekte genomweiter Analysen zu Versorgungszwecken. Aus diesem Grund konnten einige Herausforderungen und Problemzusammenhänge nicht oder nicht vollständig geklärt werden, welche mit der Anwendung genomweiter Analysen im Allgemeinen in Verbindung stehen. Sie werden im Folgenden skizziert und dienen als Aufforderung und Ansporn zu künftigen Forschungen. Ferner werden offene Fragen benannt, die nicht nur auf Ebene wissenschaftlicher Expertise beantwortet werden können, sie bedürfen einer gesellschaftlichen Debatte.

Primär ist der Themenkomplex des *Datenschutzes* hervorzuheben. Hatte die erste Auflage der Heidelberger EURAT-Stellungnahme bereits „Orientierungspunkte für eine Datenschutz-Regelung“ benannt, so wurden seit 2014 wesentliche Schritte zur Etablierung eines Rahmendatenschutzkonzepts (RDSK) am Deutschen Krebsforschungszentrum unternommen, das sich insbesondere mit den Problemkonstellationen beschäftigt, die aus der retrospektiven Verwendung von Patientendaten und -proben für die Krebsgenomforschung hervorgehen.¹⁰²

Die europäischen datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen wurden in jüngster Vergangenheit allerdings maßgeblich verändert. Der *Europäische Gerichtshof* hat die Entscheidung der Europäischen Kommission, in der festgestellt wird, dass die Vereinigten Staaten ein angemessenes Schutzniveau übermittelter personenbezogener Daten gewährleisten¹⁰³, für ungültig erklärt.¹⁰⁴ Das Urteil wird damit

¹⁰² In die zweite Auflage der EURAT-Stellungnahme wurden Erläuterungen zu einem mittlerweile am DKFZ entwickelten und dort geltenden Rahmendatenschutzkonzept aufgenommen. EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage, a.a.O., S. 92 ff.

¹⁰³ Entscheidung der Kommission vom 26. Juli 2000 gemäß der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über die Ange-

begründet, dass die amerikanischen Behörden auf die aus den Mitgliedstaaten übermittelten personenbezogenen Daten zugreifen und sie in einer Weise verarbeiten, die mit den Zielsetzungen ihrer Übermittlung in der Regel unvereinbar ist und über das hinausgeht, was nach Ansicht der Kommission zum Schutz der nationalen Sicherheit absolut notwendig und verhältnismäßig wäre. Die Regelung, die es den Behörden gestattet, generell auf den Inhalt elektronischer Kommunikation zuzugreifen, verletzt zudem den Wesensgehalt des Grundrechts auf Achtung des Privatlebens.¹⁰⁵ Diese Praxis der Behörden, welche vor allem auf einer extensiven Interpretation US-amerikanischer Sicherheitsgesetze beruht, kann aufgrund privatrechtlicher Vereinbarungen zwischen datenübermittelnden und datenverarbeitenden Stellen nicht verhindert werden. Im Lichte des EuGH-Urteils wird zudem auch die Zulässigkeit der Datentransfers in Drittländer ohne angemessenes Datenschutzniveau auf der Grundlage anderer, die Übermittlung legitimierenden Instrumente, etwa Standardvertragsklauseln oder verbindliche Unternehmensregelungen, als fragwürdig erachtet.¹⁰⁶

Die strengen Kriterien, die der EuGH für die Übermittlung personenbezogener Daten entwickelt hat, wurden in der letzten Fassung der neuen Europäischen Datenschutzgrundverordnung bereits umge-

messenheit des von den Grundsätzen des „sicheren Hafens“ und der diesbezüglichen „Häufig gestellten Fragen“ (FAQ) gewährleisteten Schutzes, vorgelegt vom Handelsministerium der USA (2000/520/EG) ABl. L 215 vom 25. 8. 2000, 7-47.

¹⁰⁴ EuGH, U. v. 6.10.2015 – C-362/14 – (Schrems).

¹⁰⁵ Id., Rn. 22 und 94.

¹⁰⁶ Positionspapier der unabhängigen Datenschutzbehörden des Bundes und der Länder (Datenschutzkonferenz), Safe-Harbor – Update (30. Oktober 2015), Nr. 2 und 6, abrufbar unter: <https://www.datenschutz.hessen.de/ft-europa.htm#entry4521>. Etwas abweichend: Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat zu der Übermittlung personenbezogener Daten aus der EU in die Vereinigten Staaten von Amerika auf der Grundlage der Richtlinie 95/46/EG nach dem Urteil des Gerichtshofs in der Rechtssache C-362/14 (Schrems).

setzt.¹⁰⁷ Die Verordnung löste im Mai 2016 die bisher geltende EU-Datenschutzrichtlinie ab. Nach einer zweijährigen Frist nach seinem Inkrafttreten wird sie in allen Mitgliedstaaten ohne Umsetzungsakt Geltung erlangen. Gleichzeitig arbeitete die Kommission daran, das Safe-Harbor-Abkommen zu ersetzen, und hat den Abschluss der Verhandlungen mit den USA zu einem neuen Datentransfermechanismus „*EU-US Privacy Shield*“ im Februar 2016 verkündet.¹⁰⁸ Die ausgehandelten Ergebnisse wurden nach Stellungnahme der „Artikel 29 Datenschutzgruppe“ und der Vertreter der Mitgliedstaaten als neue Grundlage durch einen Angemessenheitsbeschluss der Kommission im Juli 2016 angenommen. Der neue Datentransfermechanismus wird von Datenschutzexperten allerdings heftig kritisiert.¹⁰⁹

In der jetzigen Datenschutzlage bemühen sich auch internationale Organisationen und Konsortien, den Datenaustausch und die Datenverarbeitung mit angemessenen Leit- und Richtlinien zu begleiten. Die Bemühungen der „Global Alliance for Genomics and Health“ verdeutlichen den grenzübergreifend vorhandenen Klärungsbedarf, um die Interessen einer international vernetzten Genomforschung mit den Schutzinteressen von Patienten und Probanden in Einklang zu bringen.¹¹⁰

¹⁰⁷ Council of the European Union, Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation), Brüssel, 15. Dezember 2015, 15039/15.

¹⁰⁸ Siehe die Pressemitteilung der Kommission unter http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-216_de.htm.

¹⁰⁹ Peter, Scharfe Kritik an Abkommen zum transatlantischen Datenaustausch, Berliner Zeitung vom 3.2.2016; McNamee, European Commission defence of European rights sinks in an unsafe harbor, EDRi vom 2.2.2016; Albrecht, Datentransfers in die USA/Safe Harbor: EU-Kommission verramscht EU-Grundrecht auf Datenschutz, Pressemitteilung vom 2.2.2016; Digitale Gesellschaft, Safe Harbor: alter Wein in neuen Schläuchen, 2.2.2016.

¹¹⁰ Global Alliance (2013): Creating a Global Alliance to Enable Respon-

Ein Problem betrifft *genomweite Untersuchungen von Minderjährigen*, deren Daten zugleich für die Forschung zur Verfügung gestellt worden sind. Ein durch den Betroffenen erwirkter Widerruf gegen die Verwendung seiner Daten kann unter Umständen erst Jahre nach der Einwilligung erfolgen. Doch zu diesem Zeitpunkt kursiert das Datenmaterial bereits in zahlreichen Datenbanken – die Verbreitung der Daten wäre kaum noch zu überschauen, sein Widerruf nur begrenzt wirksam.

Weiterhin sind Diskussionen und Untersuchungen erforderlich, welche die *bioinformatischen Maßnahmen* bei genomweiten Analysen betreffen. Da die eingesetzten Algorithmen kein Gegenstand des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses darstellen und nicht leicht zu verstehenden Aktualisierungs-Routinen unterliegen, ist zumindest einer Befürchtung nachzugehen, welche in den aktuellen Diskussionen um “Big Data” häufig zur Sprache gelangt: Die Befürchtung vor einer mangelhaften Kontrolle der eingesetzten Algorithmen, deren Fortentwicklung als eigendynamisch zu beschreiben ist und die nur einer eingeschränkten menschlichen Kontrolle unterliegen. Angesichts der zentralen Bedeutung solcher Algorithmen bei der Auswertung der Daten aus einer Genomsequenzierung muss geklärt werden, wie größtmögliche Transparenz und Kontrolle über die bioinformatischen Filter erlangt werden kann, damit die Routinen nicht zu Verletzungen der Rechte der Betroffenen führen (z. B. Diskriminierung einzelner Patienten).

Die Erstellung von Positivlisten zum *Umgang mit Zusatzbefunden* wurde zum jetzigen Zeitpunkt als nicht hilfreich erachtet. Gleichwohl ist eine Debatte über *Kriterien*, die eine Rückmeldung solcher Befunde betrifft, anzustreben. Hierzu bedarf es weiterer Überlegungen seitens der Fachgesellschaften, der Betroffenen-Verbände und

sible Sharing of Genomic and Clinical Data. http://www.ucsf.edu/sites/default/files/fields/field_insert_file/news/White%20Paper%20May%2029%20DAPG.12.54pm.pdf, aufgerufen am 25.03.2015.

nicht zuletzt der politischen Akteure sowie der sie beratenden Gremien, wie beispielsweise dem Deutschen Ethikrat.

Im Rahmen der qualitätsgesicherten Versorgungspraxis ist eine Implementierung von *Qualitätsstandards* von großer Bedeutung. Die strukturellen Anforderungen können dabei aus anderen human- und molekulargenetischen Bereichen auf die Anwendung von WGS übertragen werden. Für die Prozessebene sollten jedoch verbindliche Standards in Hinblick auf die Anforderungen und den Umfang der genetischen Beratung sowie deren Dokumentation definiert werden.

Ob eine *Offenlegung der genetischen Informationen zu Versicherungszwecken* mit zunehmender Evidenzlage gerechtfertigt werden kann, ist vor allem im privaten Krankenversicherungsmarkt zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend zu bewerten. Wie der Umfang der Offenlegung bestimmt werden kann, konnte im Rahmen der vorliegenden Abhandlung nicht eruiert werden und soll Gegenstand weiterer Analysen werden. Eine Offenbarungspflicht im Arbeitsverhältnis bedarf auch weiterer Untersuchung der Rechtfertigungsgründe. An dieser Stelle kann festgehalten werden, dass für meldepflichtige genetische Ergebnisse aus einer WGS auch nachweisbar sein müsste, dass sie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im Zeitraum des Arbeitsverhältnisses eintreten und gesundheitlich schwere Folgen mit sich bringen würden.

Die *Förderung von WGS-Innovationen und -Technologien* im Versorgungssystem ist auch weiterhin erforderlich. Würde sie ausbleiben, wird der Zugang zu medizinischen Technologien von privatwirtschaftlichen Interessen bestimmt werden. Eine Debatte ist erforderlich, in welchem Umfang eine Versorgungsstruktur für WGS geschaffen werden soll. Dies sollte in Anbetracht der vorkalkulierten Sequenzierungsbedarfe und der Anschaffungskosten für die Sequenzierungsplattform und die notwendige Infrastruktur für die Sequenzierungstechnologie diskutiert werden.

Für eine Implementierung der WGS-Technologie in den deutschen Versorgungsmarkt ist eine präzise *Kalkulation der Sequenzierungsbedarfe* voranzustellen. Dementsprechend müsste angesichts der länderspezifischen Förderungsmaßnahmen berücksichtigt werden, ob die Instandhaltungs- und Betriebskosten von den Institutionen getragen werden können und die Durchführung einer umfassenden genetischen Analyse effizient gewährleistet werden kann. Differenzierte Auslastungskalkulationen hinsichtlich der möglichen Sequenzierungsplattformen sind notwendig.

In Verbindung mit der Zentralisierung von WGS an einem oder wenigen Standorten können Nachteile durch *Monopol- oder Oligopol-Bildung* entstehen. Dies bedingt eine Gefahr für den Wettbewerb und die damit verbundene freie Preisbildung durch Angebot und Nachfrage. Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Kostenträgern und Leistungserbringern können zu negativen Effekten führen.

Eine adäquate und *leistungsgerechte Vergütungspraxis für WGS* muss geschaffen werden. Auf der einen Seite könnte eine Unterfinanzierung zu einem verminderten Einsatz von WGS seitens der Leistungserbringer führen. Auf der anderen Seite könnte eine zu hohe Kostenkalkulation mit einer geringen Bereitschaft zur Kostenübernahme seitens der Kostenträger einhergehen. Letztlich hätte dies zur Folge, dass sowohl das Potential von WGS für die Patientenbehandlung als auch die Erzeugung forschungsrelevanter Daten ausbleiben könnte.

Literatur

- Albers, M. (2003): Die Institutionalisierung von Ethikkommissionen: Zur Renaissance der Ethik im Recht. In: Kritische Vierteljahresschrift für Gesetzgebung und Rechtswissenschaft 86(4), S. 419-436.
- Albers, M. (2004): Die Institutionalisierung von Ethikkommissionen: Zur Renaissance der Ethik im Recht. In: Ruch, A. (Hrsg.), Recht und neue Technologien. Zürich, Verlag Schulthess, S. 99-122.
- Allyse, M. und Michie, M. (2013): Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. In: Trends Biotechnol 31(8), S. 439-441.
- American College of Medical Genetics and Genomics (2014): ACMG Updates Recommendation on "Opt Out" for Genome Sequencing Return of Results. Bethesda.
- American Medical Association (2016): Genetic Testing. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/genetics-molecular-medicine/related-policy-topics/genetic-testing.page>
- Anselm, R. (2002): Gestützte Selbstbestimmung. Perspektiven einer Ethik der Freiheit trotz körperlicher Abhängigkeit. In: Bartmann, P. und Hübner, I. (Hrsg.), Patienten Selbstbestimmung. Paradigmenwechsel und Herausforderung im Gesundheitswesen. Neukirchen-Vluyn, Neukirchener Verlagshaus, S. 71-84.
- AOK Bundesverband (2012): Lexikon, Stichwort „Äquivalenzprinzip“. http://www.aok-bv.de/lexikon/a/index_00034.html
- Arendt, H. (1981): Vita activa oder Vom tätigen Leben, Neuausg. München, Piper.
- Armstrong, D. (1995): The rise of surveillance medicine. In: Social Health Illn 17(3), S. 393-404.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Äzq) (2014): Qualitätsindikator. <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/qualitaetsindikator>
- Ashley, E. A., Butte, A. J., Wheeler, M. T. et al. (2010): Clinical assessment incorporating a personal genome. In: Lancet 375(9725), S. 1525-1535.

- Association of Genetic Nurses and Counsellors (2012): Career Structure for Genetic Counsellors. www.agnc.org.uk/media/789594/career_structure_final_2_version_2nd_march_2012_1_.pdf
- BÄK (2003): Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. In: Deutsches Ärzteblatt 100(19), S. A1296-1305.
- Bartram, C. (2005): Gendiagnostikgesetz – Versorgung mit human-genetischer Beratungsleistungen – Qualitätssicherung von Gentests. www.gfhev.de/de/presse/pressemitteilungen/GfH2005_Statement_Barttram.pdf
- Beauchamp, T. L. und Childress, J. F. (2009): Principles of Biomedical Ethics, 6th Edition, New York, Oxford, Oxford University Press.
- Beck, S. und Rakyán, V. K. (2008): The methylome: approaches for global DNA methylation profiling. In: Trends Genet 24(5), S. 231-237.
- Biesecker, L. G. und Green, R. C. (2014): Diagnostic clinical genome and exome sequencing. In: N Engl J Med 370(25), S. 2418-2425.
- Böcken, J., Braun, B. und Meierjürgen, R. (Hrsg.) (2014): Gesundheitsmonitor 2014. Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh, Bertelsmann Stiftung.
- Böhme, G. (2003): Leibsein als Aufgabe. Leibphilosophie in pragmatischer Hinsicht. Kusterdingen, Die Graue Edition.
- Bonita, R., Beaglehole, R. und Kjellström, T. (2008): Einführung in die Epidemiologie, 2. Auflage. Bern, Huber Verlag.
- Boos, J., Spranger, T. M. und Heinrichs, B. (Hrsg.) (2010): Forschung mit Minderjährigen. Medizinische, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg, Alber.
- Borzekowski, D. L., Guan, Y., Smith, K. C. et al. (2014): The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. In: Genet Med 16(7), S. 516-521.
- Brand, A. M. und Probst-Hensch, N. M. (2007): Biobanking for epidemiological research and public health. In: Pathobiology 74(4), S. 227-238.
- Braun, G. E., Greulich, A., Güssow, J. et al. (2010): Formen, Management und Führungsorganisation von Krankenhauszentren. Handbuch Integrierte Versorgung, 23. Aktualisierung 12/09. Hellmann, W. Heidelberg, Economica, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH S. 1-20.
- Breyer, F., Zweifel, P. und Kifmann, M. (2013): Gesundheitsökonomik, 6. Auflage, Berlin/ Heidelberg.
- Brownword, R. (2004): The Cult of Consent: Fixation and Fallacy. In: King's Law Journal 15(2), S. 223-251.

- Buermans, H. P. und den Dunnen, J. T. (2014): Next generation sequencing technology: Advances and applications. In: *Biochim Biophys Acta* 1842(10), S. 1932-1941.
- Bundesgesundheitsministerium (2012): Nationaler Krebsplan. Handlungsempfehlungen, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan_-_Handlungsfelder_Ziele_und_Umsetzungsempfehlungen.pdf
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (o. J.): Förderung in der Forschung. <http://www.bmbf.de/de/1398.php>
- Burgess, M. M. (2001): Beyond consent: ethical and social issues in genetic testing. In: *Nature Reviews Genetics* 2, S. 147-151.
- Carlson, J. J., Garrison, L. P., Ramsey, S. D. et al. (2009): The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. In: *Value Health* 12(1), S. 20-27.
- Cassell, E. J. (2010): The person in medicine. In: *Int J Integr Care* 10, S. 50-52.
- Cassell, E. J. (2011): Communicating News to the Cancer Patient. In: DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. et al. (Hrsg.), *DeVita, Hellmann and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology*, Philadelphia/London, Lippincott Williams & Wilkins, S. 2477-2480.
- Caulfield, T. (2002): Ethics Watch: Genetics, 'family constant' and the law. In: *Nature Reviews Genetics* 3, S. 647.
- Chang, M. T., McCarthy, J. J. und Shin, J. (2015): Clinical application of pharmacogenetics: focusing on practical issues. In: *Pharmacogenomics* 16(15), S. 1733-1741.
- Chin, E. L., da Silva, C. und Hegde, M. (2013): Assessment of clinical analytical sensitivity and specificity of next-generation sequencing for detection of simple and complex mutations. In: *BMC Genet* 14, S. 6.
- Cho, M. K. (2008): Understanding incidental findings in the context of genetics and genomics. In: *J Law Med Ethics* 36(2), S. 280-285, 212.
- Collins, F. S. (2010a): *The language of life, DNA and the revolution in personalized medicine*. New York, Harper Collins Publishers.
- Collins, F. S. (2010b): Has the revolution arrived? In: *Nature* 464(7289), S. 674-675.
- Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E. et al. (2003): A vision for the future of genomics research. In: *Nature* 422(6934), S. 835-847.

- Damm, R. (2009): Prädiktive Gesundheitsinformationen, Persönlichkeitsrechte und Drittinteressen: Prinzipien Diskussion und Rechtspolitik. In: Colombi Ciacchi, A., Godt, C., Rott, P. et al (Hrsg.), Haftungsrecht im dritten Millennium. Baden-Baden, Nomos, S. 303-329.
- Damm, R. (2011a): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe am Beispiel von Indikation und Information. In: Viehöver, W. und Wehling, P. (Hrsg.), Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen? Bielefeld, transcript, S. 271-302.
- Damm, R. (2011b): Personalisierte Medizin und Patientenrechte – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. In: Medizinrecht 29(1), S. 7-17.
- Deutsch, E. (2000): Das Organisationsverschulden des Krankenträgers. In: Neue Juristische Wochenschrift. 53(24), S. 1745-1749.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2014a): Frühkindliche Sozialisation. Biologische, psychologische, linguistische, soziologische und ökonomische Perspektiven. Berlin.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2014b): Individualisierte Medizin. Voraussetzungen und Konsequenzen. Berlin.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, acatech und Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2010): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (o. J.): Ad-hoc-Kommission Genodiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik: Zur Definition des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik bei erblichen Krankheiten – Eckpunkte für eine Kriterienentwicklung. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Kriterienentwicklung_LL.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsverband Deutscher Humangenetiker (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. In: medizinische genetik 23(2), S. 281-323.
- Deutscher Bundestag (2000): Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgeabschätzung (19. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung Technikfolgeabschätzung hier: Monitoring, Stand

- und Perspektiven der genetischen Diagnostik. Bonn. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/046/1404656.pdf>.
- Deutscher Bundestag (2009): Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung. Technikfolgenabschätzung (TA) Zukunftsreport Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. BT-Drs. 16/12000. Berlin.
- Deutscher Ethikrat (2013a): Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Berlin.
- Deutscher Ethikrat (2013b): Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012. Berlin.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015a): ICD-10-GM. Anleitung zur Verschlüsselung. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/zusatz-03-anleitung-zur-verschluesselung.htm>
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015b): G-DRG-System. Fallpauschalen in der stationären Versorgung. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/anwendung/zweck/g-drg/>
- Dewey, F. E., Pan, S., Wheeler, M. T. et al. (2012): DNA sequencing: clinical applications of new DNA sequencing technologies. In: *Circulation* 125(7), S. 931-944.
- DFG (2003): Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung.
- DFG (2013): Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. 2. ergänzte Auflage. Weinheim, Wiley-VCH.
- Dias-Santagata, D., Akhavanfard, S., David, S. S. et al. (2010): Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. In: *EMBO Mol Med* 2(5), S. 146-158.
- Dieckmann, R. (1993): Optimale Preis- und Angebotspolitik für komplexe Produkte. Eine Analyse der Güterbündelung unter Berücksichtigung der Verarbeitung von Preisen durch Konsumenten. Frankfurt am Main, Peter Lang Verlag.
- DKFZ (2015): Erbgutanalyse von Krebszellen: Größte Sequenzierereinheit Deutschlands entsteht in Heidelberg. Pressemitteilung des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung vom 3.03.2015. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/dkfz-pm-15-11-Erbgut>

- analyse-von-Krebszellen-Groesste-Sequenzierereinheit-Deutschlands-entsteht-in-Heidelberg.php
- DKFZ und Dietmar Hopp Stiftung (2014): Individualisierte Krebsmedizin für jeden Patienten. Gemeinsame Pressemitteilung der Dietmar Hopp Stiftung und des Deutschen Krebsforschungszentrums. <http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-24-Individualisierte-Krebsmedizin-fuer-jeden-Patienten.php>
- Donabedian, A. (1966): Evaluating the Quality of Medical Care. In: *The Milbank Memorial Fund Quarterly* Vol. XLIV (No. 3, Part 2.), S. 166-206.
- Donchin, A. (2000): Autonomy and Interdependence. Quandaries in Genetic Decision Making. In: Mackenzie, C. und Stoljar, N. (Hrsg.), *Relational Autonomy. Feminist Perspectives on Autonomy, Agency and the social Self*. New York/Oxford, Oxford University Press, S. 236-258.
- Doppelfeld, E. (2003): Medizinische Ethik-Kommissionen im Wandel. In: Wiesing, U. (Hrsg.), *Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, S. 5-23.
- Dreier, H. (2004): Artikel 1. In: Ders. (Hrsg.), *Grundgesetz, Kommentar Band 1*, 2. Auflage. Tübingen, Mohr Siebeck, S. 139-287.
- Drummond, F. M., Sculpher, M. J., Torrance, G. W. et al. (2005): *Methods for the Economics Evaluation of Health Care Programmes*, 3. Auflage. Oxford, Oxford University Press.
- Duden, B. und Samerski, S. (2006): Vererbung und Selbstmanagement: Wie „Gen“ den eigenen Leib zum Risiko macht. In: Rehberg, K.-S. (Hrsg.), *Soziale Ungleichheit, Kulturelle Unterschiede*. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag, S. 558-568.
- Duden, B. und Samerski, S. (2007): „Pop-genes“: An investigation of “the gene” in popular sciences. In: Burri, R. V. und Dumit, J. (Hrsg.), *Bio-medicine As Culture: Instrumental Practices, Technoscientific Knowledge, and New Modes of Life*. London/New York, Routledge, S. 167-189.
- Eck, B. (2005): *Die Zulässigkeit medizinischer Forschung mit einwilligungs-unfähigen Personen und ihre verfassungsrechtlichen Grenzen*. Frankfurt am Main/Berlin/Bern/Wien, Lang.
- Einsiedel, E. (2009): Stakeholder representation in genomics. In: Atkinson, P., Glasner, P. und Lock, M. (Hrsg.), *Handbook of Genetics and Society. Mapping the new genomic era*. London/New York, Routledge, S. 187-202.

- Eisemann, E., Bloom, G., Brower, J. et al. (2003): Case Studies of Existing Human Tissue Repositories. "Best Practices" for a Biospecimen Resource for the Genomic and Proteomic Era. Santa Monica (CA), Corporation, RAND.
- Elwyn, G., Frosch, D., Thomson, R. et al. (2012): Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. In: *Journal of General Internal Medicine* 27(10), S. 1361-1367.
- Emery, J., Lucassen, A. und Murphy, M. (2001): Common hereditary cancers and implications for primary care. In: *Lancet* 358(9275), S. 56-63.
- ENCODE Project Consortium (2004): The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. In: *Science* 306(5696), S. 636-640.
- ENCODE Project Consortium (2007): Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. In: *Nature* 447(7146), S. 799-816.
- Erbsen, A., Rüdiger-Stürchler, M. und Heberer, M. (2010): Interdisziplinäre Zentren in Krankenhäusern? Ein Literaturüberblick. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 104(1), S. 39-44.
- EURAT (2013): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. Heidelberg.
- EURAT (2015): Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“. 2., aktualisierte Auflage. Heidelberg.
- Evans, J. P., Skrzynia, C. und Burke, W. (2001): The complexities of predictive genetic testing. In: *Bmj* 322(7293), S. 1052-1056.
- Fassbender, B. (2006): Wissen als Grundlage staatlichen Handelns. In: Isensee, J.; Kirchhof, P. (Hrsg.), *Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland*, Band IV, Aufgaben des Staates, 3. Auflage. Heidelberg, C. F. Müller Verlag, S. 243-312.
- FDA (2013): 23andMe, Inc. 11/22/13. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm>
- FDA (2014): FDA, 23andMe, Inc. – Close Out Letter 3/25/14. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm391016.htm>
- Fiedler, E. (o. J.): Begriff Morbidität. <http://www.versicherungsmagazin.de/Definition/33800/morbiditaet.html>
- Flowers, C. R. und Veenstra, D. (2004): The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. In: *Pharmacoeconomics* 22(8), S. 481-493.
- Forgó, N., Kollek, R., Arming, M. et al. (2010): Ethical and Legal Requirements for Transnational Genetic Research. München, Beck.

- Frank, M., Gantner, G., Molnar-Gabor, F. et al. (2014): Klinische Genomsequenzierung und der Umgang mit Zusatzbefunden im Spannungsfeld von ethisch-rechtlichen Voraussetzungen und ökonomischen Erwägungen. In: Frewer, A., Reis, A. und Bergemann, L. (Hrsg.), *Gute oder vergrößerte Behandlung? Ethische Fragen der Gesundheitsökonomie*. Würzburg, Königshausen & Neumann, S. 183-216.
- Frank, M. und Mittendorf, T. (2013a): Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review. In: *Pharmacoeconomics* 31(3), S. 215-228.
- Frank, M., Prenzler, A., Eils, R. et al. (2013b): Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence. In: *Health Economics Review* 3(29).
- Frevert, U. (2013): *Vertrauensfragen. Eine Obsession der Moderne*. München, Beck.
- Friedman, A. A., Letai, A., Fisher, D. E. et al. (2015): Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. In: *Nat Rev Cancer* 15(12), S. 747-756.
- Fuchs, P. (2008): Prävention – Zur Mythologie und Realität einer paradoxen Zuverlässigkeit. In: Saake, I. und Vogd, W. (Hrsg.), *Moderne Mythen der Medizin. Studien zur organisierten Krankenbehandlung*. Wiesbaden, Springer, S. 363-378.
- Gantner, G. (2015): „Zufall“ ist das falsche Wort – Zusatzbefunde bei genomweiten Analysen und die normativen Konsequenzen. In: Langanke, M., Erdmann, J. und Rudnik-Schöneborn, S. (Hrsg.), *Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen. Medizinische, juristische und ethische Perspektiven*. Berlin/Heidelberg, Springer, S. 107-118.
- Garcia-Gonzalez, X., Cabaleiro, T., Herrero, M. J. et al. (2016): Clinical implementation of pharmacogenetics. In: *Drug Metabol Personal Ther* 31(1), S. 9-16.
- GEKO (2011): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zu genetischen Untersuchungen bei nichteinwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. In: *Bundesgesundheitsblatt* 54, S. 1257-1261.
- GEKO (2014): Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In: *Bundesgesundheitsblatt* 54, S. 1248-1256.

- Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Mindestmengenregelung (Mm-R). letzte Aktualisierung 27.11.2015. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1106/Mm-R_2015-11-27_iK-2015-12-24.pdf
- Genetic Counsellor Registration Board (o. J.). <http://www.gcrb.org.uk/standards.html>
- Genomic Disorders Nijmegen (o. J.): Mission and Vision. <http://www.genomicdisorders.nl/missionvision>
- Gerhardt, V. (2000): Individualität. Das Element der Welt. München, Beck.
- German Human Genome Project (2004): Archivierte Website des Projekts. <http://web.archive.org/web/20070203111709/http://www.dhgp.de/>
- Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) (2014): Begriff der Mortalität. https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=2252
- Giesen, D. (1995): Arzthaftungsrecht – Die zivilrechtliche Haftung aus medizinischer Behandlung in der Bundesrepublik Deutschland, in Österreich und der Schweiz, 4. Auflage. Tübingen, Mohr Siebeck.
- Gigerenzer, G. und Muir Gray, J. A. (Hrsg.) (2011): Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Health Care 2020. Strüngmann Forum Reports. Cambridge (MA)/London.
- Gigerenzer, G., Gaissmaier, W., Kurz-Milcke, E. et al. (2008): Helping Doctors and Patients. Make Sense of Health Statistics. In: PSPI 8(2), S. 53-96.
- GKV-Spitzenverband (2014, 13.10.2014): Die gesetzliche Krankenversicherung – Grundprinzipien. http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenversicherung_grundprinzipien/grundprinzipien.jsp
- GKV-Spitzenverband (2016): Fragen und Antworten zu DRG. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp
- Global Alliance (2013): Creating a Global Alliance to Enable Responsible Sharing of Genomic and Clinical Data. http://www.ucsf.edu/sites/default/files/fields/field_insert_file/news/White%20Paper%20May%2029%20DAPG.12.54pm.pdf
- Götze, U., Northcott, D. und Schuster, P. (2015): Investment appraisal. Methods and models. Second Edition. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Grada, A. und Weinbrecht, K. (2013): Next-generation sequencing: methodology and application. In: J Invest Dermatol 133(8), S. e11.

- Green, E. D., Guyer, M. S. und National Human Genome Research, Institute (2011): Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. In: *Nature* 470(7333), S. 204-213.
- Green, R. C., Berg, J. S., Berry, G. T. et al. (2012): Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing. In: *Genet Med* 14(4), S. 405-410.
- Green, R. C., Berg, J. S., Grody, W. W. et al. (2013): ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. In: *Genet Med*, S.
- Gurwitz, D., Fortier, I., Lunshof, J. E. et al. (2009): Research ethics. Children and population biobanks. In: *Science* 325(5942), S. 818-819.
- Gymrek, M., McGuire, A. L., Golan, D. et al. (2013): Identifying personal genomes by surname inference. In: *Science* 339(6117), S. 321-324.
- Habermas, J. (2010): Das Konzept der Menschenwürde und die realistische Utopie der Menschenrechte. In: *Deutsche Zeitschrift für Philosophie* 58(3), S. 343-498.
- Habermas, J. (1968): Arbeit und Interaktion. Bemerkungen zu Hegels Jenenser „Philosophie des Geistes“. In: Ders. (Hrsg.), *Technik und Wissenschaft als „Ideologie“*. Frankfurt am Main, Suhrkamp, S. 9-47.
- Hahne, B. (2011): Qualitätsmanagement im Krankenhaus: Konzepte, Methoden, Implementierungshilfen. Düsseldorf, Symposion Publishing GmbH.
- Hartmann, M. (2011): Die Praxis des Vertrauens. Berlin, Suhrkamp.
- Hayden, E. C. (2014): The \$1,000 genome. In: *Nature News* 507(7492), S. 294-295.
- Hayden, E. C. (2014): Is the \$1,000 genome for real? <http://www.nature.com/news/is-the-1-000-genome-for-real-1.14530>
- Henrich, D. (2007): Denken und Selbstsein. Vorlesungen über Subjektivität. Frankfurt am Main, Suhrkamp.
- Hens, K., Levesque, E. und Dierickx, K. (2011): Children and biobanks: a review of the ethical and legal discussion. In: *Hum Genet* 130(3), S. 403-413.
- Herdegen, M. (2012): Kommentar Art. 1 I. In: Maunz, T. und Dürig, G. (Hrsg.), *Grundgesetz. Kommentar*, 55. Ergänzungslieferung Mai 2009. München, C. H. Beck.
- Herrlinger, R. (1971): Anamnese. In: Ritter, J. (Hrsg.), *Historisches Wörterbuch der Philosophie*, Bd. 1. Darmstadt, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, S. 261-263.
- Hess, R. (2010): Institutionelle und methodische Fragen bei den Entscheidungsprozessen zum Leistungsrahmen – in Deutschland. In: Rebscher,

- H. und Kaufmann, S. (Hrsg.), Innovationsmanagement in Gesundheitssystemen. Heidelberg, medhochzwei, S. 125-138.
- Hildt, E. (2003): Prädiktive genetische Diagnostik bei Kindern im Konflikt zwischen Autonomie und Fürsorge. In: Wiesemann, C., Dörries, A., Wolfslast, G. et al. (Hrsg.), Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag, S. 234-250.
- Hildt, E. (2007): Zur Relevanz einer weiten Autonomiekonzeption für die biomedizinische Ethik. In: ETHICA 15(1), S. 73-95.
- Hoffmann-Riem, W. (1997): Innovationen durch Recht und im Recht. In: Schulte, M. (Hrsg.), Technische Innovation und Recht. Antrieb oder Hemmnis? Heidelberg, C. F. Müller, S. 3-32.
- Hoffmann-Riem, W.; Fritzsche, S. (2009): Innovationsverantwortung – zur Einleitung. In: Eifert, M.; Hoffmann-Riem, W. (Hrsg.), Innovationsverantwortung – Innovation und Recht III. Berlin, Duncker & Humblot, S. 13-45.
- Holt, R. A. und Jones, S. J. M. (2008): The new paradigm of flow cell sequencing. In: Genome Res 18(6), S. 839–846.
- Honneth, A. (1992): Kampf um Anerkennung. Zur moralischen Grammatik sozialer Konflikte. Frankfurt am Main, Suhrkamp.
- Honneth, A. und Stahl, T. (2013): Strukturwandel der Anerkennung. Überlegungen aus gerechtigkeits-theoretischer Perspektive. In: Honneth, A., Lindemann, O. und Voswinkel, S. (Hrsg.), Strukturwandel der Anerkennung. Paradoxien sozialer Integration in der Gegenwart. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag, S. 275-300.
- Hubbard, R. (1993): Predictive genetics and the construction of the healthy ill. In: Suffolk Univ Law Rev 27(4), S. 1209-1224.
- Huster, S. (2012): Gutachten: Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV; im Auftrag des Deutschen Ethikrats. Bochum. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/huster-gutachten-gendiagnostik.pdf>.
- Ilklic, M., Wolf, M. und Paul, N. W. (2007): Schöne neue Welt der Prävention? Zu Voraussetzungen und Reichweite von Public Health Genetics. In: Das Gesundheitswesen 69(2), S. 53-62.
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) (2012): Fallpauschalenkatalog.

- Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) (2014): G-DRG-Version 2015 Definitionshandbuch Kompaktversion. <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/5174>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (o. J.): Gesetzliche Grundlagen des IQWiG. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004): Finishing the euchromatic sequence of the human genome. In: *Nature* 431(7011), S. 931-945.
- Irrgang, B. (2005): Einführung in die Bioethik. München, W. Fink Verlag.
- Janda, C. (2010): Medizinrecht. Konstanz, UVK Verlagsgesellschaft mbH.
- Jauernig, O. und Mansel, H.-P. (2015): BGB. Kommentar. 16., neubearbeitete Auflage. München, Beck.
- Jonas, H. (1992): Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, 2. Auflage. Frankfurt am Main, Suhrkamp.
- Just, H. (2003): Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland – derzeitige Struktur und Arbeitsweise sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung. In: Wiesing, Urban (Hrsg.), Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, S. 90-103.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 3. Quartal 2015. http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf
- Katsanis, S. H. und Katsanis, N. (2013): Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. In: *Nat Rev Genet* 14(6), S. 415-426.
- Keller, E. F. (2001): Das Jahrhundert des Gens. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag.
- Keller, E. F. (2002): Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors, and machines. Cambridge, Mass., Harvard Univ. Press.
- Kenen, R. H. (1996): The At-Risk Health Status and Technology: A Diagnostic Invitation and the 'Gift' of Knowing. In: *Soc. Sci. Med.* 42(11), S. 1545-1553.
- Kern, B. G. (2012): GenDG. Gendiagnostikgesetz. Kommentar. München, Beck.
- Kirchhof, P. (2008): Ein Recht auf Gesundheit? In: Schumpelick, V. und Vogel, B. (Hrsg.), Volkskrankheiten. Gesundheitliche Herausforderungen in der Wohlstandsgesellschaft. Freiburg Br., Herder, S. 33-64.

- Kirchhof, P. und Tanner, K. (2015): Blick in unser Erbgut. An der Grenze des Wissens. In: *Ruperto Carola* 6 (Juni 2015), S. 16-23.
- Kirsch, G. (2003): Die Ambivalenz des Staates – Zur Rechtfertigung öffentlicher Daseinsvorsorge. In: Berthold, N. und Gundel, E. (Hrsg.), *Theorie der sozialen Ordnungspolitik*. Stuttgart, Lucius & Lucius Verlag, S. 53-65.
- Knippers, R. (2006): *Molekulare Genetik*. 9. Auflage. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Knoppers, B. M. (2012): Paediatric research and the communication of not-so incidental findings. In: *Paediatr Child Health*. 17(4), S. 190-192.
- Knoppers, B. M. und Dam, A. (2011): Return of results: towards a lexicon? In: *J Law Med Ethics* 39(4), S. 577-582.
- Knoppers, B. M., Joly, Y., Simard, J. et al. (2006): The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. In: *Eur J Hum Genet* 14(11), S. 1170-1178.
- Kofler, R. und Schlötterer, C. (2014): A guide for the design of evolve and resequencing studies. In: *Molecular biology and evolution* 31(2), S. 474-483.
- Kohlmann, A., Klein, H. U., Weissmann, S. et al. (2011): The Interlaboratory ROBustness of Next-generation sequencing (IRON) study: a deep sequencing investigation of TET2, CBL and KRAS mutations by an international consortium involving 10 laboratories. In: *Leukemia* 25(12), S. 1840-1848.
- Kohlmann, A., Martinelli, G., Hofmann, W.-K. et al. (2013): The Interlaboratory Robustness Of Next-Generation Sequencing (IRON) Study Phase II: Deep-Sequencing Analyses Of Hematological Malignancies Performed In 8,867 Cases By An International Network Involving 27 Laboratories. In: *Blood* 122(21), S. 743.
- Kollek, R. und Lemke, T. (2008): *Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen präventiver Gentests*. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag.
- Kollek, R. (1996): Metaphern, Strukturbilder, Mythen. Zur symbolischen Bedeutung des menschlichen Genoms. In: Trallori, L. N. (Hrsg.), *Die Eroberung des Lebens. Technik und Gesellschaft an der Wende zum 21. Jahrhundert*. Wien, Verlag für Gesellschaftskritik, S. 137-153.
- Kollek, R. (1999): Was heißt schon gesund? Zur Transformation des Krankheitsbegriffes durch genetische Diagnostik. In: Braun, T. und Elstner, M. (Hrsg.), *Gene und Gesellschaft*. Heidelberg, DKFZ, S. 95-108.

- Kratz, E. J. (2003): Die vertragsrechtlichen Grundlagen der klinischen Forschung am Menschen nach dem AMG. In: Wiesing, U. (Hrsg.), Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, S. 62-76.
- Kriebel, J., Illig, T. und Grallert, H. (2012): Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) – Möglichkeiten und Grenzen. In: *BIOspektrum* 18(5), S. 508-510.
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B. et al. (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. In: *Nature* 409(6822), S. 860-921.
- Langanke, M. und Erdmann, P. (2011): Die MRT als wissenschaftliche Studienuntersuchung und das Problem der Mitteilung von Zufallsbefunden. In: Theißen, H. und Langanke, M. (Hrsg.), Tragfähige Rede von Gott. Festgabe für Heinrich Assel zum 50. Geburtstag am 9. Februar 2011. Hamburg, Verlag Dr. Kovac, S. 197-241.
- Langanke, M., Lieb, W., Erdmann, P. et al. (2012): Was ist individualisierte Medizin? – Zur terminologischen Justierung eines schillernden Begriffs. In: *ZfME* 58(4), S. 295-314.
- Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, S. E. et al. (2015): Don't edit the human germ line. In: *Nature* 519, S. 410-411.
- Lanzerath, D. (1998): Prädikative genetische Tests im Spannungsfeld von ärztlicher Indikation und informationeller Selbstbestimmung. In: Honnefelder, L. und Streffer, C. (Hrsg.), *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*. Berlin/New York, Walter de Gruyter, S. 193-203.
- Lanzerath, D. (2014): The Use of Genetic Knowledge: Ethical Problems. In: Lanzerath, D., Rietschel, M., Heinrichs, B. et al. (Hrsg.), *Incidental Findings. Scientific, Legal and Ethical Issues*. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, S. 93-108.
- Larson, C. (2013): Inside China's Genome Factory. Sequencing a complete human genome may soon cost less than an iPhone. Will BGI-Shenzhen decode yours? In: *MIT Technology Report* <https://www.technologyreview.com/s/511051/inside-chinas-genome-factory/>, S.
- Laufs, A., Katzenmeier, C. und Lipp, V. (2015): *Arztrecht. 7., völlig neu bearbeitete Auflage*. München, C. H. Beck Verlag.
- Leanza, M. (2010): Die Gegenwart zukünftiger Erkrankungen. Prävention und die Person. in: Paul, B. und Schmidt-Semisch, H. (Hrsg.), *Risiko Gesundheit. Über Risiken und Nebenwirkungen der Gesundheitsgesellschaft*, S. 241-262.
- Lemke, T. (2004): Gen. In: Bröckling, U., Krasmann, S. und Lemke, T. (Hrsg.), *Glossar der Gegenwart*. Frankfurt am Main, Suhrkamp, S. 89-96.

- Lemke, T. und Kollek, R. (2011): Hintergründe, Dynamiken und Folgen der prädiktiven Diagnostik. In: Viehöver, W. und Wehling, P. (Hrsg.), *Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen*. Bielefeld, transcript Verlag, S. 163-194.
- Lemke, T., Liebsch, K., Eißing, T. et al. (2013): Genetische Diskriminierung in Deutschland? Erfahrungen von Andersbehandlung und Benachteiligung aufgrund genetischer Krankheitsrisiken. In: *Soziale Welt* 64, S. 269-290.
- Lengauer, T. (2013): Stellenwert der Bioinformatik für die personalisierte Medizin. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 11(56), S. 1489–1494.
- Lengwiler, M. und Madarász, J. (2010): Präventionsgeschichte als Kulturgeschichte der Gesundheitspolitik. In: Lengwiler, M. und Madarász, J. (Hrsg.), *Das präventive Selbst. Eine Kulturgeschichte moderner Gesundheitspolitik*. Bielefeld, transcript Verlag, S. 11-28.
- Levy, S., Sutton, G., Ng, P. C. et al. (2007): The diploid genome sequence of an individual human. In: *Public Library of Science Biology* 5(10), S. e254.
- Liao, S. M. (2009): Is there a duty to share genetic information? In: *J Med Ethics* 35(5), S. 306-309.
- Lichter, P. (2012): Die Bedeutung der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms für Krebsforschung und Onkologie. In: Bartram, C. R. et al. (Hrsg.), *Der (un)durchsichtige Mensch. Wie weit reicht der Blick in die Person?* Heidelberg, Winter, S. 173-182.
- Linderman, M. D., Brandt, T., Edlmann, L. et al. (2014): Analytical validation of whole exome and whole genome sequencing for clinical applications. In: *BMC Med Genomics* 7, S. 20.
- Lippman, A. (1991): Prenatal Genetic Testing and Screening: Constructing Needs and Reinforcing Inequities. In: *American Journal of Law and Medicine* 17(1-2), S. 15-50.
- Lyon, G. J. (2012): There is nothing ‘incidental’ about unrelated findings. In: *Personalized Medicine* 9(2), S. 163-166.
- MacArthur, D. G., Manolio, T. A., Dimmock, D. P. et al. (2014): Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. In: *Nature* 508(7497), S. 469-476.
- Maclean, A. (2009): *Autonomy, Informed Consent and Medical Law*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Maio, G. (2002): *Ethik der Forschung am Menschen*. Stuttgart-Bad Cannstatt, Frommann-Holzboog.

- Manson, N. C. und O'Neill, O. (2007): Rethinking Informed Consent in Bioethics. Cambridge, University Press.
- McCourt, C. M., McArt, D. G., Mills, K. et al. (2013): Validation of next generation sequencing technologies in comparison to current diagnostic gold standards for BRAF, EGFR and KRAS mutational analysis. In: PLoS One 8(7), S. e69604.
- McGuire, A. L., Joffe, S., Koenig, B. A. et al. (2013): Point-counterpoint. Ethics and genomic incidental findings. In: Science 340(6136), S. 1047-1048.
- Mead, A. T. P. (1996): Genealogy, Acredness, and the Commodities Market. In: Cultural Survival Quarterly 20(2), S. 46-51.
- Meynert, A. M., Ansari, M., FitzPatrick, D. R. et al. (2014): Variant detection sensitivity and biases in whole genome and exome sequencing. In: BMC Bioinformatics 15(247).
- Miller, J. R., Koren, S. und Sutton, G. (2010): Assembly algorithms for next-generation sequencing data. In: Genomics 95(6), S. 315-327.
- Mittelstrass, J. (2001): Für und wider eine Wissenschaftsethik. In: Ders. (Hrsg.), Wissen und Grenzen. Philosophische Studien. Frankfurt am Main, Suhrkamp, S. 68-88.
- Molnár-Gábor, F., Gantner, G. und Lichter, P. (2014): Das Ende der Zufallsbefunde in der genetischen Diagnostik: Die Ganzgenomsequenzierung und die Erwartbarkeit zusätzlicher Befunde. In: ZfMER 5(2), S. 81-104.
- Molnár-Gábor, F. und Weiland, J. (2014): Die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms als medizinischer Eingriff – Bewertung und Konsequenzen. In: Zeitschrift für medizinische Ethik 60(2), S. 135-147.
- Moos, T. und Tanner, K. (Hrsg.) (2011): Genetisches Wissen. Formationen und Übersetzungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft. St. Ingbert, Röhrig Universitätsverlag.
- Morozova, O. und Marra, M. A. (2008): Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. In: Genomics 92(5), S. 255-264.
- MPG (2010): Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken.
- Müller-Wille, S. und Rheinberger, H.-J. (2009): Das Gen im Zeitalter der Postgenomik. Eine wissenschaftshistorische Bestandsaufnahme. Frankfurt am Main, Suhrkamp.

- National Human Genome Research Institute (2010): The Human Genome Project Completion: Frequently Asked Questions. <https://www.genome.gov/11006943>
- Nationaler Ethikrat (2005): Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen. Berlin.
- Neitzke, G. (2008): Aufgaben und Modelle klinischer Ethikberatung. In: Dörries, A., Neitzke, G., Simon, A. et al. (Hrsg.), Klinische Ethikberatung. Ein Praxisbuch. Stuttgart, Kohlhammer, S. 58-75.
- Nelkin, D. und Lindee, M. S. (1995): The DNA Mystique. The Gene as a Cultural Icon. New York, Freeman.
- Nennstiel-Ratzel, U., Genzel-Boroviczeny, O., Böhles, H. et al. (2011): Leitlinie zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Erstellung 1997, überarbeitet am 12/2011. In: AWMF online (Portal der wissenschaftlichen Medizin).
- O'Neill, O. (2002): Autonomy and Trust in Bioethics. Cambridge, University Press.
- Palandt, O., Bassenge, P., Brudermüller, G., (2011): Bürgerliches Gesetzbuch, 70., neubearbeitete Auflage.
- Paul, N. und Ganten, D. (2003): Zur Zukunft der Molekularen Medizin. In: Honnefelder, L., Mieth, D., Propping, P. et al. (Hrsg.), Das genetische Wissen und die Zukunft des Menschen. Berlin, de Gruyter Verlag, S. 103-114.
- PHG Foundation (2010): Public health in an era of genome-based and personalised medicine. Cambridge. <http://www.phgfoundation.org/reports/6617/>.
- PHG Foundation (2011): Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK. Cambridge. <http://www.phgfoundation.org/reports/10364/>.
- PHG Foundation (2012): Genomics in Medicine. Delivering genomics through clinical practice. Report of the Joint Committee on Medical Genetics. Cambridge. <http://www.phgfoundation.org/reports/12093/>.
- Plessner, H. (1976): Homo absconditus. In: Ders. Die Frage nach der *Conditio humana*, Aufsätze zur philosophischen Anthropologie. Frankfurt am Main, Suhrkamp, S. 138-150.
- Pollack, A. (2015): 23andMe Will Resume Giving Users Health Data. In: The New York Times 21. Oktober, S. B3.

- Prenzler, A. und von der Schulenburg, J. M. (2011): Institutionen der Vierten Hürde. In: Schöffski, O. und von der Schulenburg, J. M. (Hrsg.), Gesundheitsökonomische Evaluation. Berlin, Springer, S. 437-456.
- Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012): Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing. Washington D.C.
- Presidential Commission for the study of Bioethical Issues (2013): Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Washington, D. C.
- Propping, P., Aretz, S., Schumacher, J et al. (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg/München, Verlag Karl Alber.
- Pruthi, S., Gostout, B. S. und Lindor, N. M. (2010): Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. In: Mayo Clin Proc 85(12), S. 1111-1120.
- Puckelwartz, M. J. und McNally, E. M. (2014): Genetic profiling for risk reduction in human cardiovascular disease. In: Genes (Basel) 5(1), S. 214-234.
- QIAGEN (2016): QIAamp DNA Blood Mini Kit <https://www.qiagen.com/de/shop/sample-technologies/dna/dna-preparation/qiaamp-dna-blood-mini-kit#orderinginformation>
- Quante, M. (2010): Menschwürde und personale Autonomie. Demokratische Werte im Kontext der Lebenswissenschaften. Hamburg, Meiner.
- Rabbani, B., Tekin, M. und Mahdieh, N. (2014): The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. In: J Hum Genet 59(1), S. 5-15.
- Ramsey, P. (1970): The patient as person. Explorations in medical ethics. New Haven, Yale University Press.
- Rehbock, T. (2005): Personsein in Grenzsituationen. Paderborn, Mentis Verlag.
- Rehmann-Sutter, C. (2010): Genetics, a Practical Anthropology. In: Düwell, M., Rehmann-Sutter, C. und Mieth, D. (Hrsg.), Contingent Nature of Life. Bioethics and Limits of Human Existence. Berlin, Springer, S. 37-52.
- Ress, G. (2004): Supranationaler Menschenrechtsschutz. In: ZaöRV 64, S. 621-640.
- Rheinberger, H.-J. (2001): Experimentalsysteme und epistemische Dinge. Eine Geschichte der Proteinsynthese im Reagenzglas. Göttingen, Wallstein-Verlag.

- Rheinberger, H.-J. (2007): Wie werden aus Spuren Daten, und wie verhalten sich Daten zu Fakten? In: Gugerli, D., Hagner, M., Hampe, M. et al. (Hrsg.), Nach Feierabend. Zürich/Berlin, diaphanes, S. 117-125.
- Rodriguez, L. L., Brooks, L. D., Greenberg, J. H. et al. (2013): Research ethics. The complexities of genomic identifiability. In: Science 339(6117), S. 275-276.
- Rogers, E. M. (1983): Diffusion of Innovations. Third edition. New York, The Free Press.
- Ropers, H. H. (2010): Zur Zukunft der Genomforschung und prädiktiven genetischen Diagnostik. In: Schumpelick, V. und Vogel, B. (Hrsg.), Medizin nach Maß. Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit. Freiburg i. Br., Herder Verlag, S. 127-138.
- Ross, L., Rothstein, M. A. und Clayton, E. (2013): Mandatory extended searches in all genome sequencing: “incidental findings,” patient autonomy, and shared decision making. In: JAMA 310(4), S. 367-368.
- Rössler, D. (2011): Akzeptierte Abhängigkeit: Gesammelte Aufsätze zur Ethik. Tübingen, Mohr Siebeck.
- Rudnik-Schöneborn, S., Langanke, M., Erdmann, P. et al. (2014): Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. In: Ethik in der Medizin 26(2), S. 105-119.
- Samerski, S. (2009): Die Entscheidungsfalle. Über die „selbstbestimmte Entscheidung“ durch genetische Beratung. In: Hirschberg, I., Griebler, E., Littig, B. et al. (Hrsg.), Ethische Fragen genetischer Beratung. Klinische Erfahrung, Forschungsstudien und soziale Perspektiven. Frankfurt am Main, Peter Lang, S. 171-187.
- Samerski, S. (2010): Die Entscheidungsfalle – Wie die genetische Aufklärung die Gesellschaft entmündigt. Darmstadt, Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Samuel, J., Knoppers, B. M. und Avard, D. (2012): Paediatric biobanks: what makes them so unique? In: J Paediatr Child Health 48(2), S. E1-3.
- Sanger Centre (2000): The First Draft of the Book of Humankind has been Read. Press Release: 26 June 2000. <http://www.sanger.ac.uk/news/view/first-draft-book-humankind-has-been-read>
- Scheibler, F. und Pfaff, H. (Hrsg.) (2003): Shared-Decision-Making. Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess. Weinheim, Juventa.
- Scherzberg, A. (2004): Risikosteuerung durch Verwaltungsrecht. In: VVDStRl 63, S. 214-263.

- Schlötterer, C., Tobler, R., Kofler, R. et al. (2014): Sequencing pools of individuals – mining genome-wide polymorphism data without big funding. In: *Nature Reviews Genetics* 15(11), S. 749–763.
- Schmidtke, J. (2011): Gendiagnostikgesetz und Qualifikation zur Genetischen Beratung. In: *medizinische genetik* 23(1), S. 26-27.
- Schmidtke, J. und Rüping, U. (2013): Genetische Beratung: Nichtärztliche Personen können ein Gewinn sein. In: *Deutsches Ärzteblatt* 110(25), S. 1248-1250.
- Schmitz, C. und Quante, S. (2007): Zentrenbildung an Universitätskliniken: Modetrend oder Organisationsform der Zukunft? In: *clinicum* 02, S. 2-4.
- Schmücker, R. (2012): Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde? Münster.
- Schneider, G., Geiger, I. und Scheuring, J. (2008): Prozess- und Qualitätsmanagement: Grundlagen der Prozessgestaltung und Qualitätsverbesserung mit zahlreichen Beispielen, Repetitionsfragen und Antworten. Zürich, Compendio Bildungsmedien AG.
- Schöne-Seifert, B. (2005): Medizinethik. In: Nida-Rümelin, J. (Hrsg.), *Angewandte Ethik – Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung*. 2. Auflage. Stuttgart, Alfred Kröner Verlag, S. 690-804.
- Schrijver, I. und Galli, S. J. (2012): Between hype and hope: whole-genome sequencing in clinical medicine. In: *Personalized Medicine* 9(3), S. 243-246.
- Schröder-Kurth, T. M. (1992): Genetische Beratung. In: Eser, A., von Luttenroth, M. und Sporken, P. (Hrsg.), *Lexikon Medizin, Ethik, Recht: Darf die Medizin, was sie kann? Information und Orientierung*. Freiburg im Breisgau, S. 367-373.
- Schumpeter, J. (1939): *Business Cycles: A Theoretical, Historical, and Statistical Analysis of the Capitalist Process*. New York, McGraw-Hill.
- Schuol, S., Schickhardt, C., Wiemann, S. et al. (2015): So rare we need to hunt for them: reframing the ethical debate on incidental findings. In: *Genome Med* 7(1), S. 83.
- Schwarzkopf, G. (2013): Ethische Grundfragen der Genomsequenzierung. In: Eckrich, F. und Tanner, K. (Hrsg.), *Forschung und Verantwortung im Konflikt? Ethische, rechtliche und ökonomische Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms*. Halle, Nova Acta Leopoldina, NF 117, Nr. 396, S. 9-24.
- Scott, C. T., Caulfield, T., Borgelt, E. et al. (2012): Personal medicine—the new banking crisis. In: *Nat Biotechnol* 30(2), S. 141-147.

- Seckelmann, M. (2008): Institutionalisierte Sachverständige in Wissenschaft und Medizin? Zur rechtlichen Bewertung von Ethikkommissionen. In: *Wissenschaftsrecht* 41(2), S. 187-205.
- Sens, B., Fischer, B., Bastek, A. et al. (2007): Begriffe und Konzepte des Qualitätsmanagements. Übersetzung zur Definition der Qualitätsindikatoren der JCAHO (1990). 3. Auflage. In: *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 3(1), S. 1-75.
- Service, R. F. (2006): Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. In: *Science* 311(5767), S. 1544–1546.
- Shames, D. S., Minna, J. D. und Gazdar, A. F. (2007): DNA methylation in health, disease, and cancer. In: *Curr Mol Med* 7(1), S. 85-102.
- Shendure, J. und Ji, H. (2008): Next-generation DNA sequencing. In: *Nat Biotechnol* 26(10), S. 1135–1145.
- Shiroiwa, T., Motoo, Y. und Tsutani, K. (2010): Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. In: *Mol Diagn Ther* 14(6), S. 375-384.
- Siep, L. (1979): Anerkennung als Prinzip der praktischen Philosophie. Untersuchungen zu Hegels Jenaer Philosophie des Geistes. Freiburg, Alber.
- Silvestric, M. (2011): Voraussetzungen und Konsequenzen molekularer Diagnostik des Mammakarzinoms. Stuttgart, Ibidem-Verlag.
- Solomon, B. D., Hadley, D. W., Pineda-Alvarez, D. E. et al. (2012): Incidental medical information in whole-exome sequencing. In: *Pediatrics* 129(6), S. e1605-1611.
- Stamatoyannopoulos, J. A. (2012): What does our genome encode? In: *Genome Res* 22(9), S. 1602-1611.
- Streubel, B. (2012): Hochdurchsatzsequenzierung und weitere genomweite Untersuchungstechniken im Zusammenhang mit prädiktiven genetischen Analysen. Wien, Bundesministerium für Gesundheit.
- Studt, T. (2015): Innovations Drive Rapid NGS Growth. <http://www.rdmag.com/articles/2015/08/innovations-drive-rapid-ngs-growth>
- Sturma, D. (2009): Individualität und Menschenrechte. In: Heilinger, J.-C., King, C. G. und Wittwer, H. (Hrsg.), *Individualität und Selbstbestimmung*. Berlin, Akademie Verlag, S. 243-255.
- Sugarman, J. (2003): Informed consent, shared decision-making, and complementary and alternative medicine. In: *J Law Med Ethics* 31(2), S. 247-250.
- Tabor, H. K., Berkman, B. E., Hull, S. C. et al. (2011): Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethi-

- cal framework of human genetics research. In: *Am J Med Genet A* 155A(12), S. 2916-2924.
- Tanner, K. (2013): Genforschung als kulturverändernde Kraft. In: *Jahresbericht des Marsilius-Kollegs 2011/2012*. Heidelberg, S. 237-245.
- ten Bosch, J. R. und Grody, W. W. (2008): Keeping up with the next generation: massively parallel sequencing in clinical diagnostics. In: *J Mol Diagn* 10(6), S. 484-492.
- The 1000 Genomes Project Consortium (2012): An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. In: *Nature* 491(7422), S. 56-65.
- The University of Manchester (o. J.): Genetic Counselling MSc. <http://www.mhs.manchester.ac.uk/postgraduate/programmes/taughtmasters/geneticcounselling/>
- The White House – Office of the Press Secretary (2000): Press Release: 26 June 2000. Remarks Made by the President, Prime Minister Tony Blair of England (via satellite), Dr. Francis Collins, Director of the National Human Genome Research Institute, and Dr. Craig Venter, President and Chief Scientific Officer, Celera Genomics Corporation, on the Completion of the First Survey of the Entire Human Genome Project. <https://www.genome.gov/10001356>
- U.S. National Library of Medicine (2016): Genomic Research: What advances are being made in DNA sequencing? <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/sequencing>
- UK10K Project (2010): Ethical Governance Framework. Hinxton.
- Universität Heidelberg (1998): Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Heidelberg, http://www.uni-heidelberg.de/md/zentral/universitaet/sicherung_guter_wissenschaftlicher_praxis.pdf.
- van den Akker-van Marle, M. E., Gurwitz, D., Detmar, S. B. et al. (2006): Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. In: *Pharmacogenomics* 7(5), S. 783-792.
- van den Daele, W. (2007): Droht präventiver Zwang in Public Health Genetics? In: Schmidtke, J., Müller-Röber, B., van den Daele, W. et al. (Hrsg.), *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg, Forum W Wissenschaftlicher Verlag, S. 143-163.
- Varmus, H. (2010): Ten years on – the human genome and medicine. In: *N Engl J Med* 362(21), S. 2028-2029.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. et al. (2001): The sequence of the human genome. In: *Science* 291(5507), S. 1304-1351.

- von der Schulenburg, J. M. und Greiner, W. (2007): Gesundheitsökonomik, 2. Auflage. Tübingen, Mohr Siebeck.
- Vöneky, S. (2010): Recht, Moral und Ethik. Tübingen, Mohr Siebeck.
- Vossenkuhl, W. (2010): Gerechtigkeit, Paternalismus und Vertrauen. In: Fatah-Moghadam, B., Sellmaier, S. und Vossenkuhl, W. (Hrsg.), Grenzen des Paternalismus. Stuttgart, Kohlhammer, S. 163-179.
- Wedi, B., Pschyrembel, W., Arnold, U. et al. (Hrsg.) (2014): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Auflage. Berlin [u.a.], De Gruyter.
- Weilert, A. K. (Hrsg.) (2015): Gesundheitsverantwortung zwischen Markt und Staat. Interdisziplinäre Zugänge. Baden-Baden, Nomos Verl.-Ges.
- Weissbrodt, D. S., Ní Aoláin, F. D. und Rumsey, M. (Hrsg.) (2014): The development of international human rights law. Farnham, Ashgate.
- Weißmann, R. und Gilissen, C. (2014): NGS Datenanalyse und Qualitätskontrolle. In: medizinische Genetik 26(2), S. 239-245.
- Wellcome Trust Sanger Institute (2016): COSMIC v76. <http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>
- Wetterstrand, K. A. (2014): DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). www.genome.gov/sequencingcosts
- Wieland, W. (1975): Diagnose. Überlegungen zur Medizintheorie. Berlin, De Gruyter.
- Wiesemann, C., Dörries, A., Wolfslast, G. et al. (Hrsg.) (2003): Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille. Frankfurt am Main/New York, Campus Verlag.
- Wiestler, O. D. (2012): Gesamtgenomanalyse von Tumoren auf dem Weg in die klinische Routine. Online-Zeitung Mensch und Krebs. <http://www.krebszeitung.de/forschen-fuer-den-patienten>
- Winkler, E., Tanner, K., Ose, D. et al. (2013): Personalisierte Medizin und Informed consent: Klinische und ethische Erwägungen im Rahmen der Entwicklung einer best practice Leitlinie für die biobankbasierte Ganzgenomforschung in der Onkologie. In: Ethik in der Medizin 25(3), S. 195-203.
- Wolf, S. M., Annas, G. J. und Elias, S. (2013): Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. In: Science 340(6136), S. 1049-1050.
- Wolf, S. M., Lawrenz, F. P., Nelson, C. A. et al. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. In: J Law Med Ethics 36(2), S. 219-248, 211.

- Wollenschläger, F. (2013): Der Drittbezug prädiktiver Gendiagnostik im Spannungsfeld der Grundrechte auf Wissen, Nichtwissen und Geheimhaltung: Krankheitsveranlagungen im Familienverbund und das neue Gendiagnostikgesetz. In: *Archiv des öffentlichen Rechts* 138, S. 161-203.
- Zawati, M. H., Van Ness, Brian und Knoppers, B. M. (2011): Incidental findings in genomic research: a review of international norms. In: *GenEdit* 9(1), S. 1-8.

Verzeichnis: Verträge, Empfehlungen, Richtlinien, Gesetze

UNESCO

Allgemeine Erklärung der Menschenrechte vom 10. Dezember 1948
Resolution 217 A (III) der Generalversammlung v. 10.12.1948 (A/RES/217
A(III)).

Internationaler Pakt der Vereinten Nationen vom 16. Dezember 1966 über
bürgerliche und politische Rechte (A/RES/2200 A (XXI), amtliche Fassung
für Deutschland: BGBl. 1973 II S. 1553)

Internationaler Pakt der Vereinten Nationen vom 16. Dezember 1966 über
wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte (A/RES/2200 A (XXI), amtliche
Fassung für Deutschland: BGBl. 1973 II S. 1570)

Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte 2005 Universal
Declaration on Bioethics and Human Rights v. 19.10.2005, Records of the
UNESCO-General Conference, 33rd Session, Paris, 3.-21.10.2005, Bd. 1,
74 ff., 33 C/Resolution 36.

Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte
1997

Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights v. 11.11.
1997, Records of the General Conference, 29th Session, Paris, 21.10.-12.11.
1997, Bd. 1, 41 ff., 29 C/Resolution 16.

Internationale Erklärung über humangenetische Daten 2003

International Declaration on Human Genetic Data v. 16.10.2003, UNESCO-
General Conference, 32nd Session, Paris, 29.9.-17.10.2003, Bd. 1, 39 ff.,
32 C/Resolution 22.

Report of the International Bioethics Committee of UNESCO (IBC) on
Informed Consent, Paris, 2008, SHS/EST/CIB08-09/2008/1.

WHO

Review of ethical issues in medical genetics : report of consultants to WHO/
Wertz, D. C., Fletcher, J. C., Berg, K., 2003, WHO/HGN/ETH/00.4

Genetic Databases: Assessing the Benefits and the Impact on Human and
Patient Rights – a WHO Report 2003.

CIOMS International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies 2009
Verlag World Health Organization, Genf 2009.

CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving
Human Subjects 2002

Verlag World Health Organization, Genf 2002.

Europarat

Die Satzung des Europarates, SEV-Nr. 001, London, 5.V.1949.

Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten (EMRK),
in der Form des 14. Zusatzprotokolls ETS (European Treaty Series) No. 5;
BGBl. 2010 II 1198.

Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde
im Hinblick auf Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschen-
rechte und Biomedizin 1997

CETS (Council of Europe Treaty Series) No. 164.

Zusatzprotokoll über genetische Tests für Gesundheitszwecke 2008
CETS No. 203.

Zusatzprotokoll zur biomedizinischen Forschung 2005
CETS No. 195

Recommendation No. R (89) 4 on the Collection of Epidemiological Data
on Primary Health Care 1989

reprinted in 41 International Digest of Health Legislation 148 (1990)

Recommendation No. R (92) 3 on Genetic Testing and Screening for Health
Purposes 1992

Adopted by the Committee of Ministers on 10 February 1992 at the 470th
meeting of the Ministers' Deputies

Recommendation No. R. (94) 1 on Human Tissue Banks 1994

Adopted by the Committee of Ministers on 14 March 1994 at the 509th
meeting of the Ministers' Deputies

Recommendation No. R (97) 5 on the Protection of Medical Data
Adopted by the Committee of Ministers on 13 February 1997 at the 584th meeting of the Ministers' Deputies

Recommendation No. R (06) 4 on Research on Biological Materials of Human Origin 2006

Adopted by the Committee of Ministers on 15 March 2006 at the 958th meeting of the Ministers' Deputies

Convention for the Protection of Individuals with Regard to Automatic Processing of Personal Data, CETS No. 108, 1981.

Europäische Union

Europäische Grundrechtecharta 2000 (EGRCh)

Amtsblatt Nr. 2007/C 303/01 vom 14.12.2007

Richtlinie 95/46/EG zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (DSchRL)

Amtsblatt Nr. L 281/31 vom 23.11.1995

Richtlinie 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt

Amtsblatt Nr. L 106 vom 17.04.2001

Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, Amtsblatt Nr. L 121/34 vom 1.05.2001.

Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate

Amtsblatt Nr. L 262 vom 14.10.2003

Richtlinie 2004/23/EG zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen

Amtsblatt Nr. L 102/48 vom 07.04.2004

Richtlinie 2010/45/EU über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Transplantation bestimmte menschliche Organe

Amtsblatt Nr. L 207/14 vom 6.8.2010

Weltärztebund (WMA)

Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2008.

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

Declaration on Ethical Considerations Regarding Health Databases 2003

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/d1/>

WMA Declaration of Geneva 1948

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/>

OECD

Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases 2009

<http://www.oecd.org/dataoecd/41/47/44054609.pdf>

Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing 2007

<http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>

Human Genome Organization (HUGO)

Statement on the Principled Conduct of Genetics Research 1996

Statement on DNA Sampling: Control and Access 1998

Statement on Benefit Sharing 2000

Statement on Human Genomic Databases 2002

International Cancer Genome Consortium (ICGC)

Goals, Structures, Policies and Guidelines, E.1 Informed Consent, E.9 Data Management

Weitere Dokumente

Nürnberger Kodex 1947

BRD

Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 19. Juli 2011 (BGBl. I S. 1398) geändert worden ist

Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003 (BGBl. I S. 66), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. August 2009 (BGBl. I S. 2814) geändert worden ist

GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist

Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672)

Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 8. November 2011 (BGBl. I S. 2178) geändert worden ist

Patentgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1980 (BGBl. 1981 I S. 1), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2521) geändert worden ist

Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998 (BGBl. I S. 3322), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 1. November 2011 (BGBl. I S. 2130) geändert worden ist

Strafprozeßordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. April 1987 (BGBl. I S. 1074, 1319), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 23. Juni 2011 (BGBl. I S. 1266) geändert worden ist

Urheberrechtsgesetz vom 9. September 1965 (BGBl. I S. 1273), das zuletzt durch Artikel 83 des Gesetzes vom 17. Dezember 2008 (BGBl. I S. 2586) geändert worden ist

Zivilprozessordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 5. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3202 (2006 I S. 431) (2007 I S. 1781)), die durch Artikel 5 des Gesetzes vom 24. November 2011 (BGBl. I S. 2302) geändert worden ist

Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, Schlussbericht, BT-Drs. 14/9020

Landeskrankenhausgesetz Baden-Württemberg (LKHG) in der Fassung vom 29. November 2007 (GBl. 2008 S. 13), zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 17. Dezember 2015 (GBl. S. 1205)

Bundesärztekammer

Richtlinie zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen 1998

Deutsches Ärzteblatt Jg. 95, Heft 22, 29. Mai 1998, S. 1396

Richtlinie zur prädikativen genetischen Diagnostik, 2003

Deutsches Ärzteblatt Jg. 100, Heft 19, 9. Mai 2003, S. 1297

Inhalt

Vorbemerkung	9
Zusammenfassung: Prädiktive Aspekte der Gesamtgenomsequenzierung zu medizinischen Zwecken ...	13
I. Genomweite Analysen im klinischen Kontext	19
1. Medizinisch-technische Aspekte der Ganzgenom- sequenzierung unter besonderer Berücksichtigung der prädiktiven Potentiale	19
1.1 Anwendungsfälle in Heidelberg: Wo entsteht prädiktives Wissen?	20
1.2 Medizinisch-technische Aspekte	21
1.3 Überführung innovativer Technologien in die medizinische Versorgung	29
1.4 Prädiktive genetische Diagnostik	32
1.5 Prädiktive Potentiale genomweiter Analysen	36
2. Bedeutung genetischen Wissens: Kontexte und die Dimension der Zeit	39
3. Visionen, Befürchtungen und Kritik	45
3.1 Das Präventions-Paradigma und das Konzept der Personalisierten Medizin	45
3.2 Befürchtungen und Kritik	48
3.3 Potentiale und Risiken: Prädiktive Diagnostik aus ökonomischer Perspektive	51
4. Ethische, rechtliche und ökonomische Schlüsselfragen ..	54
4.1 Ethisch-rechtliche Schlüsselfragen	55
4.2 Ökonomische Schlüsselfragen	56

II. Prädiktive Potentiale und Risiken der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms	57
1. Problemidentifikation im Zusammenhang mit prädiktiven Befunden	57
1.1 Der Patient als Erkrankter und als Ratsuchender im Licht des prädiktiven Potentials genomweiter Analysen. Zum Problem des „gesunden Kranken“ ...	57
1.2 Zusatzbefunde und ihre Rückmeldung an den Patienten	59
1.2.1 Zufallsbefunde	59
1.2.2 Zusatzbefunde	62
1.2.3 Normative Konsequenzen für den Umgang mit Zusatzbefunden	65
1.3 Relevanz einer Neudefinition des Indikationsbegriffs	65
1.3.1 Die Genomsequenzierung als medizinischer „Informationseingriff“	65
1.3.2 Der neue Indikationsbegriff für die prädiktive genetische Diagnostik im Vergleich zum herkömmlichen Begriff	66
1.3.3 Von der Indikation zur Information	70
1.3.4 Auswirkungen auf die Vergütung bei einer Neudefinition der Begriffsinhalte	71
1.3.4.1 Der Begriff der Indikation	71
1.3.4.2 Der Begriff der Diagnose	71
1.3.5 Ökonomische Konsequenzen einer Neudefinition des Indikationsbegriffs: Prädiktive Diagnostik und mögliche Einflüsse auf die Inanspruchnahme von Leistungen	75
1.4 Aufklärungs-, Einwilligungs- und Beratungsprozess des Patienten	76
1.4.1 Umgang mit Zusatzbefunden <i>lege artis</i>	76
1.4.2 Aussagekraft prädiktiver Funde	80
1.4.2.1 Probabilität und Penetranz	80

1.4.2.2 Risikobewertungen aufgrund genetischer Befunde	81
1.4.2.3 Interpretationsstufen: Von genetischen Auffälligkeiten zu Risiko-Befunden im Rahmen genomweiter Analysen	82
1.4.2.4 Die Bedeutung prädiktiver Befunde für Dritte	85
1.4.3 Dimensionen „genetischer Verantwortung“	86
1.4.4 Conclusio: Risiko-Kommunikation und „genetische Verantwortung“ als Schlüsselprobleme der Arzt-Patienten-Interaktion bei genomweiten Analysen	87
1.5 Informierte Einwilligung und der Umgang mit Zusatzbefunden bei Nichteinwilligungsfähigen	89
1.6 Die Handlungskette und institutionelle Herausforderung im Prozess der Genomsequenzierung	93
2. WGS auf dem Weg in die Versorgung: Herausforderungen und Auswirkungen für das Gesundheitswesen und Marktgeschehen	98
2.1 Wettbewerbsfähigkeit im nationalen und internationalen Kontext	98
2.1.1 Märkte für genetische Analysen	98
2.1.2 Ökonomische Beurteilung der Marktbeeinflussung durch staatliche Forschungsförderung und Subventionen	98
2.2 Ökonomische Erwägungen und Voraussetzungen für die Implementierung und Erstattung von WGS in der Versorgung	102
2.2.1 Von der Innovation zum Standarddiagnostikum	102
2.2.1.1 Bewertung von neuen Technologien	106
2.2.1.2 Anforderung an die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im deutschen Gesundheitswesen	107
2.2.1.3 Bedeutende Entscheidungsorgane auf dem Weg von der Innovation zum Standarddiagnostikum	111

2.3 Diagnostische Kosten der Ganzgenomsequenzierung	113
2.3.1 Hintergrund zur Erhebung der Durchführungskosten	113
2.3.2 Methodische Vorgehensweise zur Erhebung der Kosten	114
2.3.2.1 Erläuterung der einzelnen Arbeitsschritte	115
2.3.2.2 Einfluss spezifischer Anwendungsfälle auf die Kostenhöhe	117
2.3.3 Ergebnisdarstellung innerhalb der einzelnen Prozessschritte	119
2.3.3.1 Abbildung eines praxisbezogenen Prozessablaufs	119
2.3.3.2 Darstellung der identifizierten notwendigen Ressourcen	120
2.3.3.3 Quantifizierung und monetäre Bewertung der Ressourcen	122
2.3.4 Bewertung der Ergebnisse sowie Darstellung der Limitationen der Kostenerhebung	130
2.3.5 Weitere ökonomische Auswirkungen von WGS	136
2.4 Abrechnungsmöglichkeiten von prädiktiv genetischer Diagnostik	140
2.4.1 Abrechnungspraxis von Diagnostika mit prädiktiven Potential (MRT, CT, Sonografie, Röntgen)	140
2.4.2 Abrechnung von prädiktiv genetischer Diagnostik	141
2.4.2.1 Status Quo	141
2.4.2.2 Vergütung über EBM, DRG und NUB ...	144
2.5 Qualitätsorientierte Kriterien als Basis einer guten Versorgungspraxis	148
2.6 Auswirkungen der Erstellung von Risikoprofilen auf die Versicherungsfähigkeit (Krankenversicherung und Lebensversicherung)	156
2.6.1 Auswirkungen von genetischen Informationen auf die gesetzliche und private Krankenversicherung	156

2.6.2 Auswirkungen von genetischen Informationen auf die Lebensversicherung	159
III. Eckpunkte auf dem Weg zu einer guten Versorgungspraxis	161
1. Der Patient als Person und das Erfordernis institutioneller Arrangements	161
1.1 Ausgangspunkt: Patient als Person und das Arzt- Patienten-Verhältnis	161
1.2 Miteinanderhandeln im Dienste des Patienten: Die Praxis der Genomsequenzierung als Ineinandergreifen verschiedener Akteure in verschiedenen Prozessen und das Erfordernis institutioneller Rahmungen	165
1.3 Finanzierungsmöglichkeiten von WGS in der Versorgung	168
2. Elemente einer guten klinischen Praxis	171
2.1 Zum Umgang mit Zusatzbefunden	171
2.1.1 Handlungsoptionen bei der Rückmeldung von Zusatzbefunden	172
2.1.1.1 Nicht-Rückmeldung	172
2.1.1.2 Vollständige Rückmeldung	173
2.1.1.3 Positivliste	174
2.1.1.4 Negativliste	180
2.1.1.5 Einschätzungsprärogative des Arztes	182
2.1.2 „Erfahrungsregister“	184
2.1.3 Rückmeldung von Zusatzbefunden gemäß Patientenwille und Einschätzungsprärogative der medizinischen Experten	186
2.2 Genomweite Analysen als medizinischer Eingriff	188
2.2.1 Mehrstufiges Indikationsmodell für den Umgang mit Zusatzbefunden	188
2.2.1.1 Ganzgenomsequenzierung: Mehrstufiges Modell der Indikation aufgrund der Erwartbarkeit nicht-intendierter Befunde	188

2.2.1.2	Vermischung beider Modelle durch prädiktive Zusatzbefunde und die Erweiterung des ärztlichen Behandlungsauftrags	189
2.2.2	Der Prozess der informierten Einwilligung bei genomweiten Analysen	190
2.2.2.1	Elemente der Patientenaufklärung	194
2.2.2.2	Das Modell der gestuften Einwilligung ..	199
2.2.2.3	Elemente der Patienteneinwilligung	201
2.2.2.4	„Family Consent“	202
2.2.3	Genetische Beratung über Zusatzbefunde mit prädiktiver Aussagekraft	204
2.2.3.1	Beratung durch den behandelnden Arzt	204
2.2.3.2	Zusätzliche Beratung durch andere Ärzte und nicht-ärztliche Berater	207
2.2.3.3	Internetbasierte Module	210
2.2.4	Informierte Einwilligung und der Umgang mit Zusatzbefunden bei Nichteinwilligungsfähigen ..	211
2.3	Konsequenzen in den beteiligten Einrichtungen	213
2.3.1	Zuschreibung von Organisationsverantwortung: Pflichten und Zuständigkeiten der beteiligten Einrichtungen	214
2.3.2	Gremien und Funktionen	215
2.3.2.1	Expertengremium für die Entwicklung und Handhabung eines Erfahrungsregisters und zur Rückmeldung von Befunden	215
2.3.2.2	Ombudsman	217
2.3.2.3	Rolle der Ethikkommissionen und der Ethikberatung	219
2.4	Zentralisierung der Hochdurchsatztechnologie: Gemeinsames Handeln in klinischen Zentren der Ganzgenomsequenzierung zur Sicherung der Versorgungsqualität	222
2.5	Fokussierung der Versorgung nach klinischen Settings	227

3. Handlungsempfehlungen zur Etablierung der Genomsequenzierung in der Versorgung	228
3.1 Mehrstufige Indikation und der Umgang mit Zusatzbefunden	228
3.2 Informierte Einwilligung	230
3.3 Befundmitteilung und genetische Beratung	231
3.4 Begrenzung von WGS auf bestimmte erkrankungsfokussierte Settings	232
3.5 Institutionelle Weichenstellungen	232
4. Ausblick und offene Fragen	234
 Literatur	 241
 Verzeichnis: Verträge, Empfehlungen, Richtlinien, Gesetze	 265