

Zukünftige Routine?

Ethik und Qualitätsmanagement genetischer Untersuchungen

M. Neumaier¹, H. Funke² für die Arbeitsgruppe Chipdiagnostik der DGKL

¹ Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. M. Neumaier)

² Stiftungsprofessur Molekulare Hämostaseologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

klinikarzt 2005; 34 (3): 66–70

Mithilfe der molekulargenetischen Diagnostik lassen sich einerseits wichtige Einblicke in die genetischen Komponenten verschiedenster Krankheiten gewinnen, und auch eine genetische Risikostratifizierung für einzelne Individuen rückt in den Bereich des Machbaren. Doch liegen Nutzen und Gefahren solcher genetischer Testprogramme nahe beieinander. Wird beispielsweise eine Prädisposition für eine Erkrankung festgestellt, könnte sich der klinische Ausbruch verzögern oder bestenfalls sogar verhindern lassen. Die Stigmatisierung bis hin zu einer möglichen Diskriminierung aufgrund eines Testergebnisses sind die mögliche „Kehrseite der Medaille“. Dies macht deutlich, wie stark die Ergebnisse einer genetischen Diagnostik die Persönlichkeitsrechte jedes Einzelnen beeinflussen. Jedoch ist – auch aufgrund des stetig wachsenden technischen Fortschritts (z.B. DNA-Mikroarray-Chips) – zu erwarten, dass die Bedeutung der multiparametrischen genetischen Diagnostik enorm zunehmen und die Verfahren immer stärker allgemein verfügbar werden. Daher ist die Förderung analytisch/technischer Fertigkeiten und diagnostisch/medizinischer Kenntnisse sowie die Sicherung ihrer Qualität zweifellos ein wichtiger, integraler Bestandteil ethischen Verhaltens oder Handelns in der genetischen Diagnostik.

Nicht erst seit James Watson und Francis Crick die Bedeutung der DNA als Träger der Erbsubstanz und der strukturellen Aufklärung der DNA-Doppelhelix identifizierten, haben Wissenschaft-

ler versucht, die Geheimnisse des Lebens zu entschlüsseln. Der bisher ehrgeizigste Ansatz hierzu war das Human Genome Projekt (HGP) – ein massiver internationaler Ansatz, der dazu diente, das humane Genom zu sequenzieren und zu kartieren. Mit der Veröffentlichung einer ersten Genomsequenz erzielten im Jahr 2001 zwei unabhängige Gruppen große Aufmerksamkeit (6, 14). Im Jahr 2004 wurde die Version 35 publiziert, die 99% des menschlichen Genoms mit einer Fehlerrate von weniger als 0,01% identifizierte (3).

Eine sinnvolle medizinische Nutzung dieser Kenntnisse besteht in dem Versuch, den Zusammenhang zwischen klinischen Erkrankungen



Quelle: Pharm-O-Kin® Screen

und genetischen Varianten systematisch zu erforschen. Neben bereits heute zahlreich existierenden Erkenntnissen zu monogen verursachten Erbkrankheiten hofft man nun vor allem darauf, auch wichtige Einblicke in die genetischen Komponenten bei komplex verursachten Erkrankungen, wie Karzinomen, Altersdemenz oder Atherosklerose zu erlangen. Dabei könnte – so die Hoffnung – ein besseres Verständnis der Struktur des menschlichen Genoms die Wissenschaft in die Lage versetzen, die genetische Prädisposition für Erkrankungen einzelner Individuen zu bestimmen. Darüber hinaus ist es denkbar, ganze Bevölkerungsgruppen durch genetisches Screening zum Zwecke einer verbesserten Prävention auf Risikoprädispositionen zu untersuchen.

Überwiegt der Nutzen oder die Gefahr?

Noch ist es sicher deutlich zu früh, die Auswirkungen genetischer Tests auf unser Gesundheitssystem oder gar unsere Gesellschaft explizit zu beurteilen. Doch schon jetzt wird deutlich, dass wie bei vielen anderen medizinischen Prozeduren auch bei genetischen Testprogrammen Nutzen und mögliche Gefahren eng beieinander liegen: Neben der analytischen und diagnostischen Spezi-

Mitglieder der Arbeitsgruppe Chipdiagnostik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) sind Prof. Dr. Paul Cullen (Münster), Prof. Dr. Harald Funke (Jena), Dr. Hanns-Georg Klein (Martinsried), Prof. Dr. Cornelius Knabbe (Stuttgart), PD Dr. Thomas Langmann (Regensburg), Prof. Dr. Michael Neumaier (Mannheim). Mitteilungen an die Arbeitsgruppe können Sie an folgende eMail-Adresse richten: michael.neumaier@ikc.ma.uni-heidelberg.de.

fität bzw. Sensitivität von Gentests sind insbesondere Fragestellungen, die sich auf das Angebot medizinischer Interventionsmöglichkeiten bei Individuen mit krankheitsassoziierten Genmutationen beziehen, von großer Bedeutung für das ärztliche Handeln.

Zudem berühren die Ergebnisse genetischer Untersuchungen stets die Persönlichkeitsrechte in ganz besonderem Maße, ein Umstand, der für die Gendiagnostik von erheblicher Bedeutung ist. Dementsprechend sind zahlreiche genetisch-diagnostische Verfahren – etwa im Bereich des fetalen und des Neugeborenen-Screenings, der Abstammungsanalytik, der Identifikation von Trägern von Erbkrankheiten sowie der möglichen genetischen Testung in Zusammenhang mit Interessen (z.B. von Versicherungsfirmen, Arbeitgebern oder Krankenkassen) – eng mit Fragen der Ethik und des Persönlichkeitsrechts verknüpft.

Besondere Bedeutung besitzen diese im Rahmen der persönlichen Entscheidungs- bzw. Teilnahmefreiheit (Recht auf Wissen und Recht auf Nicht-Wissen), wie sie genetische Screeningprogramme zur Erkennung von monogenen Erkrankungen fordern. Eine Sonderstellung nimmt in diesem Zusammenhang die Prädispositionsdiagnostik für Volkskrankheiten ein, die in der Regel durch zahlreiche gleichzeitig wirkende genetische Faktoren im Zusammenwirken miteinander und mit Parametern der Umwelt und der Lebensführung entstehen. So haben die heute zur Risikovorhersage genutzten Faktoren ihrerseits eine genetische Grundlage. Wichtig ist jedoch der Hinweis darauf, dass die von einzelnen genetischen Polymorphismen ausgehende Wirkung auf das individuelle Krankheitsgeschehen häufig überschätzt wird.

Die Untersuchung von Genexpressionsprofilen ist in ethischer Hinsicht deutlich weniger problematisch, da die mRNA-Expression als Vorläufer der Proteinbiosynthese funktionell näher an einem biochemischen Phänotyp liegt und damit dem Einfluss von (in der Regel korrigierbaren) externen Modulatoren unterliegt. Sie ist daher kein perma-

ntes, möglicherweise stigmatisierendes Label für den Träger.

■ Genetische Screeningprogramme

Pro ...

Protagonisten eines genetischen Screenings führen ganz wesentliche medizinische Argumente an. So ermögliche die rechtzeitige Erkennung einer Krankheitsprädisposition die vorbeugende Behandlung und könne damit den klinischen Ausbruch einer Erkrankung verhindern bzw. verzögern. Auch lasse sich die Therapietreue des Patienten verbessern und seine Lebensweise den Befunden gezielt anpassen, um den klinischen Ausbruch einer Krankheit vorzubeugen. Letztendlich steige hierdurch die Lebensqualität.

Schließlich könne im Rahmen der Selbstbestimmung ein Patient, welcher von einer unheilbaren Erkrankung mit hoher Dominanz und Penetranz erführe, den verbleibenden Rest seines Lebens entsprechend der Erkenntnis neu ordnen. Aber auch der umgekehrte Fall ist denkbar, nämlich dass ein Individuum es vorzieht, über eine zukünftige mit hoher Wahrscheinlichkeit unausweichliche Erkrankung nicht informiert zu werden. Demnach sind es vor allem die Schwere und der Grad der Unabwendbarkeit des zukünftigen Ereignisses, welche die Diskussion um eine Prädispositionsanalytik entscheidend prägen. Aber auch, wenn kurative oder effektive präventive Maßnahmen vorhanden sind, kann dies das Selbstbestimmungsrecht der Betroffenen nicht einschränken.

... und Contra

Zu den häufig genannten Argumenten gegen genetische Screeningprogramme gehören die Stigmatisierung, durch „minderwertige Gene“ möglicherweise Krankheiten geerbt zu haben, und die Furcht vor einer daraus resultierenden Diskriminierung. Andere Argumente zielen auf eine Änderung von Verhaltensweisen bei der Partnerwahl und der Reproduktion entsprechend den Erkenntnissen aus genetischen Untersuchungsprogrammen. Bei geeignet großer technischer Kapazität

von Screeningprogrammen sei in letzter Konsequenz auch eine signifikante Verschiebung des natürlich vererbten Genpools zu befürchten.

Schließlich ließe sich anführen, dass die Ausweitung der genetischen Untersuchungstechniken in Richtung auf eine massive multiparametrische Diagnostik (so genannter DNA-Chip) die Wahrscheinlichkeit eines Fehlergebnisses steigere: Auch bei einer analytischen Richtigkeit von 99% ist eines von 100 Ergebnissen falsch. Bei der großen Zahl der in Zukunft routinemäßig untersuchbaren genetischen Eigenschaften könne dies zu einer signifikanten Fehlbefundung führen. Daher gelten genetische Untersuchungsergebnisse als außergewöhnliche Befunde, die nicht auf einer Stufe mit anderen Ergebnissen medizinischer Untersuchungen stehen (so genannter „genetic exceptionalism“).

■ Gesetzliche und ethische Aspekte

Schon diese wenigen Argumente zeigen die Bandbreite, die sich über alle Einzelschritte einer genetischen Untersuchung von der Probennahme bis zur Befundinterpretation erstreckt und derer sich verschiedene offizielle und halb-offizielle Empfehlungen angenommen haben. Ein Schlüsseldokument ist die Deklaration von Helsinki (Dokument 17.C) der World Medical Association (WMA), die inzwischen mehrfach revidiert wurde. Sie behandelt unter anderem die Wahrung der Persönlichkeitsrechte von Patienten beim Umgang mit seinem biologischen Material.

Unterschiedliche Interessensgruppen wie regulierende Behörden, Wissenschaftler, Ärzte sowie Gruppen mit persönlichen (z.B. Patientenorganisationen) und kommerziellen (z.B. Gesundheitsindustrie) Anliegen haben ein Interesse an der Formulierung von Verhaltensstandards, die ihre jeweiligen Anliegen in besonderer Weise berücksichtigen. Hierdurch ist klar geworden, dass gerade die im Rahmen genetischer Diagnostik gewonnenen Daten hinsichtlich Veranlassung, Durchführung, Interpretation, Zugang, Nutzung und Sicherung reguliert

Ethische, soziale und gesetzliche Implikationen genetischer Untersuchungen

In Europa hat das Directorate-General der Europäischen Kommission 25 Empfehlungen zu den ethischen, sozialen und gesetzlichen Implikationen genetischer Untersuchungen gegeben (http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/recommendations_en.htm) und rät ausdrücklich, die Weltgesundheitsorganisation WHO, internationale Fachgesellschaften, eine internationale Konferenz zur Harmonisierung sowie die EU-Kommission in Entscheidungen einzubinden. Wesentlich an der europäischen Empfehlung ist, dass die EU-Kommission den genetischen Exzeptionalismus ablehnt. Demzufolge betrachtet sie die genetische Information als integralen Bestandteil des Gesamtspektrums und nicht als separaten Anteil der Gesundheitsinformation. Der knapp und klar gefasste Katalog umfasst folgende Punkte:

• genereller Rahmen

1. Notwendigkeit der Definition universeller Standards
2. Testung auf Keimbahnmutationen und somatische Mutationen
3. „genetic exceptionalism“
4. Information und Erziehung der Öffentlichkeit
5. öffentlicher Dialog

• Implementation genetischer Untersuchungen in die Gesundheitssysteme

6. medizinisch-genetisches Testen und sein Kontext
7. Qualitätssicherung
8. Bevölkerungsscreening
9. genetische Beratung
10. Datensicherheit: Vertraulichkeit, Privatsphäre und Autonomie
11. Schutz vor Diskriminierung
12. Genetik und ethnischer Hintergrund
13. Genetik und Geschlecht
14. soziale, kulturelle und ökonomische Konsequenzen
15. professionelle Entwicklung
16. Partnerschaften und Zusammenarbeit
17. Kontext der Regulierung und Kriterien für Testentwicklung und -nutzung
18. seltene Erkrankungen
19. Pharmakogenetik

• genetische Untersuchung als Instrument der Wissenschaft und Forschung

20. existierende und neue Biobanken
21. Sammlung humanen biologischen Materials, assoziierter Daten und ihr Gebrauch
22. grenzüberschreitender Probenaustausch
23. „informed consent“
24. Proben von Verstorbenen
25. Konsensusverfahren bei Kindern und verletzlichen Personen in genetischer Forschung.

Mehrere Empfehlungen befassen sich ausdrücklich mit der Qualitätssicherung in klinischen Laboratorien. So fordern sie zum Beispiel die Entwicklung von Qualitätsstandards bei der Verteilung von Material und Ressourcen sowie bei den technischen Fertigkeiten von Wissenschaftlern, Ärzten und technischem Personal (Empfehlung 4). Der Erhalt und die Verbesserung analytischer Qualität sind als ethische Handlungsmaßnahmen (Empfehlung 7) definiert. Ebenso müssen genetische Tests aussagekräftig sein, ihre Ergebnisse einen hohen prädiktiven Wert besitzen, und eine ärztliche Beratung im Anschluss an den Test muss gewährleistet sein (Empfehlungen 8, 9 und 19). Schließlich werden professionelle Entwicklung, Kooperation und Partnerschaft zwischen den verschiedenen Interessengruppen angeregt (Empfehlungen 15 und 16).

Genetische Untersuchungen im Bereich der medizinischen Versorgung sind demnach ein multidisziplinärer Ansatz mit engen Kooperationen zwischen Klinik und Labor. Die diagnostische Befundinterpretation sollte im Kontext mit dem Phänotyp, also zusammen mit klassischen biochemischen Laborbefunden und den klinischen Befunden der Patienten stattfinden. Hierbei muss sich die untersuchte Person unter ausdrücklicher Wahrung aller ihrer Persönlichkeitsrechte im Mittelpunkt befinden. Schließlich behandeln die EU-Richtlinien den Bereich der genetischen Forschung an klinischem Material bei der Herstellung und Pflege von „Biobanken“ (d.h. Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten) und der daraus gewonnenen Untersuchungsmaterialien. Kürzlich haben Studien gezeigt, dass eine substanzielle Zahl von klinischen Studien nur ungenügend durch institutionelle Reviewboards oder lokale Ethikkomitees überwacht werden (10).

werden müssen. Inzwischen gibt es eine Vielzahl nationaler und supranationaler Programme, Arbeitsgruppen und Initiativen, und die Suchbegriffkombination („recommendations genetic testing“) produziert mehr als 300 000 Treffer im Internet. Als Beispiel ist in dem Kasten ein großes europäisches Programm kurz erläutert.

Untersuchungen mit wirtschaftlichem Interesse

Kommerzielle Interessen haben bei der Entwicklung und Anwendung genetischer Untersuchungen in der Medizin einen hohen Stellenwert. Ein wichtiger Problembereich ist die Praxis der Patentierung genetischer Krankheitsinformationen, welche – wie Jon F. Merz und seine Kollegen vom Center for Bioethics in Philadelphia argumentieren – mit der Ausübung wichtiger diagnostischer Verfahren interferieren bzw. die Inangsetzung klinisch-diagnostischer Pfade behindern (8).

Legislative Initiativen haben in der Vergangenheit versucht, Mediziner und ihre Krankenhäuser oder Non-profit-Organisationen von Patentverletzungsklagen auszunehmen, wenn diese diagnostische Tests mithilfe patentierter Gensequenzen durchführen müssen. Die Biotech-Industrie äußert gegenüber solchen Vorstößen schwerste Bedenken und befürchtet den Verlust exklusiver Rechte am jeweiligen diagnostischen Marktsegment. Ihr Hauptargument ist hierbei, dass eine gesetzliche Regulierung innovationsfeindlich sei und so die Weiterentwicklung behindere (2, 9).

In diesem Zusammenhang ist sicher erwähnenswert, dass viele Patente mit Bedeutung für die genetische Diagnostik von Universitäten gehalten werden. Diese wiederum lizenzieren die Patentrechte häufig exklusiv an privatwirtschaftliche Unternehmen, obschon die Patentrechte sehr oft mithilfe öffentlicher Fördergelder erarbeitet wurden. Daher wird häufig gefragt, ob solche genetischen Informationen nicht a priori als „public domain“ gelten sollten.

Als weiteres Argument gegen eine Patentierung genetischer Infor-

mationen gilt, dass eine exklusive Lizenzierung sowohl den Wettbewerb als auch eine Entwicklung verbesserter und preiswerterer Tests behindert (vgl. Kasten). Exklusive Lizenzen könnten also zur Kostensteigerung und damit zu einer Limitierung des Zugangs zu genetischen Untersuchungen führen (9). So belegt eine aktuelle Studie, dass Patienten diagnostisch indizierte genetische Untersuchungen vorenthalten wurden, da die Laboratorien entweder Patentverletzungsverfahren fürchteten oder keinen Zugang zu wichtigen diagnostischen Tests hatten (3).

In der Diskussion um solche Genpatente ist schließlich die zunehmend brennende Frage ungeklärt, ob bei der steigenden Zahl von Patenten künftig durch die Patentierung bzw. Lizenzierung eine komplexere Gendiagnostik (DNA-Chip, DNA-Mikroarray) gesichert durchgeführt werden kann. Auf Mikroarrays lassen sich simultan Tausende von Genen gleichzeitig untersuchen (multiparametrische Analytik). Patentrestriktionen könnten verhindern, dass die Hersteller kommerzieller DNA-Chips potenziell wichtige genetische Informationen auf den Array aufbringen können oder deren Ergebnisse durch eine Auswertesoftware ausgeblendet werden müssen. Entsprechend wären diagnostische Befunde möglicherweise entweder unvollständig oder sogar irreführend.

Einfluss des technischen Fortschritts

Auch aufgrund des raschen technischen Fortschritts müssen ethische Aspekte der genetischen Diagnostik ständig neu betrachtet werden. So muss man zum Beispiel davon ausgehen, dass der Stellenwert der multiparametrischen genetischen Diagnostik stark zunehmen und das Verfahren allgemein verfügbar werden wird:

- Die hohe Sondendichte auf DNA-Chips erlaubt technisch die Erzeugung einer großen Zahl von genetischen Einzelinformationen.
- Aufgrund der niedrigen so genannten „diagnostischen Power“ einzelner genetischer Merkmale

(„single nucleotide polymorphisms“; SNPs) ist gerade bei den häufigen polygenen bzw. multifaktoriellen Erkrankungen (z.B. Herz/Kreislaufkrankungen, Tumoren, Diabetes, psychiatrische Erkrankungen) die gleichzeitige Untersuchung vieler genetischer Marker erforderlich, um diagnostisch aussagekräftige genetische Signaturen zu erhalten (4).

- DNA-Chips sind im Vergleich zu einer Einzeltestung bei weitem kosteneffizienter.

Aus der Sicht des Laboratoriums existiert neben Fragen der Bioinformatik und medizinischen Interpretation zusätzlich das Thema der Qualitätssicherung genetischer Untersuchungsergebnisse gerade im Bereich der DNA-Array-Analytik. Der Hochdurchsatz und die dabei quasi „industrielle Erstellung genetischer Informationen“ erfordern die Definition von Standards und internen und externen Kontrollmaßnahmen sowie die Bereitstellung externer unabhängiger Ringversuchsprogramme, wie sie für andere Bereiche der Labormedizin gesetzlich verankert oder zumindest üblich sind. Während solche Programme bei DNA-Chipanalysen noch fehlen, existieren sie für genetische Einzelanalysen bereits erfolgreich seit Jahren.

Externe Ringversuchsprogramme (EQA)

Die Verbreitung und Förderung analytisch/technischer Fertigkeiten und diagnostisch/medizinischer Kenntnisse sowie die Sicherung ihrer Qualität sind zweifellos wichtige integrale Bestandteile ethischen Verhaltens oder Handelns in der genetischen Diagnostik. EQA-Programme sind allgemein verwendete Werkzeuge in der klinischen Labor diagnostik und auf nationaler wie auf internationaler Ebene quasi gesetzlicher Standard.

So veranstaltet beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) seit 1997 regelmäßig Ringversuche mit dem Ziel der Verbesserung der molekularen und genetischen Diagnostik, der

Konflikt zwischen öffentlichem und kommerziellem Interesse – ein Beispiel

Ein US-amerikanisches Unternehmen, hatte sich über das Europäische Patentamt die Rechte an den Ergebnissen einer Kooperation mit der Universität von Salt Lake City sichern lassen – nämlich die Nutzung aller gegenwärtigen sowie zukünftigen experimentellen, diagnostischen und therapeutischen Optionen im Zusammenhang mit dem Brustkrebsgen BRCA-1. Die Firma hatte daraufhin die genetische BRCA-1-Testung ausschließlich selbst durchgeführt und keinerlei Lizenzen vergeben. Diese Politik rief bei einer wachsenden internationalen Opposition verschiedenster Fachgesellschaften den Vorwurf von unethischem Handeln und Machtmissbrauch sowie Befürchtungen um eine „Biopiraterie genetischen Materials“ in Zusammenhang mit einem „DNA-Proben-Tourismus“ hervor (7). Im Mai 2004 hat das Europäische Patentamt die Patente jedoch aus patentrechtlichen – freilich nicht aus ethischen Gründen – widerrufen (www.shf.ac.uk/bioethics-today/archives/files/Patentscomm.htm).

Schaffung eines professionellen Netzwerks und einer Datenbank für die teilnehmenden Laboratorien und Organisationen sowie der Vermittlung von Weiter- und Fortbildungen. Ausgehend von 43 Laboratorien im Jahr 1997 nehmen inzwischen 230 Laboratorien in Deutschland, der Europäischen Union, Australien, Taiwan und anderen Ländern zweimal pro Jahr teil. Das Spektrum wird ständig erweitert und umfasst derzeit Faktor V, Faktor II (Prothrombin 20210), Faktor XIII, MTHFR, Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), PAI 1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1), ApoE, ApoB100, alpha1-Antitrypsin (Proteinase-Inhibitor 1), ACE I/D, CETP („cholesterol ester transfer protein“), HFE, TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase), CYP2D6 (Cytochrom P450 2D6) und UGT-1A. Ebenso wurden Ringversuche zu technisch-methodologischen Aspekten wie Präanalytik, DNA-Sequenzierung sowie zum Mutationsscreening durchgeführt. Einige der Ergebnisse wurden auch außerhalb der Programme kommuniziert (1, 11, 12).

Aus dem Genotypisierungsprogramm können bisher eine Reihe von wesentlichen Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Präanalytische Faktoren (Materialqualität, Transportzeit und

-umstände, Inhibitoren etc.) sind für die Qualität molekulargenetischer Untersuchungsergebnisse kritisch.

- Molekulare Methoden zur Genotypisierung von SNPs erscheinen hinsichtlich der technischen Leistungsfähigkeit generell sehr robust.
- Einfache Methoden funktionieren mit der gleichen Zuverlässigkeit wie hochtechnische Verfahren. Es gibt keine Korrelation zwischen technischem Aufwand und Untersuchungsqualität.
- Im diagnostischen Labor sinkt die Richtigkeit von Versuchsergebnissen bei Probenkontaminationen (1:8 bis 1:16; w:w) deutlich ab. Erfolgreiches Erkennen des analytischen Problems und Troubleshooting korreliert mit dem technischen und interpretativen Wissen des Labors. Dies betont die Bedeutung der Prozeduren des Qualitätsmanagements bei Laboratorien, die DNA-Amplifikationsmethoden verwenden.
- Die meisten Fehler werden nicht durch fehlerhafte Primärdaten, sondern im Bereich der postanalytischen Validierung sowie der Interpretation gemacht.

Die methodischen Aspekte genetischer Testung werden derzeit von EQUAL untersucht. Dieses von der EU geförderte EQA-Projekt (www.ec-4.org/equal) basiert auf den Erfahrungen nationaler Ringversuche (1, 13). EQUAL thematisiert drei EQA-Programme (Genotypisierung, quantitative Genexpressionsanalyse und DNA-Sequenzierung) und organisiert die Fort- und Weiterbildung von molekulardiagnostisch tätigen Laboratorien auch in Zusammenarbeit mit supranationalen Fachgesellschaften wie der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC).

Zusammenfassend lässt sich eine beeindruckende Zahl von Aktivitäten konstatieren, die auf der Erkenntnis beruhen, dass die Sicherung der molekulargenetischen Analysenqualität ein wichtiger Bestandteil im Katalog der ethischen Tätigkeiten in der molekularen Diagnostik ist. Die positiven Aus-

wirkungen molekularer EQA-Programme zeigen, dass diese Diagnostik erfolgreich in der Krankenversorgung angekommen ist. Außerdem ist – dies belegen erste Erfahrungen – der Aufwand für weitere Verbesserungen der Qualität gerechtfertigt, wobei offizielle supranationale Programme zu konzentrierten Aktionen und Kooperationen auf technischer und medizinischer Ebene sowie im Bereich von Schulung und Weiterbildung ermutigen.

Future Routine? –

Ethics and Quality Management of Genetic Investigations

With the aid of molecular-genetic diagnostic procedures, major insights can be gained into the genetic aspects of a wide range of diseases, while a genetic risk stratification for individuals now also appears possible. However, the benefits and risks of such programs for genetic testing are closely related. If, for example, a predisposition for a particular disease is established, its clinical manifestation can be delayed or, in the best case, even prevented. The reverse side of this medal, however, is stigmatization (of the patient), including discrimination on the basis of a single test result. This makes it clear how strongly the results of a genetic diagnostic work-up can impact on the rights of a particular individual. However, in view of the technical advances constantly being made (e.g. DNA microarray, DNA chips) – it is also to be expected that the significance of multiparametric genetic diagnostic procedures will increase enormously, and will become ever more readily generally available. Against this background, the furtherment of analytical-technical skills and diagnostic/medical knowledge, and quality management, are, without a doubt, a major integral element of ethical behaviour or activity in the field of genetic diagnosis.

Key Words

genetic diagnosis – screening program – personal rights – patents – licenses – external round robin test

Literatur

1. Braun A, Deufel T, Geilenkeuser WJ et al. External quality assessment of molecular biology-based methods used in laboratories of clinical chemistry and human genetics. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 231–234
2. Chahine K. Industry opposes genomic legislation. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 419
3. Cho MK, Illangasekare S, Weaver MA et al. Effects of patents and licenses on the provision of clinical genetic testing services. *J Mol Diagn* 2003; 5: 3–8
4. Funke H, Cullen P, Gessner R et al. Multiparametric gene diagnostics in medicine: Development of consensus standards. *J Lab Med* 2003; 27: 131–136
5. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931–945
6. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860–921
7. Lecrubier A. Patents and public health. European institutions are challenging Myriad Genetics's patent monopoly on the *brca1* gene. *EMBO Rep* 2002; 3: 1120–1122
8. Merz JF, Kriss AG, Leonard DG et al. Diagnostic testing fails the test. *Nature* 2002; 415: 577–579
9. Merz JF, Leonard DG, Kriss AG et al. Industry opposes genomic legislation. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 657; author reply
10. Merz JF, Leonard DG, Miller ER. IRB review and consent in human tissue research. *Science* 1999; 283: 1647–1648
11. Neumaier M, Braun A, Gessner R et al. Experiences with external quality assessment (EQA) in molecular diagnostics in clinical laboratories in Germany. Working Group of the German Societies for Clinical Chemistry (DGKC) and Laboratory Medicine (DGLM). *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 161–163
12. Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Committee on Molecular Biology Techniques. *Clin Chem* 1998; 44: 12–26
13. Raggi CC, Pinzani P, Paradiso A et al. External quality assurance program for PCR amplification of genomic DNA: an Italian experience. *Clin Chem* 2003; 49: 782–791
14. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304–1351

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. M. Neumaier
Institut für Klinische Chemie
Universitätsklinikum Mannheim gGmbH
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim