

## **Perspektiven der Gendiagnostik Österreichische Rechtslage und künftige Herausforderungen**

1. Auch in unserem Staat sind Gendiagnostik aber auch Gentherapie bereits auf hohem wissenschaftlichen Standard etabliert bzw. in rasanter Weiterentwicklung begriffen.

Als Beleg für diesen hohen Standard darf ich eine Pressemeldung vom 3. Oktober dieses Jahres mit dem Titel „Quantensprung in der Genanalyse“ zitieren:

„Anlässlich der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik in Philadelphia - der weltweit renommiertesten Tagung in diesem Feld - präsentiert Univ.-Prof. Dr. Teresa Wagner, Leiterin der Forschungsgruppe für erblichen Brust- und Eierstockkrebs an der Abteilung für Spezielle Gynäkologie, AKH Wien, am 3. Oktober 2000 die Ergebnisse ihrer topaktuellen Studie zur DNA-Analyse: Im Rahmen einer internationalen Untersuchung des Breast Cancer Information Core (BIC) wurde am Beispiel des Brustkrebsgens BRCA 1 die Eignung der Methode DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography) für die Auffindung von Genmutationen überprüft.

Mit DHPLC ist es Prof. Wagner gelungen, alle gesuchten Mutationen aufzuspüren

Die Ergebnisse wurden mit der Methode des direkten Sequenzierens verglichen, die etwa das milliardenschwere Unternehmen Celera (Präsident: J. Craig Venter) verwendet. Celera befindet sich in einem Wettlauf mit dem Human Genome Project um die Entschlüsselung des menschlichen Gencodes. Das Ergebnis: Mit DHPLC wurden ebenso wie beim Sequenzieren alle DNA-Mutationen der zu untersuchenden 65 Personen aufgespürt, allerdings arbeitet DHPLC über 100 mal schneller und verursacht nur ca. 1/7 der Anschaffungskosten (und 1/4 der Durchführungskosten) des direkten Sequenzierens. Für die Genforschung bedeutet das einen Quantensprung, denn von nun an werden nicht mehr

ausschließlich die weltweit größten Labors und Kliniken ihren Patient/inn/en eine sichere Methode der DNA-Analyse anbieten können.“

Mit Hilfe dreier weiterer österreichischer Forscher (einer davon nunmehr als Vizedirektor am Stanford Genome Technology Center in Kalifornien tätig) und der US-Firma TRANSGENOMIC, die das für dieses Verfahren notwendige Gerät herstellt, wurde dieses Verfahren auch in den USA patentiert. Seit 18. Juli 2000 notiert dieses Unternehmen auch an der neuen Technologiebörse NASDAQ in den USA.

Diese Geräte und Methoden werden derzeit bereits in Deutschland und Österreich erfolgreich eingesetzt.

Dieses Beispiel unterstreicht - in Verbindung mit den nunmehr vorliegenden Ergebnissen des Human Genome Projekts - den rasanten Fortschritt auf dem Gebiet der molekulargenetischen Untersuchungsmethoden. Ein von Österreich am 30. Oktober 1998 im Rahmen seines EU-Vorsitzes veranstaltetes Symposium „Genetic Testing in Europe“: Harmonisation of Standards and Regulations“, auf das ich später noch zurückkommen werde, hält in seinem Ausblick u.a. fest, dass bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts, auf Grund des neuen Verständnisses von genetisch bedingten und Umwelteinflüssen öffentliche und private Gesundheitsdienste ebenfalls einen Quantensprung erleben könnten. Internationale Regelungen zur Etablierung und Harmonisierung diesbezüglicher Standards, Normen und Regelungen - sowohl auf europäischer Ebene als auch weltweit - werden daher für notwendig erachtet.

## 2. Wie hat der österreichische Gesetzgeber bisher auf diese neuen Anforderungen reagiert?:

Auf Grund der bereits im Jahr 1994 - auch im Rahmen der österreichischen Enquetekommission zur Gentechnik - beginnenden gesellschaftlichen Diskussion beschloß der Gesetzgeber, dass, abgesehen von der schon auf Grund des EWR notwendigen Umsetzung der beiden zur Gentechnik maßgeblichen EU-Richtlinien 90/219/EWG und 90/220/EWG im österreichischen Gentechnikgesetz, dieses Gesetz auch bereits den erforderlichen Rahmen für Regelungen auf dem Gebiet der Genanalyse und Genterapie am Menschen zu schaffen hat.

Das am 1. Jänner 1995 in Kraft getretene österreichische Gentechnikgesetz (GTG)

regelt daher neben Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen in geschlossenen Systemen, Freisetzen von GVO und Inverkehrbringen von Erzeugnissen auch Genanalysen und Getherapie am Menschen.

Unter Genanalysen werden gemäß § 4 Z 23 GTG molekulargenetische Untersuchungen an Chromosomen, Genen und DNS-Abschnitten eines Menschen verstanden, die zur Feststellung von Mutationen dienen. Das Gesetz unterscheidet zwischen Genanalysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung, die nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Zustimmung des Probenspenders oder an anonymisierten Proben zu Studienzwecken durchgeführt werden dürfen, und Genanalysen am Menschen zu medizinischen Zwecken. Letzere umfassen sowohl Genanalysen zur Feststellung einer Prädisposition/Veranlagung für eine (Erb)Krankheit oder zur Feststellung eines Überträgerstatus - diese prädiktiven Genanalysen dürfen nur durch einen in Humangenetik ausgebildeten Arzt oder durch einen für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Facharzt veranlaßt werden - als auch Genanalysen zur Diagnose einer manifesten Erkrankung oder zur Vorbereitung/Überwachung einer Therapie - diese dürfen von jedem behandelnden oder diagnosestellenden Arzt veranlaßt werden.

Die Durchführung von prädiktiven Genanalysen ist an eine gesonderte Zulassung der betreffenden Einrichtung geknüpft. Diese Zulassung ist vom Leiter der Einrichtung beim Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, Abteilung IX/9 zu beantragen und von diesem nach Anhörung des zuständigen wissenschaftlichen Ausschusses für Genanalyse und Getherapie der Gentechnikkommission zu erteilen, wenn alle Voraussetzungen erfüllt sind. Zu den erforderlichen Voraussetzungen zählten neben genauen Angaben zu den durchgeführten Genanalysen (analysiertes Gen/Mutation, Nachweismethoden, pränatal-postnatal, etc.), einer Beschreibung der baulichen und gerätemäßigen Ausstattung und Angaben zu Qualitätssicherungsmaßnahmen und zum Datenschutz auch eine ausreichende Ausbildung, Qualifikation und Erfahrung des verantwortlichen Laborleiters auf dem Gebiet der molekulargenetischen Untersuchungen am Menschen. Die notwendigen Anforderungen an den verantwortlichen Laborleiter sind in einem von dem zuständigen wissenschaftlichen Ausschuss erarbeiteten und im Jänner 1998 von der Gentechnikkommission

beschlossenen Kriterienkatalog festgehalten, der als erstes Kapitel des österreichischen Gentechnikbuches in den „Mitteilungen der österreichischen Sanitätsverwaltung“ kundgemacht wurde.

Diese Richtlinie führt die im österreichischen Gentechnikgesetz festgelegten Anforderungen an die Veranlassung und Durchführung einer prädiktiven Genanalyse sowie an die diese Analysen durchführende Einrichtung näher aus. Wesentlich sind dabei die Anforderungen an die vorgeschriebene Beratung und Aufklärung, an den die Genanalyse veranlassenden Arzt, an die Durchführung durch die betreffende Laboreinrichtung und an die Qualifikation des hierfür verantwortlichen Laborleiters. Entsprechende Maßnahmen zur Qualitätssicherung und last but not least ein Hinweis auf die bereits vom Gesetz vorgegebenen Anforderungen des Schutzes der persönlichen Daten der zu untersuchenden Personen sind ebenfalls in dieser Richtlinie vorgesehen.

Das Gentechnikgesetz sieht für prädikative Genanalysen neben der erforderlichen Zustimmung auch eine genaue Aufklärung der betroffenen Person (bei Prenatalanalysen der Schwangeren) über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der Genanalyse vor. Ebenso hat vor und nach der Genanalyse eine ausführliche medizinische Beratung sowie eine Beratung über die sozialen und psychischen Konsequenzen zu erfolgen. Konkrete Hinweise auf entsprechende Beratungsmöglichkeiten durch Psychotherapeuten oder Sozialarbeiter sind anzubieten.

Im Hinblick auf die Bedeutung und Komplexität dieser Beratung soll dem ersten Kapitel des österreichischen Gentechnikbuches daher demnächst ein weiteres Kapitel folgen, das noch nähere Anforderungen an die erforderliche medizinische, humangenetische und psychosoziale Beratung festlegen soll.

Eine im Zusammenhang mit dem Datenschutz besonders wichtige Bestimmung des Gentechnikgesetzes - nämlich dessen § 67 - sei hier wörtlich zitiert:

**„§ 67. Arbeitgebern und Versicherern einschließlich deren Beauftragten und Mitarbeitern ist es verboten, Ergebnisse von Genanalysen von ihren Arbeitnehmern, Arbeitssuchenden oder Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten.“**

Eine ähnliche Bestimmung findet sich nur in wenigen europäischen Regelungen bzw. auch nur in wenigen Regelungen einiger US-Staaten. Ein Postulat des von mir bereits erwähnten österreichischen Symposiums „Genetic Testing in Europe“ war daher die Forderung, auch hier zu einer harmonisierten Regelung zu gelangen, wobei der Begriff „Genanalysen“ nicht nur als die rein molekulargenetische Untersuchung der DNA, sondern auch molekularbiologische Methoden der Untersuchung von Genprodukten (dh. relevanter Proteine) aber auch der Chromosomen sowie die Ergebnisse der in diesem Zusammenhang erhobenen Familienanamnese umfassen sollte.

Da dem **Datenschutz** aber grundsätzlich im Zusammenhang mit der Weiterentwicklung der Gendiagnostik eine immer stärker zunehmende Bedeutung zukommt, möchte ich auch die diesbezügliche Bestimmung des österreichischen Gentechnikgesetzes zitieren:

**„§ 71. (1) Wer Genanalysen durchführt oder veranlaßt, hat die dabei gewonnenen Daten im Sinne dieses Bundesgesetzes geheimzuhalten und dabei die folgenden Bestimmungen zu beachten:**

- 1. Der untersuchten Person ist über deren Verlangen Einsicht in alle sie betreffenden Daten zu gewähren.**
- 2. Der untersuchten Person sind unerwartete Ergebnisse mitzuteilen, die von unmittelbarer klinischer Bedeutung sind oder nach denen sie ausdrücklich gefragt hat. Diese Mitteilung ist insbesondere dann, wenn die untersuchte Person nicht danach gefragt hat, so zu gestalten, daß sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt; in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben.**
- 3. Daten in nicht anonymisierter Form dürfen für einen anderen als den Zweck, für den sie ursprünglich erhoben worden sind, nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Zustimmung der untersuchten Person verwendet werden.**
- 4. Daten dürfen nur weitergegeben werden**

- a) an Personen, die in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befaßt sind,
- b) an die untersuchte Person,
- c) an die in § 65 Abs. 3 und 4 genannten Personen, (bei pränatalen Analysen die Schwangere, bei unmündigen oder entmündigten Personen der Erziehungsberechtigte oder der Sachwalter)
- d) an den Arzt, der die Genanalyse veranlaßt hat, und an den behandelnden oder diagnosestellenden Arzt,
- e) an andere Personen nur, soweit die untersuchte Person hierzu ausdrücklich und schriftlich zugestimmt hat, wobei ein schriftlicher Widerruf dieser Zustimmung möglich ist.

5. Daten müssen vor dem Zugriff Unbefugter in geeigneter Weise geschützt werden.

6. Daten, die nicht anonymisiert worden sind, dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, und nur bei dem Arzt, der die Genanalyse veranlaßt hat, automationsunterstützt verarbeitet werden; sie sind von anderen Datenarten gesondert zu speichern und dürfen nur von den nach diesem Bundesgesetz berechtigten Personen und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.

7. Die Verpflichtungen gemäß Z 3 bis 6 gelten auch für Personen, die bei der Durchführung von Genanalysen oder bei der Aufbewahrung oder Verwaltung der dabei erhobenen Daten mitwirken.

(2) Soweit in diesem Bundesgesetz nicht anderes bestimmt ist, bleiben das Datenschutzgesetz, BGBl. Nr. 565/1978, sowie Vorschriften, die besondere Verschwiegenheits- oder Meldepflichten beinhalten, unberührt.“

Das vom wissenschaftlichen Ausschuß für Genanalyse und Gentherapie zusammen mit der Behörde entwickelte **Antragsformular für entsprechende Zulassungsanträge** sieht daher u. auch einen genauen Fragenkatalog vor, wie die Einrichtung dieser Anforderung gerecht wird.

3. Wie hat die österreichische zuständige Behörde (nunmehr das für Gesundheitswesen zuständige Bundesministerium für soziale Sicherheit und

Generationen) bisher die entsprechenden Bestimmungen des Gentechnikgesetzes vollzogen?

Seit Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes wurden 59 Anträge von Einrichtungen, die prädiktive Genanalysen durchführen, um Zulassung eingebracht.

Davon wurden bisher 25 Anträge mit einem positiven Zulassungsbescheid erledigt, drei Bescheide stehen kurz vor ihrer Erlassung. 19 Anträge wurden zurückgezogen, da es sich hierbei nicht um Einrichtungen für prädiktive Genanalysen handelte. 12 Verfahren sind noch offen.

Für die Zulassung maßgeblich sind dabei die Gutachten des zuständigen wissenschaftlichen Ausschusses der Gentechnikkommission, dh. des Wissenschaftlichen Ausschuss für Genanalyse und Gentherapie am Menschen, der interdisziplinär mit Experten aus den Fachgebieten Molekularbiologie, Molekulare Genanalytik, Medizin (Experte auf dem Gebiet der molekularen Pathologie), wissenschaftlichen Philosophie, Theologie, Humangenetik, Soziologie, Sozialarbeit und Datenschutzrecht besetzt ist.

Dieser Ausschuss hat sich neben der Beurteilung der personellen und apparativen Ausstattung der Untersuchungseinrichtungen auch dafür entschieden, Einrichtungen nicht für alle möglichen Genanalysen in einer Gesamtbewilligung zuzulassen, sondern diese Zulassungen auf bestimmte medizinische Fragestellungen bzw. auf die Untersuchung von Prädispositionen für bestimmte Krankheitsbilder oder Gruppen solcher Krankheitsbilder zu beschränken.

4. Eine Übersicht über die bisher erteilten Zulassungen spiegelt die große Bandbreite der derzeit für Gendiagnostik in Österreich in Betracht kommenden Erkrankungen oder Dispositionen für eine solche Erkrankung wider.

Solche Untersuchungsbereiche sind unter anderem:

Sicherstellung klinischer Diagnosen sowie präsymptomatische Diagnostik von Cystischer Fibrose, Duchenne Becker Muskeldystrophie, tuberöser Sklerose, Adrenoleukodystrophie, Familiärem Defektem Apo B-100, Familiärer Hypercholesterinämie, Familiärer Hyperchylomikronämie, Typ III Hyperlipidämie, Thrombose (Faktor V), Familiärem Brustkrebs (BRCA-1), Familiärem nicht-

polypösem Kolonkarzinom, Chorea Huntington, Fragilem X-Syndrom, Spinocerebellären Ataxien Typ 1 und Typ 3 (Machado Joseph-Erkrankung), Charcot-Marie-Tooth, Prader-Willi-Syndrom/Angelman-Syndrom, Di George-Syndrom (CATCH-22), Williams-Beuren-Syndrom, Chronisch Myeloischer Leukämie, Achondroplasie, Craniosynostosen, sowie anderen Mikrodeletionen und cytogenetisch unklaren Chromosomenaberrationen.

Durchführung von Genanalysen zu prädiktiven Zwecken oder zur Feststellung eines Überträgerstatus bei Galaktosämie, Homoglobinopathien, beim Li Fraumeni-Syndrom (p53), familiär hereditären Tumorerkrankungen der endokrinen Drüsen und der Schilddrüse (RET Onkogen) sowie einer Reihe weiterer Tumorerkrankungen, weiters für bestimmte Stoffwechselerkrankungen, bullöse Dermatosen und familiäre Formen der Osteoporose.

#### 5. Bestehende europäische und internationale Normen (Biomedizinkonvention, UNESCO-Deklaration)

Das 1997 vom Europarat verabschiedete Europäische Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin hat zum Ziel

- Schutz der Würde und der Identität jeder Form menschlichen Lebens
- Gewährleistung der Unversehrtheit sowie der sonstigen Grundrechte und Grundfreiheiten jeder Person ohne Diskriminierung in Bezug auf die Anwendung von Biologie und Medizin

Kapitel IV befaßt sich vor allem mit dem Schutz vor Diskriminierung jeder Person wegen ihres genetischen Erbes.

Artikel 12 und 13 nehmen im besonderen Bezug auf prädiktive genetische Untersuchungen sowie auf Eingriffe in das menschliche Genom (Verbot des gezielten Eingriffs in die menschliche Keimbahn).

Allgemein wird auch das Prinzip des „informed consent“ und der Schutz einwilligungsunfähiger Personen gewährleistet.

Der menschliche Körper und Teile davon dürfen nicht zur Erzielung eines finanziellen Gewinns verwendet werden.

Die Konvention samt ihren Zusatzprotokollen (Verbot des reproduktiven Klonens, ein zweites Protokoll betreffend Organtransplantation steht vor seiner Fertigstellung) stellen nur einen Mindeststandard dar, den die Vertragsparteien jedenfalls einhalten müssen.

Strengere Regelungen eines Mitgliedstaates sind in jedem Fall möglich.

Ähnliches gilt für die 1999 von der Generalkonferenz der UNESCO verabschiedete Universelle Deklaration über das menschliche Genom und die Menschenrechte, das allerdings rechtlich nicht bindend ist, sondern nur eine Empfehlung der UNESCO darstellt.

Sie stellt letztlich einen kleinsten gemeinsamen Nenner der internationalen Staatengemeinschaft dar und liegt daher in ihren ethischen Anforderungen zum Teil auch unter dem Stand der Europäischen Biomedizinkonvention.

Sie ist aber doch ein anerkannter Versuch, den Vorrang der Menschenwürde vor der entsprechenden wissenschaftlichen Forschung auf weltweiter Ebene zu verankern.

## 6. Künftige Herausforderungen an die weitere Entwicklung, insbesondere auch aus ethischer Sicht

Auf Grund der Ergebnisse des schon erwähnten Symposiums „Genetic Testing in Europe“ aber auch an Hand der umfangreichen Beratungen und Diskussionen in einem von der OECD gemeinsam mit Großbritannien und Österreich im Februar 2000 in Wien durchgeführten Workshops „Genetic Testing: Policy Issues for the New Millennium“ sind folgende weitere wichtige Anforderungen zu erkennen:

- Qualitätssicherung zur Sicherstellung valider aussagekräftiger Tests  
entsprechende Anforderungen sollten nicht nur national sondern europaweit, aber auch weltweit harmonisiert werden
- gleicher Zugang für alle in Betracht kommenden Personen zu qualitativ hochwertigen Tests

- wann und für welche Krankheitsprädispositionen soll untersucht werden?  
die Frage von Reihenuntersuchungen (screening) ist sehr kritisch zu prüfen
- Problem der late-onset-diseases (insbesondere am Beispiel des BRCA 1 Gens in Hinblick auf Brustkrebs)
- Erfordernis einer ausführlichen medizinischen, humangenetischen und psychosozialen Beratung im Interesse eines informed consent und der Schaffung akzeptabler Optionen für den Untersuchten im Falle positiver Tests, insbesondere auch im Hinblick auf derzeit nicht therapierbare Erkrankungen
- Schaffung entsprechender Expertise auf dem Gebiet der genetischen Beratung, insbesondere bei weiterer Ausweitung der Gendiagnostik
- keine Genanalysen im Sinne einer eugenischen Selektion
- Gewährleistung des „informed consent“, Recht auf Wissen, zum Teil auch auf Nichtwissen
- Gewährleistung eines ausreichenden Schutzes der persönlichen Daten
- Fragen der Versicherung und der Arbeitsverträge
- Problem der direkt erhältlichen Test-Kits (over the counter-test kits)
- Probleme im Zusammenhang mit der neuen Chiptechnologie
- weiteres Vorgehen bei Präimplantationsdiagnostik im Hinblick auf die In-vitro-Fertilisation
- Fragen der Patentierung