

# Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 1: Einleitung**..... 1
- Kapitel 2: Einführung in die thematischen Grundlagen**..... 5
  - A. Definition des Begriffs „Gendiagnostik“ ..... 5
  - B. Die Entstehungsgeschichte der Gendiagnostik ..... 6
  - C. Medizinisch-naturwissenschaftliche und technologische Grundlagen... 8
    - I. Humangenetische Hintergründe..... 8
      - 1. Aufbau und Funktionsweise des menschlichen Erbguts..... 8
      - 2. Grundzüge der humangenetischen Vererbungslehre..... 10
      - 3. Das Zusammenspiel von Genotyp und Phänotyp ..... 12
    - II. Das Verhältnis von Genmutationen zu genetisch (mit-) bedingten Krankheiten und gesundheitlichen Eigenschaften ..... 13
      - 1. Genommutationen und Chromosomenanomalien..... 14
      - 2. Monogene Störungen ..... 14
      - 3. Multifaktorielle und polygene Störungen ..... 15
    - III. Klassifizierung von Gentests ..... 15
      - 1. Unterscheidung nach der Untersuchungsebene ..... 15
        - a) Chromosomenanalyse ..... 15
        - b) Genproduktanalyse ..... 16
        - c) DNA-Analyse ..... 16
        - d) Phänotyp-Analyse ..... 18
      - 2. Unterscheidung nach dem Untersuchungsziel ..... 19
      - 3. Unterscheidung nach dem Untersuchungszeitpunkt ..... 19
      - 4. Unterscheidung nach dem Adressatenkreis..... 20
      - 5. Unterscheidung nach den Initiatoren eines Gentests ..... 20
    - IV. Einsatzspektrum von Gentests in der Humanmedizin ..... 20
      - 1. Präkonzeptionelle Diagnostik ..... 20
      - 2. Präimplantationsdiagnostik..... 22
      - 3. Pränataldiagnostik..... 23
      - 4. Neugeborenencreening..... 25
      - 5. Krankheitsdiagnostik ..... 26
      - 6. Pharmakotherapie..... 28

- V. Aussagekraft humanmedizinischer Gentests ..... 29
  - 1. Analytische und klinische Validität sowie klinischer Nutzen .... 29
  - 2. Aktueller Stand der Wissenschaft ..... 30
- D. Sonderproblematik „Direct-to-Consumer“-Gentests ..... 32
  - I. Die Entwicklung des DTC-Gentest-Marktes ..... 32
  - II. Arten von DTC-Gentests ..... 34
  - III. Spezifische Kritik an medizinischen DTC-Gentests..... 36

**Kapitel 3: U.S.-rechtliche Regelungen mit Bedeutung für**

- humanmedizinische Gentests auf Bundesebene**..... 39
  - A. Grundzüge des U.S.-amerikanischen Rechtssystems ..... 39
    - I. Die Verteilung der Gesetzgebungskompetenzen..... 39
    - II. Rechtsquellen..... 41
      - 1. Gesetzesrecht ..... 41
      - 2. Richterrecht..... 42
  - B. Internationale Regelungen zur Gendiagnostik und ihre Bedeutung für die U.S.-amerikanische Rechtslage zu Humangentests..... 43
  - C. Regelungen zur Handhabung und Qualitätssicherung von Medizinprodukten und labormedizinischen Leistungen ..... 45
    - I. Die Regulierung humanmedizinischer Gentests als Medizinprodukte durch die Food and Drug Administration (FDA)..... 46
      - 1. Die Kompetenz der FDA zur Regelung von Medizinprodukten nach dem FD&C Act ..... 46
      - 2. Die Einordnung von Humangentests als „medical devices“ im Sinne des FD&C Act..... 48
      - 3. Arten von In-vitro-Diagnostika zu genetischen Untersuchungszwecken..... 49
        - a) General Purpose Reagents ..... 49
        - b) Analyte Specific Reagents ..... 49
        - c) Testkits ..... 50
        - d) Laboratory Developed Tests ..... 51
        - e) In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays..... 52
        - f) In Vitro Companion Diagnostic Devices auf Nukleinsäurebasis ..... 52
    - 4. Klassifizierung von Medizinprodukten..... 53
      - a) Geräteklasse I..... 53
      - b) Geräteklasse II ..... 54
      - c) Geräteklasse III ..... 54
    - 5. Die Instrumente zur Regelung von Medizinprodukten der Geräteklassen I bis III ..... 55
      - a) Regelungen mit Bedeutung für Medizinprodukte aller Geräteklassen ..... 55

- aa) Allgemeine Kontrollvorschriften (General Controls) .... 55
  - aaa) Beschriftung von Medizinprodukten ..... 55
  - bbb) Anmeldungs- und Registrierungspflichten ..... 56
  - ccc) Verbot von Medizinprodukten ..... 56
  - ddd) Produktüberwachungs- und Mitteilungspflichten... 56
  - eee) Aktenführungspflichten und Rückverfolgung  
von Medizinprodukten ..... 57
  - fff) Vermarktungs- und Verkaufsbeschränkungen ..... 57
  - ggg) Anforderungen an die gute Herstellungspraxis ..... 57
- bb) „Pre-market Notification 510(k)“ ..... 57
  - aaa) Das Merkmal der „wesentlichen  
Gleichwertigkeit“ ..... 58
  - bbb) Vom Erfordernis eines „Pre-market  
Notification“-Verfahrens freigestellte  
Medizinprodukte ..... 61
- b) Regelung von Medizinprodukten der Geräteklasse I ..... 62
- c) Spezielle Kontrollvorschriften zur Regelung von  
Medizinprodukten der Geräteklasse II (Special Controls).... 62
- d) Regelung von Medizinprodukten der Geräteklasse III ..... 62
  - aa) „Pre-market Approval“ ..... 63
  - bb) „De Novo Classification Process“ ..... 65
- e) Sonderstellung von Medizinprodukten zu  
Forschungszwecken ..... 66
- 6. Die Anwendung der Medizinprodukteregelungen auf IVDs  
zur Untersuchung des menschlichen Erbguts ..... 67
  - a) In Gentests verwendete GPRs ..... 67
  - b) In Gentests verwendete ASRs ..... 67
  - c) Genetische Testkits ..... 69
  - d) Zu Genanalysen verwendete LDTs ..... 71
  - e) Zu Genanalysen verwendete IVDMIAs ..... 72
  - f) IVD-Companion Diagnostic Devices auf  
Nukleinsäurebasis ..... 75
    - aa) Allgemeine Regelungen ..... 75
      - aaa) Zulassung von therapeutischen Produkten ..... 75
      - bbb) Zulassung von korrespondierenden  
IVD-Companion Diagnostic Devices ..... 75
      - ccc) Kennzeichnung von therapeutischem Produkt  
und IVD-Companion Diagnostic Device ..... 76
    - bb) Idealfall: Zeitgleiche Entwicklung und  
Zulassung von Therapeutikum und  
IVD-Companion Diagnostic Device ..... 77
    - cc) Ausnahme 1: Zulassung eines  
neuartigen Therapeutikums ohne vorherige  
Genehmigung des korrespondierenden  
IVD-Companion Diagnostic Device ..... 77

dd) Ausnahme 2: Verwendung eines bereits zugelassenen Therapeutikums ohne vorherige Genehmigung eines korrespondierenden IVD-Companion Diagnostic Device .....	78
ee) Status quo der Marktzulassung von IVD-Companion Diagnostic Devices .....	78
7. Sonderproblematik Präimplantationsdiagnostik .....	79
8. Konsequenzen der Überwachung humanmedizinischer Gentests durch die FDA de lege lata .....	80
9. Zusammenfassung .....	81
II. Die Regulierung humangenetischer Labore durch die Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) .....	84
1. Die Rolle der CMS auf der Basis der Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) .....	84
2. Der Anwendungsbereich der CLIA .....	86
a) Labore im Sinne der CLIA .....	86
b) Die Einordnung von Gentest-Laboren .....	87
3. Die Klassifizierung klinischer Labortests .....	87
a) Freigestellte Tests („waived tests“) .....	88
b) Nicht freigestellte Tests („nonwaived tests“) .....	89
c) Einordnung genetischer Tests .....	89
4. Zulassungspflicht für klinische Labore .....	90
a) Zulassungsarten .....	91
aa) Freistellungsbescheinigung (Certificate of Waiver) .....	91
bb) Bescheinigung für mikroskopische Maßnahmen in Laboren von Arztpraxen (Certificate for Provider Performed Microscopy Procedures) .....	91
cc) Konformitätsbescheinigung (Certificate of Compliance) .....	91
dd) Eintragungsbeseinigung (Certificate of Registration) .....	92
ee) Akkreditierungsbescheinigung (Certificate of Accreditation) .....	92
b) Voraussetzungen für den Erhalt und Fortbestand einer CLIA-Zulassung .....	92
5. Qualitätsstandards für klinische Labore nach Maßgabe der CLIA .....	93
a) Vorbemerkung .....	93
b) Bedeutung der CLIA-Qualitätsstandards für humanmedizinische Gentests .....	95
c) Qualitätssicherung von „nonwaived tests“ in der Phase der <i>Testvorbereitung</i> .....	97
aa) Einwilligung in die Testdurchführung .....	97
bb) Anforderungen an den Antrag auf Durchführung eines Labortests .....	97
cc) Anforderungen an den Umgang mit Laborproben .....	98

- d) Qualitätssicherung von „nonwaived tests“ in der Phase der *Testdurchführung* ..... 99
  - aa) Festlegen und Nachweisen der Leistungsfähigkeit klinischer Labortests ..... 99
  - bb) Laborinterne Maßnahmen zur Qualitätskontrolle von Labortests ..... 100
  - cc) Besondere Maßstäbe für klinische Chromosomenanalysen ..... 101
  - dd) Tests zur Kontrolle des Leistungsniveaus klinischer Labortests ..... 102
    - aaa) Prozedere des gesetzlich vorgeschriebenen „proficiency testing“ ..... 103
    - bbb) Alternativen zum gesetzlich vorgeschriebenen „proficiency testing“ ..... 104
- e) Qualitätssicherung von „nonwaived tests“ in der Phase der *Testauswertung und -nachbereitung* ..... 105
  - aa) Anforderungen an Labortestberichte ..... 106
  - bb) Übermittlung von Labortestergebnissen ..... 106
    - aaa) Übermittlung von Labortestergebnissen mit Relevanz für Blutsverwandte von getesteten Personen ..... 107
    - bbb) Übermittlung von „incidental findings“ ..... 109
  - cc) Anforderungen an die Aufbewahrung von Testberichten, Protokollen und getesteten Gewebeproben ..... 112
- f) Anforderungen an die Qualifikation des Laborpersonals in klinischen Laboren, die hochkomplexe „nonwaived tests“ anbieten ..... 112
  - aa) Labordirektor (laboratory director) ..... 113
  - bb) Technischer Leiter (technical supervisor) ..... 113
  - cc) Klinischer Berater (clinical consultant) ..... 114
  - dd) Allgemeiner Leiter (general supervisor) ..... 115
  - ee) Testpersonal ..... 115
- 6. Folgen von Verstößen gegen die CLIA ..... 116
- 7. Sonderproblematik Präimplantationsdiagnostik ..... 117
- 8. Konsequenzen der CLIA-Regelungen für klinische Labortests ..... 118
- 9. Zusammenfassung ..... 118
- III. Die Regulierung der Vermarktung humanmedizinischer Gentests durch die FDA und die Federal Trade Commission (FTC) ..... 120
  - 1. Die Kompetenzen der FDA ..... 120
    - a) Die Befugnis der FDA zur Regelung der *Kennzeichnung* von Pharmazeutika und medizinischen Geräten (labeling) ..... 121

aa)	Allgemeine Grundsätze .....	121
bb)	Übertragung der allgemeinen Grundsätze auf medizinische Gentests .....	122
b)	Die Befugnis der FDA zur Regelung von <i>Werbung</i> für Pharmazeutika und medizinische Geräte (advertising) ...	123
aa)	Allgemeine Grundsätze .....	123
aaa)	Anforderungen an Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel .....	124
bbb)	Anforderungen an Werbung für „restricted devices“ .....	125
bb)	Zulässigkeit von Verbraucherwerbung .....	125
cc)	Übertragung der allgemeinen Grundsätze auf medizinische Gentests .....	126
2.	Die Kompetenz der FTC zur Regelung von Werbung für medizinische Geräte .....	127
a)	Wesen und Funktion der FTC .....	127
b)	Das Verbot falscher Werbung nach Maßgabe des FTC Act (false advertisement) .....	128
aa)	Unredliche Handlungsweisen im Sinne des FTC Act ...	129
aaa)	Erhebliche Verbraucherschädigung .....	129
bbb)	Verletzung von etablierten Grundsätzen der öffentlichen Ordnung .....	130
ccc)	Unethisches oder gewissenloses Verhalten .....	130
bb)	Betrügerische Handlungsweisen im Sinne des FTC Act .....	130
aaa)	Die Sichtweise eines vernünftigen Durchschnittsverbrauchers .....	131
bbb)	Die Wesentlichkeit der dargestellten oder unterschlagenen Informationen .....	131
cc)	Das Gebot der Glaubhaftmachung von Werbeaussagen .....	132
c)	Einschränkungen der FTC-Kompetenzen .....	132
aa)	Limitierte Ressourcen .....	132
bb)	Verfassungsrechtliche Einschränkungen .....	133
aaa)	Der Schutzbereich des 1. Zusatzartikels der U.S.-Bundesverfassung .....	133
bbb)	Die Charakteristika des „Commercial Speech“-Grundsatzes und ihre Bedeutung für Gentest-Werbung .....	134
(1)	Rechtmäßigkeit der Handlung, auf die sich die „Commercial Speech“ bezieht ...	135
(2)	Das Vorliegen eines wesentlichen öffentlichen Interesses, die Förderung des öffentlichen Interesses sowie die Verhältnismäßigkeit des staatlichen Eingriffs .....	135

- d) Die bisherige Position der FTC in Bezug auf Werbung für humanmedizinische Gentests..... 136
    - e) Die Reaktionen der Öffentlichkeit auf Gentest-Werbung am Beispiel des „BRAC-Analysis-Test“ ..... 138
  - 3. Zusammenfassung..... 139
- D. Gesetz zur Förderung des Neugeborenen Screenings in den Einzelstaaten ..... 140
  - I. Pflicht zum Erlass einheitlicher Bundesrichtlinien..... 141
  - II. Pflicht zur Vergabe von Subventionen..... 141
  - III. Pflicht zur Sicherstellung und Überwachung der Laborqualität..... 142
  - IV. Pflicht zum Einrichten einer öffentlichen Informationsplattform ..... 143
  - V. Pflicht zur Etablierung eines nationalen Notfallplans..... 144
- E. Regelungen zum Schutz vor genetischer Diskriminierung..... 144
  - I. Der Genetic Information Non-Discrimination Act of 2008 ..... 146
    - 1. Definitionen ..... 147
      - a) Genetische Informationen (Genetic Information)..... 147
      - b) Gentest (Genetic Test)..... 149
      - c) Genetische Dienstleistungen (Genetic Services) ..... 150
    - 2. Regelungen mit Bedeutung für Krankenversicherungsverhältnisse..... 150
      - a) Grundlagen zur U.S.-amerikanischen Krankenversicherungspraxis..... 152
      - b) Der Regelungsgehalt der versicherungsbezogenen Bestimmungen des GINA ..... 154
        - aa) Das Verbot der Verwendung genetischer Informationen ..... 155
        - bb) Das Verbot der Erhebung genetischer Informationen... 157
        - cc) Das Verbot der Forderung von Gentests..... 158
    - 3. Regelungen mit Bedeutung für Beschäftigungsverhältnisse ... 159
      - a) Das Verbot der Verwendung genetischer Informationen .... 160
      - b) Das Verbot der Erhebung genetischer Informationen ..... 160
  - II. Der Patient Protection and Affordable Care Act..... 164
  - III. Der Americans with Disabilities Act of 1990 ..... 165
  - IV. Abschnitt VII des Civil Rights Act of 1964..... 168
  - V. Zusammenfassung..... 170
- F. Regelungen zum Schutz von Gesundheitsdaten ..... 172
  - I. Allgemeine Datenschutzbestimmungen..... 173
    - 1. Gewährleistung der Vertraulichkeit gesundheitlicher Daten durch die U.S.-Bundesverfassung ..... 173
    - 2. Die HIPAA-Datenschutzverordnung („HIPAA Privacy Rule“)..... 175
      - a) Grundlagen..... 175
        - aa) Adressaten ..... 175
        - bb) Schutzgut..... 176

- b) Regelungen zur Nutzung und Offenlegung geschützter Gesundheitsinformationen ..... 178
      - c) Patientenrechte auf der Basis der HIPAA-Datenschutzverordnung ..... 180
    - 3. Die HIPAA-Sicherheitsverordnung („HIPAA Security Rule“) ..... 181
    - 4. Pflicht zum Schutz medizinischer Daten nach Maßgabe der CLIA ..... 182
    - 5. Zusammenfassung ..... 182
  - II. Datenschutzbestimmungen im Bereich biomedizinischer Forschung ..... 184
    - 1. Die Forschungsverordnung des U.S.-Gesundheitsministeriums („The Common Rule“) ..... 184
      - a) Grundlagen ..... 184
      - b) Anwendungsbereich ..... 185
      - c) Regelungsinhalt ..... 187
      - d) Ausblick ..... 188
    - 2. Forschungsregelungen der FDA (FDA Protection of Human Subjects Regulations) ..... 189
    - 3. Forschungsspezifische Regelungen der „HIPAA-Privacy Rule“ ..... 190
      - a) Grundlagen ..... 190
      - b) Nutzung und Offenlegung von PHI zu Forschungszwecken *mit Genehmigung* des Betroffenen .... 191
      - c) Nutzung und Offenlegung von PHI zu Forschungszwecken *ohne Genehmigung* des Betroffenen... 192
    - 4. Richtlinie des Nationalen Instituts für Gesundheit zum Austausch genetischer Daten für Forschungszwecke (Genomic Data Sharing Policy) ..... 193
    - 5. Vertraulichkeitsbescheinigungen („Certificates of Confidentiality“) ..... 195
    - 6. Zusammenfassung ..... 198

**Kapitel 4: U.S.-rechtliche Regelungen mit Bedeutung für humanmedizinische Gentests auf Staatenebene ..... 199**

- A. Regelungen zu labormedizinischen Einrichtungen ..... 200
  - I. Laborkontrollstandards der Einzelstaaten ..... 200
  - II. Laborkontrollstandards des Staates New York ..... 201
- B. Regelungen für genetische Berater (Genetic Counselor Licensing Laws) ..... 204
- C. Regelungen zu DTC-Tests (Direct-to-Consumer Testing Laws) ..... 205
  - I. Zur Veranlassung labormedizinischer Tests sowie zum Empfang labormedizinischer Befunde berechnigte Personen ..... 205
  - II. Regelungen zum Schutz vor falscher und irreführender Produktwerbung ..... 207

- D. Regelungen zum Neugeborenenenscreening  
(Newborn Genetic and Metabolic Screening Laws)..... 209
  - I. Die Notwendigkeit der elterlichen Einwilligung in die  
Durchführung des Neugeborenenenscreenings ..... 211
  - II. Die Handhabung von Zufallsbefunden ..... 213
  - III. Der Umgang mit Testbefunden und überschüssigen Blutproben... 213
    - 1. Aufbewahrungsdauer von Befunden und Blutproben ..... 214
    - 2. Weiterverwendung von Befunden und  
überschüssigen Blutproben ..... 214
    - 3. Die Offenlegung von Gesundheitsinformationen  
Neugeborener vor dem Hintergrund der  
„HIPAA Privacy Rule“..... 217
- E. Regelungen zur Präimplantationsdiagnostik..... 218
- F. Regelungen zum Schutz vor genetischer Diskriminierung  
sowie zur Gewährleistung der Vertraulichkeit genetischer  
Informationen..... 220
  - I. Verfassungsrechtliche Grundsätze und Richterrecht..... 220
  - II. Einfachgesetzliche Regelungen ..... 221
    - 1. Gesetze zum Schutz vor genetischer Diskriminierung  
in Krankenversicherungen (Genetics and Health  
Insurance State Anti-Discrimination Laws)..... 221
    - 2. Gesetze zum Schutz vor genetischer Diskriminierung  
in Beschäftigungsverhältnissen  
(Genetic Employment Laws) ..... 222
    - 3. Gesetze zum Schutz vor genetischer Diskriminierung in  
Lebens-, Berufsunfähigkeits- und Pflegeversicherungen  
(Genetics and Life, Disability and Long-term Care  
Insurance Laws) ..... 223
    - 4. Gesetze zum Schutz genetischer Daten  
(Genetic Privacy Laws)..... 223
    - 5. Das Verhältnis der einzelstaatlichen Antidiskriminierungs-  
und Datenschutzgesetze zum GINA sowie zur  
HIPAA-Datenschutz- und Sicherheitsverordnung ..... 224

**Kapitel 5: Der Diskussionsstand zum Status quo der U.S.-  
amerikanischen Rechtslage zu humanmedizinischen Gentests ..... 227**

- A. Kritische Stellungnahmen zur Handhabung und  
Qualitätssicherung humanmedizinischer Gentests ..... 227
  - I. Argumente für eine Reformierung der Rechtslage de lege lata .... 228
    - 1. Fehlende Überwachung von LDTs durch die FDA..... 228
    - 2. Unzureichende Vorgaben durch die CLIA ..... 231
    - 3. Die Problematik gesundheitsbezogener DTC-Gentests ..... 233
  - II. Argumente gegen eine Reformierung der Rechtslage de lege lata .... 240
    - 1. Fehlende Kompetenz der FDA zur Regelung von LDTs ..... 240
    - 2. Gefährdung des wissenschaftlichen Fortschritts durch  
zu strikte staatliche Überwachung ..... 242

- 3. Keine Notwendigkeit für die Verankerung einer genetischen „specialty area“ in den CLIA ..... 243
- 4. Keine Beschränkung der Privatautonomie durch ein Verbot gesundheitsbezogener DTC-Gentests ..... 243
- B. Kritische Stellungnahmen zur Regelung des Neugeborenenscreenings ..... 245
- C. Kritische Stellungnahmen zur fehlenden Regulierung der PID ..... 248
- D. Kritische Stellungnahmen zum Antidiskriminierungsschutz auf der Basis des GINA ..... 253

**Kapitel 6: Aktuelle Entwicklungen und Bestrebungen zu einer bundeseinheitlichen Reform der U.S.-amerikanischen**

**Rechtsslage zu humanmedizinischen Gentests** ..... 257

- A. Im U.S.-Kongress gescheiterte Gesetzentwürfe ..... 257
  - I. Der Genomics and Personalized Medicine Act ..... 258
  - II. Der Laboratory Test Improvement Act ..... 259
  - III. Der Modernizing Laboratory Test Standards for Patients Act of 2011 ..... 260
- B. Erlass des Food and Drug Administration Safety and Innovation Act ... 261
- C. Etablierung eines Gentestregisters durch die National Institutes of Health ..... 262
- D. Reformansätze der FDA ..... 264
  - I. Entwicklungen zwischen den Jahren 2004 und 2013 ..... 265
  - II. Reaktionen der DTC-Gentest-Branche auf die Interventionen der FDA ..... 268
  - III. Veröffentlichung eines Leitlinienentwurfs zur Regelung von LDTs im Jahr 2014 ..... 269

**Kapitel 7: Hauptthesen und Schlussbetrachtung** ..... 273

**Verzeichnis der in der Arbeit genannten U.S.-amerikanischen Bundesgesetze** ..... 279

**Literatur** ..... 281

Amerika, Land der unbegrenzten gendiagnostischen  
Möglichkeiten?

Die U.S.-amerikanische Rechtslage zur Anwendung der  
Gendiagnostik in der Humanmedizin

Henze, C.

2016, XXIV, 298 S. 1 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-662-48086-1