

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. NeugeborenenScreening	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)	Gerätekategorie I.....	53
b)	Gerätekategorie II	54
c)	Gerätekategorie 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) Verbieten 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) „Premarket Notification 510(k)“	57
aaa) Das Merkmal der „wesentlichen Gleichwertigkeit“	58
bbb) Vom Erfordernis eines „Premarket Notification“-Verfahrens freigestellte Medizinprodukte	61
b) Regelung von Medizinprodukten der Gerätekategorie I.....	62
c) Spezielle Kontrollvorschriften zur Regelung von Medizinprodukten der Gerätekategorie II (Special Controls)....	62
d) Regelung von Medizinprodukten der Gerätekategorie III	62
aa) „Premarket 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 IVDMIA.....	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 <i>de lege lata</i>	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) Eintragungsbescheinigung (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 <i>Testdurchführung</i>	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 <i>Testauswertung</i> und <i>-nachbereitung</i>	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 <i>Kennzeichnung</i> 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 <i>mit Genehmigung</i> des Betroffenen ...	191
c) Nutzung und Offenlegung von PHI zu Forschungszwecken <i>ohne Genehmigung</i> 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 berechtigte Personen	205
II. Regelungen zum Schutz vor falscher und irreführender Produktwerbung	207

D. Regelungen zum Neugeborenenscreening (Newborn Genetic and Metabolic Screening Laws)	209
I. Die Notwendigkeit der elterlichen Einwilligung in die Durchführung des Neugeborenenscreenings	211
II. Die Handhabung von Zufallsbefunden	213
III. Der Umgang mit Testbefunden und überschüssigen Blutproben ...	213
1. Aufbewahrungs dauer 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 Neugeborenen screenings	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 Rechtslage 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