



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen
Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine
Commissione di esperti per gli esami genetici sull'essere umano

Empfehlung 2/2008 der GUMEK

zuhanden des Bundesrates

zur

Revision von Art. 4 der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen

Bern, 30.10.2008

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK)
c/o Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern

www.bag.admin.ch/gumek

Inhaltsverzeichnis

1	Ausgangslage	3
2	Genetische Untersuchungen von Blutgruppen und Gewebemerkmale	3
2.1	Betroffene Zellen und Zellmerkmale	3
2.1.1	Blutgruppen.....	3
2.1.2	Gewebemerkmale	3
2.2	Indikationen zur Untersuchung von Blutgruppen und Gewebemerkmale	4
2.2.1	Histokompatibilität	4
2.2.2	Diagnostik	4
2.3	Untersuchungsmethoden.....	4
2.4	Betroffene Laboratorien	4
3	Gesetzliche Bestimmungen	5
3.1	Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)	5
3.2	Heilmittelgesetz (HMG).....	6
3.3	Transplantationsgesetz (TxG).....	6
3.4	Kantonale Bestimmungen.....	6
4	Beurteilung der Anforderungen an die Durchführung und Interpretation der Ergebnisse	6
4.1	Anforderungen an die Durchführung	7
4.2	Anforderungen an die Interpretation der Ergebnisse.....	7
5	Schlussfolgerungen und Empfehlungen der GUMEK	7

1 Ausgangslage

Die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK) gibt gemäss Art. 35 Abs. 2 Bst. a des Gesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12) zuhanden des Bundesrates Empfehlungen ab, ob bestimmte genetische Untersuchungen von der Bewilligungspflicht auszunehmen oder dieser zu unterstellen sind.

Die GUMEK hat an ihren ordentlichen Sitzungen vom 13.12.2007, 10.4.2008, 11.9.2008 und 30.10.2008 Artikel 4 der Verordnung über genetische Untersuchungen am Menschen (GUMV, SR 810.122.1) überprüft, welcher gestützt auf Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe b GUMG drei Kategorien genetischer Untersuchungen von der Bewilligungspflicht ausnimmt. Die Ausnahmen betreffen genetische Untersuchungen von Blutgruppen und Gewebemerkmalen. Im Zuge ihrer Beratungen kam die GUMEK zum Schluss, dass bei Artikel 4 GUMV ein Revisionsbedarf besteht, was zur Ausarbeitung der vorliegenden Empfehlung führte.

2 Genetische Untersuchungen von Blutgruppen und Gewebemerkmalen

2.1 Betroffene Zellen und Zellmerkmale

2.1.1 Blutzellen und Blutgruppen

Bei den Blutgruppen handelt es sich um erbliche, meist stabile strukturelle Eigenschaften (antigene Determinanten) von Blutbestandteilen, die sich aufgrund eines genetischen Polymorphismus bei verschiedenen Individuen bzw. Gruppen unterscheiden.

Bis heute sind für **Erythrozyten** insgesamt 29 Blutgruppensysteme bekannt. Die wichtigsten sind das ABO- und das Rhesus-System. Weitere häufig anzutreffende Systeme sind das Kell-, das MN- und das Duffy-System.

Für **Thrombozyten** unterscheidet man Typ I-Antigene (ABH-Antigene und HLA-Antigene) und Typ II-Antigene (HPA-Antigene).

Auf der Oberfläche der **Granulozyten** befinden sich vorwiegend HLA-Antigene der Klasse I und HN-Antigene.

2.1.2 Gewebe und Gewebemerkmale

Die Gewebemerkmale sind Eiweissstrukturen, die man auf der Oberfläche der meisten Körperzellen findet.

Sie dienen dem Immunsystem unter anderem zur Unterscheidung von körpereigenen und körperfremden Elementen.

Der *humane* Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) wird im humanen Leukozytenantigen-System (HLA-System, HL-Antigene, *engl.* Human Leukocyte Antigen) abgebildet. Die Gene des HLA-Systems kodieren Polypeptidketten auf der Oberfläche der meisten menschlichen Zellen. Sie sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und umfassen etwa 1/1000 des gesamten menschlichen Genoms. Bis heute sind mehr als 3'000 Allele (einschlägige Genvarianten) beschrieben, was die grosse Variabilität dieses Systems zum Ausdruck bringt.

Begriffsdefinition:

Unter Gewebemerkmalen versteht die vorliegende Empfehlung immer nur das HLA-System und keine weiteren, ebenfalls mit diesem Begriff bezeichneten Entitäten.

2.2 Indikationen zur Untersuchung von Blutgruppen und Gewebemerkmale

2.2.1 Histokompatibilität

Hauptindikation zur Untersuchung von Blutgruppen und Gewebemerkmale ist die Bestimmung der Blutgruppen- bzw. Histokompatibilität im Hinblick auf eine Transfusion von Blut oder Blutkomponenten oder eine Organ- bzw. Gewebetransplantation.

2.2.2 Diagnostik

Eine weitere zunehmend wichtige Bedeutung haben die HLA-Antigene in der Diagnostik. Auf Grund der Erkenntnis, dass viele Krankheitsbilder gehäuft bei bestimmten HLA-Konstellationen auftreten (z.B. HLA-B27, HLA-B51), kann eine HLA-Typisierung dabei helfen, eine Verdachtsdiagnose zu unterstützen oder eine Prädisposition zu bestätigen bzw. auszuschliessen. Unter die mit HLA-assoziierten Erkrankungen fallen die Narkolepsie, der Morbus Reiter, der Morbus Bechterew, die rheumatoide Arthritis, die Zöliakie, u.a.m.

2.3 Untersuchungsmethoden

Zur Typisierung von Blutgruppen und Geweben stehen eine Reihe molekulargenetischer und nichtmolekulargenetischer Verfahren zur Verfügung.

Die am häufigsten eingesetzten molekulargenetischen Verfahren sind:

- Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)
- Sequenzspezifische-Oligonukleotide-Sonde (PCR-SSOP)
- Anwendung von sequenzspezifischen Primers für PCR-Untersuchungen (PCR-SSP)
- Typisierung auf Sequenzbasis (SBT).

Die am häufigsten eingesetzten nichtmolekulargenetischen Verfahren sind:

- Komplement-vermittelter Mikrozytotoxizitätstest
- Eindimensionale Immunelektrofokussierung (IEF)
- Flowcytometrie
- Cyto-Histochemisch.

Die Untersuchungsmethode wird nicht vom veranlassenden Arzt vorgegeben, sondern vom beauftragten Laboratorium, entsprechend den aktuellen Erkenntnissen über die Assoziationen mit einer bestimmten Krankheit, frei gewählt.

2.4 Betroffene Laboratorien

2.4.1 Bestimmung der Blutgruppen

Die Schweiz ist eingeteilt in 13 **regionale Blutspendedienste**, die für die Entnahme und Verarbeitung des gespendeten Blutes zuständig sind. Auch die Herstellung der verschiedenen Blutprodukte findet in diesen Zentren statt (Vollblut, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate¹).

Die Spitäler beziehen anschliessend die benötigten Blutprodukte von ihrem regionalen Blutspendedienst.

¹ Granulozytenkonzentrate werden nur noch in speziellen Fällen und nicht routinemässig hergestellt.

Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors des gespendeten Blutes erfolgt in den Laboratorien der Blutspendedienste. Die Bestimmung der Blutgruppe des Blutempfängers erfolgt im Labor des **Spitals**, in welchem die Patientin/der Patient hospitalisiert ist.

2.4.2 Bestimmung der Gewebemerkmale

Das **nationale Referenzlaboratorium des Universitätsspitals Genf** führt die HLA-Typisierung für allogene Blut- und Knochenmarktransplantationen für die Mehrheit der Spender und Empfänger in der Schweiz durch. Die restlichen Typisierungen werden in den Transplantationszentren durchgeführt.

Die Typisierung für die Transplantation von soliden Organen und Geweben wird in den sechs **Transplantationszentren** (Universitäts- resp. Kantonsspitäler BE, BS, GE, SG, VD und ZH) durchgeführt.

2.4.3 Die HLA-Typisierung zu diagnostischen Zwecken

Zahlreiche **private und öffentliche medizinisch-diagnostische Laboratorien** bieten die HLA-Typisierung zu diagnostischen Zwecken an.

3 Gesetzliche Bestimmungen

3.1 Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Das GUMG unterstellt die Durchführung zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen einer Bewilligungspflicht (Art. 8 Abs. 1 GUMG). Nach Anhörung der GUMEK kann der Bundesrat genetische Untersuchungen, die keine besonderen Anforderungen an die Durchführung und die Interpretation der Ergebnisse stellen, von der Bewilligungspflicht ausnehmen (Art. 8 Abs. 3 Bst. b GUMG). Gestützt darauf legt Art. 4 GUMV fest, dass 3 Kategorien von genetischen Untersuchungen von der Bewilligungspflicht ausgenommen werden. Es handelt sich um folgende Untersuchungen:

- ABO-Blutgruppen- und Antigen-D-Bestimmung
- HLA-Typisierung
- Thrombozyten-Typisierung.

Für die Durchführung aller anderen zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) notwendig, wobei die Artikel 5-8 GUMV die Voraussetzungen zum Erhalt der Bewilligung festlegen.

Das Spektrum der Untersuchungen, die ein Laboratorium durchführen darf, ist abhängig von der Qualifikation der Laborleiterin oder des Laborleiters. Art. 6 GUMV verlangt einen der folgenden Titel:

- Spezialistin oder Spezialist für medizinisch-genetische Analytik FAMH
- Spezialistin oder Spezialist für klinisch-chemische Analytik FAMH
- Spezialistin oder Spezialist für hämatologische Analytik FAMH
- Spezialistin oder Spezialist für klinisch-immunologische Analytik FAMH
- Spezialistin oder Spezialist für labormedizinische Analytik FAMH (pluridisziplinär)
- Fachärztin oder Facharzt für Pathologie FMH mit Schwerpunkt Molekularpathologie.

Die Verordnung des EDI über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV-EDI, SR 810.122.122) bezeichnet in Anlehnung an die bereits bestehende Regelung im Krankenversicherungsbereich (Analysenliste, Anhang 3 der Krankenpflege-Leistungsverordnung, SR 832.112.31) die für jeden Titel zugelassenen Untersuchungen.

3.2 Heilmittelgesetz (HMG)

Das Heilmittelgesetz (HMG, SR 812.21) regelt den Umgang mit Heilmitteln (Arzneimittel und Medizinprodukte). Zu den Arzneimitteln gehören auch Blut und Blutprodukte, für welche besondere Bestimmungen gelten (Art. 34-41 HMG). Diese regeln die Anforderungen an die Arzneimittel, die ausgehend von Blut hergestellt werden (z. B. Blutkonserven, Seren) und an die Betriebe, die sie herstellen.

Gemäss Art. 34 HMG benötigen Personen, welche Menschen Blut entnehmen, um es für Transfusionen oder zur Herstellung von Heilmitteln zu verwenden oder weiterzugeben, eine Betriebsbewilligung des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Swissmedic).

Die Voraussetzungen für die Erteilung der Bewilligung für die Entnahme von Blut sind durch die Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV, SR 812.212.1) geregelt. Die fachtechnisch verantwortliche Person muss laut Art. 5 Abs. 4. Bst. b dieser Verordnung für die Herstellung labiler Blutprodukte oder immunologischer Arzneimittel über eine medizinische oder naturwissenschaftliche Hochschulausbildung und die notwendige Erfahrung verfügen.

3.3 Transplantationsgesetz (TxG)

Das Transplantationsgesetz (TxG, SR 810.21) regelt den Umgang mit Organen, Geweben oder Zellen sowie daraus hergestellten Produkten, die zur Transplantation auf den Menschen bestimmt sind. Es gilt auch für Blutstammzellen, nicht aber für Blut und Blutprodukte, die vom Heilmittelgesetz geregelt sind (siehe Kapitel 3.2).

Die Transplantation von Organen ist bewilligungspflichtig (Art. 27 TxG), diejenige von Geweben und Zellen meldepflichtig (Art. 29 TxG). Zuständige Behörde ist das BAG.

Ebenfalls meldepflichtig ist die Bearbeitung der Daten zur Abklärung der Gewebeübereinstimmung zwecks Stammzellentransplantation (Art. 50-52 Transplantationsverordnung, TxV, SR 810.211). Die Meldungen sind der Schweizer Stiftung Blut-Stammzellen einzureichen, die diese Aufgabe im Auftrag des BAG übernommen hat.

Die TxV legt in Anhang 6, Ziff. 2.1 Bst. e und f fest, dass ein chemisches und hämatologisches Laboratorium mit Notfallbestimmungen und ein Typisierungslaboratorium mit 24-Stunden-Betrieb über 365 Tage zu den betrieblichen Voraussetzungen gehören, um eine Bewilligung zur Transplantation von Organen zu erhalten.

Das BAG kontrolliert die Einhaltung der Vorschriften des Gesetzes und führt dazu insbesondere periodische Inspektionen durch (Art. 63 Abs. 1 TxG). Als Bewilligungsbehörde hat das BAG somit die Aufsicht über die Typisierungslaboratorien der Transplantationszentren.

3.4 Kantonale Bestimmungen

Die Kantone regeln in den jeweiligen Gesundheitsgesetzen die Bewilligungspflicht, die Anforderungen an sowie die Aufsicht über medizinische Laboratorien. Sowohl die Anforderungen wie auch der Vollzug können von einem Kanton zum anderen stark variieren. Seit dem Inkrafttreten des GUMG am 1.4.2007 ist die Durchführung von genetischen Untersuchungen nicht mehr kantonal geregelt; dies betrifft aber nur diejenigen Laboratorien, welche (auch) genetische Untersuchungen durchführen.

4 Beurteilung der Anforderungen an die Durchführung und Interpretation der Ergebnisse

Genetische Untersuchungen können gemäss Art. 8 Abs. 3 Bst. b GUMG dann von der Bewilligungspflicht ausgenommen werden, wenn sie keine besonderen Anforderungen an die Durchführung und die Interpretation der Ergebnisse stellen. Nachfolgend soll geprüft werden, ob die Ausnahmeregelung nach Art. 4 GUMV diese Voraussetzung erfüllt.

4.1 Anforderungen an die Durchführung der Untersuchungen

Es handelt sich bei den eingesetzten serologischen und molekulargenetischen Verfahren um komplexe Methoden, die entsprechende Kenntnisse und Erfahrung seitens der Laborleiterin/des Laborleiters und des Laborpersonals voraussetzen.

Weder die Komplexität des Verfahrens, noch die technischen Schwierigkeiten oder die möglichen Fehlerquellen rechtfertigen zusätzliche Vorgaben (insb. Bewilligungspflicht nach Art. 8 Bst. 1 GUMG), die über die bestehende kantonale Regulierung von medizinischen Laboratorien hinaus gehen.

4.2 Anforderungen an die Interpretation der Ergebnisse

Die Bestimmung der Blutgruppe und die Gewebetypisierung zur Prüfung der Histokompatibilität in Hinblick auf eine Transfusion oder Transplantation stellen keine besonderen Anforderungen an die Interpretation der Ergebnisse, weil es sich lediglich um die Feststellung und Dokumentation des Antigen-Typs von Spender und Empfänger handelt.

Molekulargenetische Untersuchungen der Gewebemerkmale (HLA-Typisierung) zu diagnostischen Zwecken stellen hingegen hohe Anforderungen an die Interpretation und können in dieser Hinsicht mit den übrigen in der Diagnostik eingesetzten genetischen Untersuchungen verglichen werden.

Das Vorhandensein eines bestimmten HLA-Allels kann kaum als differenzierendes diagnostisches Merkmal bei Patienten mit entsprechender klinischer Symptomatik eingesetzt werden. In den meisten Fällen gilt es als zusätzliche Information in der Differentialdiagnose oder in der Einschätzung einer Prädisposition. Gerade weil es sich bei diesen Genvarianten nicht um eine primär Krankheit verursachende Gendefekt handelt, sondern um Assoziationen mit bestimmten Erkrankungen, ist der Interpretation des Resultats besondere Achtung zu schenken.

5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen der GUMEK

Unter Berücksichtigung der Punkte 1.- 4. kommt die GUMEK zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Bestimmungen der Blutgruppe und weiterer Gewebemerkmale sind genetische Untersuchungen nach der Definition von Art. 3 Bst. a GUMG, unabhängig von der Indikation zur Durchführung (Histokompatibilität oder Diagnostik) und von der gewählten Methode.
2. Die Bestimmung von Blutgruppen und Gewebemerkmale im Hinblick auf eine Transfusion von Blut oder Blutkomponenten oder auf eine Organ- oder Gewebetransplantation wird im Heilmittel- oder Transplantationsgesetz geregelt. Die Aufsicht über die betroffenen Laboratorien ist über diese zwei Gesetze sichergestellt.
3. Die HLA-Typisierung zu diagnostischen Zwecken untersteht weder dem Heilmittel- noch dem Transplantationsgesetz.
4. Art. 4 GUMV nimmt die HLA-Typisierung von der Bewilligungspflicht aus, so dass diese Untersuchung nicht der Aufsicht gemäss GUMV untersteht.
5. Die Bestimmung von Blutgruppen und Gewebemerkmale im Hinblick auf eine Transfusion von Blut oder Blutkomponenten oder auf eine Organ- oder Gewebetransplantation stellt weder an die Interpretation, noch an die Qualifikation der veranlassenden Ärztinnen und Ärzte oder an die Beratung der Patientinnen und Patienten besonderen Anforderungen dar, die neben den Vorgaben vom HMG und TxG zusätzliche Bedingungen und eine Bewilligung gemäss Art. 8 Bst. 1 GUMG begründen.
6. Genetische Untersuchungen der Gewebemerkmale zu diagnostischen Zwecken stellen Anforderungen an die Interpretation, die vergleichbar sind mit denjenigen der übrigen genetischen Untersuchungen.

Gestützt auf diese Schlussfolgerungen unterbreitet die GUMEK dem Bundesrat folgende Empfehlung:

1. Weil sie in ihrer Interpretation keine besonderen Anforderungen stellen und die Durchführung in anderen Gesetzen ausreichend geregelt ist, sollen Untersuchungen zur Bestimmung von Blutgruppen oder Gewebemerkmale im Hinblick auf eine Transfusion von Blut oder Blutkomponenten oder auf eine Organ- oder Gewebetransplantation von der Bewilligungspflicht nach GUMG weiterhin ausgenommen bleiben.
2. Die Durchführung von Untersuchungen von Gewebemerkmale zu diagnostischen Zwecken soll neu der Bewilligungspflicht unterstellt werden.
3. Auf Grund der Anforderungen an die Interpretation der Ergebnisse soll die Durchführung von genetischen Untersuchungen von Gewebemerkmale zu diagnostischen Zwecken Laborleiterinnen und Laborleiter vorbehalten bleiben, die sich über einen der folgenden Titel ausweisen können: FAMH-Titel für medizinisch-genetische Analytik, für hämatologische Analytik inkl. DNS/RNS-Diagnostik, für klinisch-immunologische Analytik inkl. DNS/RNS-Diagnostik sowie für labormedizinische Analytik FAMH (pluridisziplinär) inkl. DNS/RNS-Diagnostik.
4. Die Bezeichnung der betroffenen Untersuchungen in Art. 4 GUMV ist nicht zeitgemäss und deckt nicht alle Untersuchungen ab, die heute im Rahmen der Blut- oder Gewebekompatibilität durchgeführt werden. Um die bestehende Auswahl umfassend abzudecken und künftig hinzukommende Untersuchungen einzubeziehen, ist eine allgemeine Formulierung zu wählen. Die Kommission empfiehlt folgende Formulierung:

Art. 4 Ausnahmen von der Bewilligungspflicht

Genetische Untersuchungen zur Typisierung von Blutgruppen und Gewebemerkmale in Hinblick auf eine Transfusion oder eine Transplantation dürfen ohne Bewilligung durchgeführt werden.

5. Die veranlassende Ärztin oder der veranlassende Arzt muss die Indikation der Untersuchung (Diagnostik oder Blutgruppen- bzw. Gewebekompatibilität) im Auftragsformular angeben.
6. Das Laboratorium übermittelt dem veranlassenden Arzt Informationen über mit Krankheiten assoziierte HLA-Allele ausschliesslich dann, wenn im Auftragsformular ausdrücklich danach gefragt wurde.

Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen

Die Präsidentin

Die wissenschaftliche Sekretärin

Prof. Dr. phil. nat. Sabina Gallati

Cristina Benedetti

Bern, den 30.10.2008