Leitfaden zur Genetik in der Humanforschung

Zweck des Leitfadens

Dieser Leitfaden richtet sich an Forschende, die in ihren Forschungsprojekten genetische Untersuchungen durchführen. Er soll bei der Vorbereitung von Gesuchen zu solchen Forschungsprojekten Unterstützung bieten und für genetische Forschung in der Schweiz dienlich sein, indem insbesondere auch die Trennschärfe zwischen Forschung und klinischer Diagnostik hinsichtlich der Anforderungen an die Genetik aufgezeigt wird. Die gesetzlichen Grundlagen inkl. der neuen Bestimmungen gemäss Teilrevision der Verordnungen zum Humanforschungsgesetz (Inkrafttreten am 1.11.2024) werden erläutert sowie praxisorientiert ausgelegt und erklärt. Es werden unter anderem auch die Rahmenbedingungen und ethischen Abwägungen aufgezeigt, wie mit Zufallsbefunden in der genetischen Forschung umgegangen werden kann und welche Herausforderungen dabei bestehen.

Einführung des Begriffs «Überschussinfomation»

Nach der Verordnungsrevision wird in Anlehnung an das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12) von sog. **Überschussinformationen** gesprochen. Dieser Begriff umfasst als Oberbegriff personenbezogene Ergebnisse, insbesondere Zufallsbefunde, die im Rahmen eines klinischen Versuchs oder nicht-klinischen Versuchen oder bei Weiterverwendungsprojekten anfallen und die weder für die Durchführung desselben noch für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung benötigt werden. Damit umfasst er auch die sog. Zufallsbefunde (vgl. auch Leitlinie von swissethics zum «Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung»[1]), die in der englischen Fachliteratur als «incidental findings» oder «unsolicited findings» bezeichnet werden.

Hintergrund

swissethics hat im Auftrag des BAG Forschungsprotokolle mit Genetikbezug aus dem Jahr 2018 ausgewertet und die wesentlichen Ergebnisse der Auswertung publiziert.[2] Bereits damals zeigte sich offensichtlich, *wie* gross der Anteil genetischer Forschung in der Schweiz ist und welches Zukunftspotential in der genetischen Forschung liegt. Die Auswertung ergab, dass der Schwerpunkt der meisten klinischen Versuche im Bereich der genetischen Biomarker und der Pharmakogenetik und -genomik mit Bezug zu untersuchten Prüfsubstanzen lag, während sich Forschungsprojekte zur Weiterverwendung von Daten und/oder biologischem Material auf die genetische Grundlagenforschung und die Analyse vieler verschiedener Gene konzentrierten. Insgesamt wurden durch Einsetzung von modernen Sequenzierungstechniken, grosse Datensätze (d.h. mehr als 100 oder 1000 Gene) vor allem in Forschungsprojekten zur Weiterverwendung, einbezogen, so dass das Entstehen von genetischer Überschussinformation fast unvermeidlich war.

[1] swissethics: Richtlinie zum Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung (v1.1, 26.02.2019), https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/richtlinie_zufallsbefunden_d.pdf
[2] Research projects in human genetics in Switzerland: analysis of research protocols submitted to cantonal ethics committees in 2018 (Susanne Driessen, Pietro Gervasoni)
https://doi.org/10.4414/smw.2021.20403

Schnittstelle zwischen dem Humanforschungsgesetz (HFG) und dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Vorbemerkung: Das totalrevidierte Bundesgesetz vom 15. Juni 2018 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) trat am 1. Dezember 2022 in Kraft. Das GUMG bestimmt, unter welchen Voraussetzungen genetische Untersuchungen durchgeführt werden dürfen im medizinischen Bereich, ausserhalb des medizinischen Bereichs, bei Arbeits- und Versicherungsverhältnissen und in Haftpflichtfällen sowie zur Erstellung von DNA-Profilen und zur Klärung der Abstammung oder zur Identifizierung von Personen. Ausserdem regelt es die Anforderungen an übrige genetische Untersuchungen, z.B. zur Augenfarbe.

Das GUMG gilt nicht für genetische Untersuchungen, die im Rahmen der Forschung zu Krankheiten des Menschen sowie zu Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers durchgeführt werden. Diese unterliegen dem HFG (vgl. Art. 2 Abs. 4 GUMG). Aufgrund von Art. 2a des Humanforschungsgesetzes vom 30. September 2011 und den darauf basierenden Anpassungen des Verordnungsrechts zum HFG (in Kraft ab 1.11.2024), sind jedoch einzelne Aspekte des GUMG auch für die Forschung anwendbar und müssen daher beachtet werden. Mit Inkrafttreten des revidierten GUMG wurde im HFG der neue Art. 3 Bst. g formuliert, welcher genetische Daten im Bereich der Forschung wie folgt definiert:

genetische Daten (Art. 3 Bst. g HFG): durch eine genetische Untersuchung gewonnene Information über ererbte oder während der Embryonalphase erworbene Eigenschaften.

Für die Forschung nicht relevant: **genetische Daten (Definition GUMG):** Informationen über das Erbgut einer Person, die durch eine genetische Untersuchung gewonnen werden, einschliesslich des DNA-Profils.

Die Definition der genetischen Daten im HFG weicht bewusst von der Definition im revidierten GUMG ab. Im GUMG umfasst der Begriff alle Informationen über das Erbgut einer Person, die durch eine genetische Untersuchung gewonnen werden. Eingeschlossen können damit beispielsweise auch genetische Informationen sein, die durch die Testung von Tumorgewebe erhalten werden. Dagegen hat der Gesetzgeber im HFG festgelegt, dass es sich im HFG weiterhin nur dann um genetische Daten handelt, wenn diese Informationen *ererbte* oder *während der Embryonalentwicklung erworbene Eigenschaften* (z.B. Chromosomenaberrationen, BRCA-Keimbahn-Mutationen) umfassen. Der Bundesrat wollte durch die unterschiedliche Definition genetischer Daten in GUMG und HFG eine Unterstellung von Forschungsresultaten über molekularpathologischen Tumormarkern unter Artikel 32 HFG verhindern.[3]

[3] Vgl. die Botschaft des Bundesrates zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen, BBI2017 5597, 29. August 2017, S. 5737: «Mit dem Entwurf werden genetische Untersuchungen umfassender definiert, was zur Folge hat, dass der Begriff der genetischen Daten neu auch Informationen über Veränderungen des Erbguts umfasst, die nicht an Nachkommen weitergegeben werden (vgl. Art. 3 Bst. a und k). Würde sich das HFG wie bisher mit Bezug auf die Definition genetischer Daten an das GUMG anschliessen, hätte dies zur Folge, dass zukünftig die Weiterverwendung zu Forschungszwecken z. B. von molekularpathologischen Tumormarkern den erhöhten Einwilligungsanforderungen des HFG an die Weiterverwendung von genetischen Daten unterliegen (vgl. Art. 32 HFG). Die Konsequenzen einer solchen Änderung sind derzeit nur unzureichend abzuschätzen, weshalb im Bereich der Humanforschung vorerst die ursprüngliche Definition von genetischen Daten beibehalten werden soll.»

Diese Unterscheidung ist wesentlich: Aus der Untersuchung somatischer Mutationen/Varianten, die während beispielsweise einer Tumorgenese erworben wurden, ergeben sich nach HFG keine genetischen Daten. **Es handelt sich auch dann nicht um eine Generierung genetischer Daten nach HFG, wenn diese Daten durch eine genetische Untersuchung («molekulargenetische Testung») gewonnen wurden.** Dies ist durch den Einsatz moderner Sequenzierungsverfahren fast regelmässig der Fall. Diese Trennschärfe ist zu beachten, damit es nicht zu Missverständnissen kommt. In Anhang 2 findest sich ein Beispiel zur Veranschaulichung.

Besonderheiten bei somatischer Tumorgewebe-Testung

Aus dem oben Dargestellten kann gefolgert werden, dass genetische somatische Testungen zum Forschungszweck an Tumorgewebe zumeist keine genetischen Daten generieren, d.h. Daten zu ererbten Eigenschaften. Für die Durchführung solcher Untersuchungen gelten die allgemeinen Anforderungen an Aufklärung und Einwilligung von betroffenen Personen nach HFG. Es muss allerdings festgehalten werden, dass eine somatische Tumortestung mittels molekulargenetischer Untersuchungen, z.B. durch NGS (Next Generation Sequencing) des **gesamten** Genoms, welche **vererbbare** Merkmale auch an Tumormaterial gezielt untersucht, unter die Definition der genetischen Daten fallen *kann*, nämlich dann, wenn vererbbare genetische Daten des Gesamtgenoms (Keimbahn-relevant) aus dem Tumorgewebe generiert werden. Zum Vergleich braucht es in der Regel eine somatische (Tumor-)Testung und eine Keimbahntestung. Vgl. Bespiel im Anhang 2.

Zur Aufklärung und Einwilligung in der Forschung bei genetischen Untersuchungen von vererbbaren Eigenschaften

Mit den am 1.11.2024 in Kraft tretenden Änderungen der Verordnungen zum HFG werden einzelne Bestimmungen des GUMG für die Forschung als anwendbar erklärt. Gesamthaft soll durch die revidierten Verordnungen die Aufklärung bei präsymptomatischen (also für bestimmte Krankheiten prädisponierende genetische Ursachen, die das Auftreten von gewissen Krankheiten entweder begünstigen resp. kausal bedingen) und pränatalen genetischen Untersuchungen sowie bei Untersuchungen zur Familienplanung verbessert werden. Die Information muss in Ergänzung zu den bisherigen Aufklärungsinhalten nach HFG, nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV; RS 810.305) und nach der Humanforschungsverordnung (HFV; RS 810.301) Folgendes beinhalten: Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung; Häufigkeit und Art der abzuklärenden Störung; medizinische, psychische und soziale Auswirkungen in Zusammenhang mit der Untersuchung; die mögliche Bedeutung des Ergebnisses für die betroffene Person sowie für Familienangehörige und deren Recht auf Nichtwissen (Art. 7*a* KlinV / Art. 8*a* HFV).

Im GUMG geltende Aufklärungsbestimmungen, die in die KlinV und HFV übernommen wurden:

Art. 7a KlinV:

Art. 7a Aufklärung bei genetischen Untersuchungen

[1] Sofern bei der Durchführung präsymptomatischer genetischer Untersuchungen, pränataler genetischer Untersuchungen und Untersuchungen zur Familienplanung (Art. 3 Bst. e, g und i des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 15. Juni 2018[6], GUMG) Ergebnisse anfallen, die ihre Gesundheit betreffen, muss die betroffene Person zusätzlich über Folgendes aufgeklärt werden:

a. Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung;
b. Häufigkeit und Art der abzuklärenden Störung;
c. medizinische, psychische und soziale Auswirkungen in Zusammenhang mit der Untersuchung;
d. die mögliche Bedeutung des Ergebnisses für die betroffene Person sowie für Familienangehörige und deren Recht auf Nichtwissen.

[2] Bei der Durchführung präsymptomatischer Untersuchungen (Art. 3 Bst. e GUMG) muss die betroffene Person zusätzlich über die Voraussetzungen, unter denen Versicherungseinrichtungen die Bekanntgabe von Daten aus durchgeführten genetischen Untersuchungen verlangen können, aufgeklärt werden (Art. 43 und Art. 44 GUMG).

In der Humanforschungsverordnung gelten durch den neuen Art. 8*a* analoge Bestimmungen:

Art. 8a Aufklärung bei genetischen Untersuchungen

[1] Sofern bei der Durchführung präsymptomatischer genetischer Untersuchungen, pränataler genetischer Untersuchungen und Untersuchungen zur Familienplanung (Art. 3 Bst. e, g und i GUMG[5]) Ergebnisse anfallen, die ihre Gesundheit betreffen, muss die betroffene Person zusätzlich über Folgendes aufgeklärt werden:

a. Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung;
b. Häufigkeit und Art der abzuklärenden Störung;
c. medizinische, psychische und soziale Auswirkungen in Zusammenhang mit der Untersuchung;
d. die mögliche Bedeutung des Ergebnisses für die betroffene Person sowie für Familienangehörige und deren Recht auf Nichtwissen.

[2] Bei der Durchführung präsymptomatischer Untersuchungen (Art. 3 Bst. e GUMG) muss die betroffene Person zusätzlich über die Voraussetzungen, unter denen Versicherungseinrichtungen die Bekanntgabe von Daten aus durchgeführten genetischen Untersuchungen verlangen können, aufgeklärt werden (Art. 43 und Art. 44 GUMG).

Offenlegung von genetischen Ergebnissen der Forschung bei Versicherungsverhältnissen

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass auch in der KlinV und HFV mit Blick auf Versicherungsverhältnisse neu Vorgaben zum Schutz von Teilnehmenden an Forschungsprojekten bestehen. Bislang existierte in diesem Bereich kein vergleichbarer Schutz. Im Prinzip dürfen die

Versicherungsträger genetische Daten der zu versichernde Person weder anfordern noch verwenden (Art. 43 GUMG). Die Offenlegung von genetischen Daten ist nur im Rahmen der in Artikel 44 GUMG aufgeführten Bestimmungen für den Abschluss bestimmter Versicherungen erforderlich. Damit müssen betroffene Personen beim Abschluss von z.B. Lebensversicherungen mit einer Versicherungssumme über 400'000 CHF die Ergebnisse aus präsymptomatischen genetischen Untersuchungen, welche im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt wurden, bekannt geben, wenn die Versicherungsgesellschaft das verlangt. Auf diesen Umstand ist im Rahmen der Aufklärung hinzuweisen.

Art. 18*a* KlinV:

Art. 18a

Bei Versicherungsverhältnissen gelten für den Umgang mit genetischen Daten aus klinischen Versuchen die Artikel 42–44 GUMG[8].

Analog gilt in der HFV:

Art. 5a Umgang mit genetischen Daten bei Versicherungsverhältnissen

Bei Versicherungsverhältnissen gelten für den Umgang mit genetischen Daten aus Forschungsprojekten die Artikel 42–44 des Bundesgesetzes vom 15. Juni 2018[3] über genetische Untersuchungen bei Menschen (GUMG).

Anmerkung: Wird von «betroffener Person» gesprochen, ist immer diejenige Person gemeint, bei der die genetische Untersuchung durchgeführt wird. Dies ist insofern wichtig, da unter Umständen Ergebnisse entstehen, die weitere Familienangehörige betreffen und somit eine weitreichendere Bedeutung haben können. Bei pränataler Diagnostik braucht es die Einwilligung der schwangeren Frau resp. des betroffenen Paares für die genetische Untersuchung des Embryos bzw. Fötus. Bei urteilsunfähigen Kindern dürfen, im Gegensatz zur Regelung im GUMG, genetische Untersuchungen von spätmanifesten Krankheiten durchgeführt werden, das heisst von Krankheiten, die erst im Erwachsenenalter ausbrechen. Zum Schutz der Persönlichkeit des urteilsunfähigen Kindes soll – in Anlehnung an die Regelung im GUMG – allerdings darauf verzichtet werden, solche Untersuchungen durchzuführen. Das Recht auf Nichtwissen ist in diesem Kontext besonders bedeutsam.

Umgang mit Zufallsbefunden und ethische Abwägungen

Das Recht auf Information sowie auf Nicht-Wissen ist in Art. 8 HFG geregelt. Die betroffene Person hat das Recht, über die ihre Gesundheit betreffenden Ergebnissen informiert zu werden. Sie hat auch das Recht, auf diese Information zu verzichten. Mit der Teilrevision der Verordnungen wurde diese Bestimmung konkretisiert (vgl. Art. 8*a* KlinV und Art. 9*a* HFV).

Art. 8*a* KlinV:

Art. 8*a*[38] Mitteilung von Ergebnissen

[1] Das Recht der betroffenen Person auf Information nach Artikel 8 Absatz 1 HFG gilt für ihre Gesundheit betreffende Ergebnisse, die mit Untersuchungen gewonnen wurden, welche die aktuellen Standards der analytischen und der klinischen Validität erfüllen.

[2] Der betroffenen Person bzw. gegebenenfalls der gesetzlichen Vertretung, der bezeichneten Vertrauensperson oder den nächsten Angehörigen (Art. 22–24 HFG) mitgeteilt werden müssen Ergebnisse:

a. die einer gesetzlichen Meldepflicht unterliegen welche eine Information der betroffenen Person über das Ergebnis voraussetzt oder beinhaltet;

b. die eine gesundheitspolizeiliche Massnahme nach sich ziehen können, welche eine Information der betroffenen Person über das Ergebnis voraussetzt oder beinhaltet;

c. die von der zu informierenden Person zur Kenntnis genommen werden müssen, um das Leben und die Gesundheit von Dritten oder der von der Untersuchung betroffenen urteilsunfähigen Person zu schützen.

Analog in der HFV:

Art. 9*a*[19] Mitteilung von Ergebnissen

[1] Das Recht der betroffenen Person auf Information nach Artikel 8 Absatz 1 HFG gilt für ihre Gesundheit betreffende Ergebnisse, die mit Untersuchungen gewonnen wurden, welche die aktuellen Standards der analytischen und der klinischen Validität erfüllen.

[2] Der betroffenen Person bzw. gegebenenfalls der gesetzlichen Vertretung, der bezeichneten Vertrauensperson oder den nächsten Angehörigen (Art. 22–24 HFG) mitgeteilt werden müssen Ergebnisse:

a. die einer gesetzlichen Meldepflicht unterliegen, welche eine Information der betroffenen Person über das Ergebnis voraussetzt oder beinhaltet;

b. die eine gesundheitspolizeiliche Massnahme nach sich ziehen können, welche eine Information der betroffenen Person über das Ergebnis voraussetzt oder beinhaltet;

c. die von der zu informierenden Person zur Kenntnis genommen werden müssen, um das Leben und die Gesundheit von Dritten oder der von der Untersuchung betroffenen urteilsunfähigen Person zu schützen.

Zufallsbefunde können im Rahmen von Forschung bei Keimbahntestung oder somatischer Testung anfallen. Sie können ebenfalls im Rahmen von Weiterverwendung (primär oder sekundär) anfallen, beispielsweise auch erst Jahre später im Rahmen eines sog. secondary use. Bei Zufallsbefunden entspricht es dem internationalen Standard, dass nur Ergebnisse mitgeteilt werden sollen, die wissenschaftlich valide und durch ein dafür qualifiziertes Labor analytisch bestätigt und gesichert worden sind. Entscheidend für die betroffenen Personen ist die klinische Relevanz von Zufallsbefunden. So hat beispielsweise eine zufällig gefundene Mutation (pathogene Variante), die das Entstehen einer Krebserkrankung (Präsymptomatik) mit hoher Wahrscheinlichkeit auslösen kann, eine klare klinische Relevanz (vgl. Beispiel Anhang 2).

Betroffene Personen sind grundsätzlich über die Konsequenzen einer Untersuchung umfassend zu informieren. Das gilt in besonderem Masse, wenn die Person von ihrem Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch machen möchte. Sofern eine Person nicht von ihrem Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch gemacht hat, sind medizinisch relevante Zufallsbefunde generell mitzuteilen. In den Templates der swissethics-Informationsdokumente wird festgehalten, dass generell informiert wird, wenn nicht explizit der Prüfperson mitgeteilt wird, dass vom Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch gemacht wird. Die Aspekte zur ethischen Abwägung des Rechts auf Wissen und Nicht-Wissen sowie zum Umgang mit Zufallsbefunden sollen in Protokoll und Patientinnen-/Patienteninformation aufgenommen und dargestellt werden.

Eine besondere Situation ergibt sich im Umgang mit Zufallsbefunden bei urteilsunfähigen Personen. Hier sind die neuen Vorgaben in Art. 8*a* Abs. 2 Bst. c KlinV und Art. 9*a* Abs. 2 Bst. c HFV zu beachten. Die gesetzliche Vertretung darf die Kenntnisnahme von Untersuchungsergebnissen nicht verweigern, wenn das Ergebnis dem Schutz der Gesundheit der urteilsunfähigen Person dient. Dies bedeutet, dass das Recht auf Nicht-Wissen bei diesen Personengruppen eingeschränkt ist. Eltern oder die gesetzliche Vertretung von urteilsunfähigen erwachsenen Personen, die an der Forschung teilnehmen, müssen daher darüber informiert werden, dass sie kein Recht auf Nicht-Wissen haben und demnach relevante Zufallsbefunden mitgeteilt bekommen, wenn es zum Schutz der Gesundheit der urteilsunfähigen Person notwendig ist.

Detaillierte Ausführungen zum Umgang mit Zufallsbefunden in der Forschung sind publiziert von swissethics[1] und der ELSI-Gruppe der SPHN[4] (Swiss Personalized Health Network).

Welche Art der Einwilligung bei der Weiterverwendung von Proben und genetische Daten ist erforderlich?

Die Anforderungen an die Einwilligung und die Information über das Widerspruchsrecht bei der Weiterverwendung von Proben und Daten sind auf Verordnungsebene definiert (Art. 7 KlinV, Art. 28-32 HFV). Um den Datenschutz zu gewährleisten, sind die rechtlichen Anforderungen vollumfänglich zu berücksichtigen. Es wird bei Weiterverwendungsprojekten nach dem Rückverfolgungsgrad (unverschlüsselt, verschlüsselt, anonymisiert) unterschieden. Genetische Daten und biologisches Material werden strenger geregelt als nicht-genetische Daten. Bei der Weiterverwendung von unverschlüsselten genetischen Daten braucht es eine Projekt-spezifische Einwilligung (Art. 28 HFV). Für die Weiterverwendung von genetischen verschlüsselten Daten zum Forschungszweck braucht es eine generelle Einwilligung zum Forschungszweck (Generalkonsent) der Datenspendenden (Art. 29 HFV), während bei der Weiterverwendung von nicht-genetischen verschlüsselten Daten die Anwendung des Widerspruchsrechts ausreichend ist (Art. 32 HFV). Zur Definition der Begriffe von Verschlüsselung und Anonymisierung sei auf die neuen Definitionen in Art. 25 und 26 HFV verwiesen.

Überlegungen zur Anwendung des Generalkonsent bei der Generierung genetischer Daten

Generell wäre es sinnvoll, dass alle Patientinnen und Patienten, die in ein Spital eintreten oder ambulant behandelt werden, mit dem sogenannten Generalkonsent angefragt werden, ob sie mit der Weiterverwendung ihrer verschlüsselten genetischen Daten und Proben zu Forschungszwecken einverstanden sind. Dies würde die Weiterverwendung zum Forschungszweck zielgerichtet

[4] SPHN: Reporting Actionable Genetic Findings to Research Participants (version: Feb.2020), https://sphn.ch/wp-content/uploads/2020/05/Guidance_20200429_Reporting-actionable-genetic-findings_Final.pdf

erleichtern und zukünftig Ausnahmebewilligungen der Ethikkommissionen nach Art. 34 HFG, welche nur unter hohen Anforderungen überhaupt bewilligt werden können, weitgehend überflüssig machen (vgl. Ausführung Anhang 4). Es ist wesentlich, dass die Patientinnen und Patienten bereits zu einem frühen Zeitpunkt, z.B. beim Spitaleintritt, kontaktiert werden, um das zeitintensive Prozedere einer nachträglichen Anfrage für einzelne Forschungsprojekte zu vermeiden. An allen Universitätsspitälern und grossen Kantonsspitälern der Schweiz ist der Generalkonsent eingeführt.

Das Problem der Anonymisierung von genetischen Daten

Die wichtigste Anforderung, um Daten als anonym betrachten zu können, ist, dass es unverhältnismässige Anstrengungen erfordern würde, die betroffenen Personen zu re-identifizieren (HFG Art. 3 Bst. i). In der Praxis wird es immer einfacher, Personen zu re-identifizieren. Die Ausnahme der Forschung vom Geltungsbereich des HFG gemäss Art. 2 Abs. 2 mit anonymen oder anonymisierten Daten und Proben ist somit für den Bereich der genetischen Daten immer schwieriger zu begründen. Daher ist neu nach Artikel 25 HFV Abs. 2 eine Methode der Anonymisierung zu wählen, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht. Diese ist zudem zu dokumentieren und es ist zu beschreiben, wie hoch für das jeweilige Forschungsprojekt das verbleibende Rest-Risiko der Re-Identifizierung ist (Art. 25 Abs. 3 HFV). Im Kontext genetischer Daten ist eine Anonymisierung der genetischen Daten sehr komplex. Es wird zumeist von Verschlüsselung ausgegangen, da das Risiko der Re-Identifizierung meist nicht sehr klein gehalten werden kann.

Forschung mit Daten aus genetischen Datenbanken: Datenqualität und Datenschutz

Öffentliche Datenbanken dienen dem Abgleich von verschiedensten Sequenzvarianten. Diese genetischen Daten sind im Netz frei verfügbar und gelten (momentan) als anonymisiert. Zahlreiche Datenbanken (ClinVar: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar oder Sophia: https://www.sophiagenetics.com) werden kontaktiert, um Varianten zu vergleichen und Wahrscheinlichkeiten von Genvarianten-vermittelten Krankheiten zu beurteilen. Die datenschutzrechtlichen Anforderungen an Datenbanken in der Schweiz sind sehr hoch. Fortlaufende Entwicklungen und neue Softwares ermöglichen es zunehmend, Zugriff, Rückverfolgbarkeit von Änderungen usw. professionell zu lösen. Der Datenschutz und der gesicherte Zugriff zu genetischen Daten auf diesen und anderen Datenbanken müssen vollumfänglich gewährleistet sein.

Sollten Daten zum Forschungszweck aus solchen Datenbanken (Internet-Genetik-Forschung) verwendet werden, empfiehlt sich eine Anfrage via BASEC zur Zuständigkeit bei der Ethikkommission.

Weitergabe von genetischen Daten ins Ausland

Genetische Daten dürfen nur nach Aufklärung und mit Einwilligung der betroffenen Personen ins Ausland gesendet werden (Art. 42 HFG). Wenn Cloud und Server im Ausland liegen, müssen die datenspendenden Personen ebenfalls darüber informiert sein. Bevorzugt sollen die Server in der Schweiz oder der EU sein mit Cloud-Lösungen, welche die Datenschutzanforderungen nach CH- oder EU-Standard erfüllen. Wenn im Rahmen von Forschung genetische Daten ins Ausland gesendet werden, dann müssen ebendiese Bestimmungen vollumfänglich eingehalten werden. Dies kann u.a. durch vertragliche Vereinbarungen gewährleistet werden. Die Templates swissethics für Protokolle und Patienten-/Patientinneninformation enthalten unterstützende Textpassagen zur Datensicherheit.

Verantwortlichkeiten der Ethikkommissionen bei Forschungsprojekten zu genetischen Daten

Alle klinischen und nicht-klinischen Versuche mit (nicht-anonymisierten) genetischen Daten sowie Forschungsprojekte, die eine Weiterverwendung von verschlüsselten und unverschlüsselten genetischen Daten beinhalten, müssen von der zuständigen Ethikkommission bewilligt werden. Die Anforderungen an Aufklärung und Einwilligung werden geprüft. Gesuche zur Weiterverwendung werden von den Ethikkommissionen in verschiedenen Verfahren geprüft. Im ausserordentlichen Ausnahmefall – und nur nach besonderer Abwägung im Einzelfall durch die Ethikkommission – kann ein Gesuch mit Weiterverwendung genetischer Daten ohne Einwilligung über den Weg von Art. 34 HFG bewilligt werden.

Anhang 1: Definitionen nach Art. 3 GUMG

genetische Untersuchungen: zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen zur Abklärung von Eigenschaften des menschlichen Erbguts sowie alle weiteren Laboruntersuchungen, die unmittelbar darauf abzielen, solche Informationen über das menschliche Erbgut zu erhalten;

zytogenetische Untersuchungen: Untersuchungen zur Abklärung der Zahl und Struktur der Chromosomen;

molekulargenetische Untersuchungen: Untersuchungen zur Abklärung der molekularen Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNA), der Ribonukleinsäure und des unmittelbaren Genprodukts.

präsymptomatische genetische Untersuchungen: genetische Untersuchungen zur Abklärung von Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome;

pränatale genetische Untersuchungen: genetische Untersuchungen während der Schwangerschaft zur Abklärung von Eigenschaften des Erbguts des Embryos oder des Fötus;

pränatale Risikoabklärungen: Laboruntersuchungen, die Hinweise auf das Risiko einer genetischen Anomalie des Embryos oder des Fötus geben, die aber keine genetischen Untersuchungen sind, sowie Untersuchungen des Embryos oder des Fötus mit bildgebenden Verfahren;

Untersuchungen zur Familienplanung: genetische Untersuchungen zur Abklärung einer Anlageträgerschaft und des sich daraus ergebenden Risikos einer genetischen Anomalie für künftige Nachkommen.

Anhang 2: Beispiel

Eine jüngere Person erkrankt an einem Karzinom (kurative Situation, wird operiert). Am Tumorgewebe wird im Rahmen einer Studie eine umfassende genetische Sequenzierung durchgeführt (ohne Blutuntersuchung zur Keimbahntestung) mit dem Ziel, festzustellen, ob eine adjuvante Therapie mit einem bestimmten Medikament indiziert ist. Die Testung (Panel) enthält aber auch Gene, die für diese Fragestellung nicht unbedingt erforderlich wären, aber einfach mitgemacht werden, weil sie im Panel enthalten sind. Dabei wird eine (andere) genetische Veränderung nachgewiesen, die (falls sie auch in der Keimbahn vorhanden wäre) das Risiko erhöht, später im Leben an einer anderen Erkrankung als dem diagnostizierten Karzinom zu erkranken. Diese genetische Veränderung hat aber gar nichts zu tun mit der ursprünglichen Fragestellung, ob ein bestimmtes Medikament gegeben werden soll.

Wenn gezielt nach anderen Genen in somatischem Tumorgewebe gesucht wird, und diese Ergebnisse in der Keimbahn verifiziert werden, dann braucht es eine Aufklärung analog GUMG. Wenn als Nebenbefund im Panel ein Gen identifiziert wird, welches präsymptomatisch sein könnte (und ebenfalls in der Keimbahn vorhanden ist), dann handelt es sich um einen relevanten Zufallsbefund. Über diese Möglichkeit sowie den Umgang mit Zufallsfunden muss informiert werden (nach HFG).

Anhang 3: Abgrenzung Bakteriengenetik-Humangenetik Sequenzierungen und genetische Untersuchungen an Bakterien, Viren und Pilzen fallen nicht unter das GUMG und auch nicht unter das HFG, da es sich nicht um Forschung mit humanen gesundheitsbezogenen Daten handelt. Die Abgrenzung, ob ein Forschungsprojekt unter das HFG fällt oder nicht, kann insbesondere dann schwerfallen, wenn Untersuchungen am sogenannten Mikrobiom durchgeführt werden. Das Mikrobiom ist Teil des menschlichen Organismus. Eine isolierte Sequenzierung des Mikrobioms fällt unter den Begriff Bakteriengenetik und nicht Humangenetik. Eine Bewilligung durch eine Ethikkommission ist für solche Projekte nicht erforderlich.

Werden genetische Daten des Mikrobioms oder anderer Bakterien- resp. Virusgenomik korreliert zu gesundheitsbezogenen Personendaten, fällt das Forschungsprojekt unter das HFG. In diesen Fällen handelt es sich dann um bewilligungspflichtige Forschungsprojekte. Siehe auch den von swissethics veröffentlichten Leitfaden zur Grundlagenforschung[5].

Anhang 4: Schlussbemerkung: Anwendung von Art. 34 HFG

Im Ausnahmefall ist denkbar, dass eine Weiterverwendung bereits erhobener genetischer Daten im Rahmen eines speziellen Forschungsprojekts auch bei fehlender Einwilligung der betroffenen Personen durch die Ethikkommission bewilligt werden kann. Dazu müssen die Voraussetzungen gemäss Art. 34 HFG erfüllt sein: Es muss nachgewiesen werden, dass das Interesse der Forschung mit genetischen Daten gegenüber den Persönlichkeitsinteressen des Individuums überwiegt. Ferner sind Voraussetzungen definiert, die eine Unmöglichkeit oder Unverhältnismässigkeit der Einholung einer Einwilligung erklären, z.B. wenn es sich um sehr viele Datensätze oder um bereits verstorbene Personen handelt oder der Zeitraum der Datenerhebung sehr lange zurückliegt und diese Personen resp. deren Angehörige nicht kontaktiert werden können.

Generell ist jedoch die Weiterverwendung genetischer Daten zum Forschungszweck ohne Einwilligung besonders heikel, da möglicherwiese relevante Ergebnisse generiert werden, die es notwendig machen, die Angehörigen zu kontaktieren, um diesen die relevanten Befunde nicht vorzuenthalten. Da die Angehörigen aber gar nicht angefragt und involviert sind, handelt es sich um eine besondere Situation, die es für die Ethikkommission ethisch sehr problematisch macht, eine Genehmigung mit fehlender Einwilligung zu erteilen. Daher bleibt diese Sondersituation voraussichtlich nur ganz spezifischen Einzelfällen vorbehalten.

[5] swissethics: Basic Research: Guidance for researchers (v2.0, 01.06.2021), https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/guidance-document-for-researchers_basic-research.pdf