

Richtlinie zum Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung

Gesetzliche Grundlagen

Das Selbstbestimmungsrecht einer Person beinhaltet das Recht, über Forschungsergebnisse informiert zu werden, die ihre Gesundheit betreffen.¹ Dieses Recht geht über ein reines Auskunftsrecht hinaus; es verpflichtet die Forschenden zu einer aktiven Information im Sinne einer Bringschuld.²

Gemäss Botschaft zum Humanforschungsgesetz wird das Informationsrecht insofern eingeschränkt, als es sich um einen weitgehend gesicherten Befund handeln muss. Darüber hinaus verfügt der Forschende – in Abhängigkeit von der medizinischen Relevanz des Befundes – über einen Entscheidungsspielraum, ob und in welchem Umfang er/sie eine betroffene Person informiert.³

Eine Person kann auf ihr Informationsrecht verzichten; sie hat also nicht nur ein Recht auf Wissen, sondern auch ein Recht auf Nichtwissen.⁴

Um ihre Rechte differenziert wahrnehmen zu können, ist eine Person vor Einbezug in ein Forschungsprojekt entsprechend aufzuklären;⁵ sie ist explizit auf ihr Recht auf Information bzw. ihr Recht auf Verzicht der Information hinzuweisen.⁶

Eine vergleichbare Aufklärungsverpflichtung der Forschenden besteht auch bei einer beabsichtigten Anonymisierung biologischen Materials und genetischer Personendaten im Hinblick auf weitere Forschungsprojekte;⁷ denn sollten aus diesen Daten bzw. Proben durch zukünftige Forschungsprojekte relevante neue Erkenntnisse gewonnen werden, ist eine Rückverfolgbarkeit zu der Person nicht mehr möglich.

Die «Reichweite» von Zufallsbefunden

Zufallsbefunde sind nicht intendierte Begleitbefunde, die durch Untersuchungen von Versuchsteilnehmern in einem Forschungsprojekt gewonnen werden, zum gegenwertigen Zeitpunkt asymptomatisch sind und potentiell deren Gesundheit oder reproduktive Eigenschaften betreffen. Sie stehen in keinem Zusammenhang mit dem primären Untersuchungsziel. Zufallsbefunde sind insbesondere in der Hirnforschung durch den Einsatz bildgebender Verfahren und im Rahmen genetischer Untersuchungen zu erwarten. In diesem Dokument wird auf den Ausschnitt der klinisch relevanten Zufallsbefunde im Rahmen von Forschung fokussiert.

¹ Art. 8 HFG.

² Poledna T. Kommentar zu HFG Art. 8 in Stämpfli Handkommentar zum Humanforschungsgesetz, S. 192 ff. Hrsg. B. Rüttsche; Bern: Stämpfli Verlag AG 2015.

³ Botschaft zum HFG 2009, S. 8099 ff.

⁴ Art. 8 HFG.

⁵ Art. 16 Abs. 2 lit. e HFG.

⁶ Art. 7 Abs. 1 lit. f KlinV; Art. 8 Abs. 1 lit. e HFV.

⁷ Art. 30 lit c HFV.

Unabhängig von einer individuellen gesundheitlichen Gefährdung (z.B. Hinweis auf einen Tumor) können Zufallsbefunde mit weiteren persönlichen Konsequenzen verbunden sein und Einfluss auf die familiäre Situation und Lebensplanung nehmen – z.B. aufgrund der Mitteilungspflicht des Versicherungsnehmers bei Abschluss einer Lebensversicherung oder privaten Krankenversicherung. Sie können genetisch verwandte Angehörige tangieren, z.B. bei Feststellung einer genetischen Veranlagung für das Auftreten einer Erkrankung. Nicht zuletzt können Zufallsbefunde mit einer Gefährdung Dritter einhergehen, z.B. durch den Einfluss auf die Fahreignung oder durch eine Einschränkung der Berufsausübung.

Die erhebliche Reichweite von Zufallsbefunden unterstreicht einerseits die Bedeutung des Selbstbestimmungsrechts einer Person, d.h. das Respektieren ihrer Autonomie und der Schutz ihrer Privatsphäre; sie beinhaltet jedoch andererseits eine Problematik hinsichtlich ethischer Konfliktsituationen und zeigt die Grenzen des Selbstbestimmungsrechts auf.⁸

Bei Verdacht oder einem Hinweis auf einen schwerwiegenden medizinischen Befund und ggfs. einer potentiellen Gefährdung Dritter kollidiert das Recht auf Nichtwissen mit der ärztlichen Fürsorgepflicht und der insbesondere für Ärztinnen und Ärzte geltenden gesetzlichen Verpflichtung zu Hilfeleistung.⁹ Das Recht auf Nichtwissen gilt daher nicht absolut.

Bei der Beurteilung eines Zufallsbefundes ist zu beachten, dass dieser in der Regel nicht unter einer diagnostischen Fragestellung und den standardisierten Bedingungen einer medizinischen Diagnostik erhoben wurde. Ein Beispiel hierfür ist die Untersuchung von MRI-Sequenzen, die für eine spezielle Diagnostik nicht geeignet sind. Ein Zufallsbefund ist keine gesicherte klinische Diagnose. Einer Versuchsperson ist daher die Abklärung eines Befundes nahe zu legen oder ggfs. sogar dringend zu empfehlen - die undifferenzierte Ad hoc-Mitteilung eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes verbietet sich jedoch.

Bei zusätzlichen genetischen Befunden¹⁰ entspricht es dem internationalen Standard, dass nur Ergebnisse mitgeteilt werden sollen, die wissenschaftlich valide und durch ein dafür zugelassenes Labor analytisch bestätigt und gesichert worden sind.¹¹ Da Ergebnisse aus Forschungslaboratorien in der Regel nicht validiert sind, bedarf es auch hier einer weiteren diagnostischen Abklärung, was im Vorfeld im Rahmen der Aufklärung einer Versuchsperson zu adressieren ist.

Ein weiterer Aspekt der Beurteilung betrifft die Relevanz eines Zufallsbefundes für die betroffene Person. Vielen Befunden kommt keine medizinische Relevanz zu. Auch bei Inanspruchnahme des Rechts auf Information besteht keine Mitteilungsverpflichtung auf Seite des Forschenden bei nicht weiter abklärungspflichtigen Befunden. Entscheidend sind Fragen nach dem Schweregrad, der Vorhersagbarkeit des weiteren Verlaufs und ob therapeutische Optionen zur Verfügung stehen oder nicht. Falls Letzteres nicht der Fall sein sollte, ist dennoch der medizinische Fortschritt zu berücksichtigen. Ein Befund kann ggfs. erst Jahre später für eine Person relevant sein; der Befundabklärung und -sicherung kommt somit unter Umständen eine eigenständige Bedeutung zu.

⁸ Andorno R. The right not to know: an autonomy based approach. J Med Ethics 2004; 30: 435-440.

⁹ Art. 128 StGB; Art. 40 MedBG.

¹⁰ Aufgrund des aktiven Hinterfragens ist es im Rahmen genetischer Untersuchungen adäquater, von Zusatzbefunden an Stelle von Zufallsbefunden zu sprechen.

¹¹ In der Schweiz sind genetische Zusatzbefunde durch ein vom BAG zugelassenes Labor zu bestätigen. Vgl. auch Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik Med 2014; 26: 105-119.

Pflichten der Forschenden

Durch die Teilnahme an einem Forschungsprojekt wird nicht automatisch ein Arzt-Patienten-Verhältnis etabliert. Forschung dient nicht einer ärztlichen Individualdiagnostik. Die Pflichten eines Forschenden, insofern er nicht gleichzeitig einen ärztlichen Behandlungsauftrag hat, sind begrenzt.¹² Die Versuchsteilnehmer sind im Rahmen des Aufklärungsprozesses explizit darauf hinzuweisen, um falsche Erwartungen zu vermeiden (Vermeidung eines *diagnostischen Missverständnisses*).

Die meisten Forschungsprojekte finden jedoch im Rahmen eines Arzt-Patienten-Verhältnisses statt. Ärztlichen Fürsorge- und Hilfeleistungsverpflichtungen kommt somit eine wesentliche Bedeutung zu. Darüber ist in diesem Kontext zu berücksichtigen, dass eine Patientin / ein Patient die unterschiedlichen Rollen von forschendem und behandelndem Arzt in der Praxis gar nicht differenziert wahrnimmt.

Grundsätzlich hat der Forschende das Autonomieprinzip (*Prinzip der informationellen Selbstbestimmung*) und entsprechende Rechte der Versuchsteilnehmer zu beachten. Er trägt die Verantwortung für eine angemessene Aufklärung der Versuchsteilnehmer über die Möglichkeit von Zufallsbefunden und deren medizinische und soziale Konsequenzen – und auch über die Konsequenzen der Information (z.B. die damit verbundene psychische Belastung) und die Konsequenzen einer Inanspruchnahme des Rechts auf Nichtwissen (*aufgeklärtes Nichtwissen*¹³).

Weiterhin muss der Forschende das *Prinzip der Schadensvermeidung* beachten. Eine Schädigung des Versuchsteilnehmers im Zusammenhang mit der Entdeckung oder Mitteilung eines Zufallsbefundes ist zu vermeiden.¹⁴ Im Rahmen prospektiver Forschung sind die Daten, z.B. Bilddaten in der Hirnforschung, sorgfältig und zeitnah auszuwerten. Mit den Versuchspersonen ist im Rahmen der informierten Einwilligung zu vereinbaren, wie mit Zufallsbefunden umgegangen wird. Das betrifft neben der prinzipiellen Frage nach der Kommunikation von Zufallsbefunden vor allem auch die nach einer weiteren diagnostischen Abklärung. Das Prinzip der Schadensvermeidung wird verletzt durch das Ignorieren verdächtiger Befunde, durch die eigenmächtig verzögerte Mitteilung eines Zufallsbefundes oder durch das Versäumnis, eine angezeigte weiterführende Diagnostik zeitnah zu organisieren.¹⁵

Aufklärungs- und Einwilligungsformulare können das persönliche Aufklärungsgespräch und eine ausführliche Information, die den Erwartungen und dem Verständnis der Versuchsperson entspricht, nicht ersetzen.

Der Umgang mit Zufallsbefunden ist nicht nur in den Aufklärungsdokumenten, sondern detailliert auch im Studienprotokoll (Forschungsplan) abzubilden.

Sollten Proben ins Ausland versandt werden und ist mit genetischen Zufallsbefunden zur rechnen, muss erwähnt werden, wie in dieser Situation umgegangen wird.

¹² Vgl. auch Miller FG, Mello MM, Joffe S. Incidental findings in human research subjects: what do investigators owe research participants? J Law Med Ethics 2008; 36: 271-281.

¹³ Klinkhammer G. Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen – Eine klare Vereinbarung treffen. Deutsches Ärzteblatt 2012; 109: A1688.

¹⁴ Heinemann T, Hoppe C, Listl S, et al. Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Deutsches Ärzteblatt 2007; 104: A1982-A1987.

¹⁵ ebda.

Empfehlungen der Kantonalen Ethikkommissionen

- Ist bei einem Forschungsprojekt mit dem Auftreten von Zufallsbefunden zu rechnen, sollten die Aufklärungsdokumente idealerweise detaillierte Informationen über die Art der Zufallsbefunde, ihre Auftretenswahrscheinlichkeit, die mit ihnen verbundenen medizinischen, ggfs. auch beruflichen und sozialen Konsequenzen, die Modalitäten einer weiteren diagnostischen Abklärung und eine Angabe zum Zeitraum der Datenauswertung beinhalten.¹⁶ Die Versuchsteilnehmer sind – sofern zutreffend – auch darüber zu informieren, dass nur ausgewählte Befunde mitgeteilt werden. In Bezug auf eine weitere diagnostische Abklärung ist das Recht auf freie Arztwahl zu beachten und ggfs. die Frage nach der Kostenübernahme zu beantworten, z.B. für eine genetische Beratung.
- Zufallsbefunde können zu ethischen Konfliktsituationen führen, wenn das Autonomieprinzip mit dem ärztlichen Fürsorgeprinzip oder dem Nichtschädigungsprinzip kollidiert.¹⁷ Bei zu erwartenden medizinisch relevanten Zufallsbefunden, die einer dringlichen diagnostischen Abklärung und medizinischen Intervention bedürfen und / oder mit einer potentiellen Gefährdung anderer Personen verbunden sind, gehen die Ethikkommissionen grundsätzlich von einer Mitteilungspflicht der Forschenden aus. In diesen Fällen ist es legitim, die Teilnahme am Forschungsprojekt an die Voraussetzung zu binden, dass Zufallsbefunde mitgeteilt werden¹⁸, sei es an die Versuchspersonen direkt oder ggfs. an den Hausarzt (definiert als Einschlusskriterium). Versuchspersonen, die ihr Recht auf Nichtwissen in Anspruch nehmen möchten, sind entsprechend von dem Forschungsprojekt auszuschliessen.
- Ist im Rahmen eines Forschungsprojektes mit zusätzlichen genetischen Befunden, z.B. durch eine Genomsequenzierung, zu rechnen, wird die gezielte Auswertung und Mitteilung «medizinisch erheblicher» Befunde (z.B. über genetische Veränderungen, die mit einem erhöhten Brustkrebs- oder Darmkrebsrisiko assoziiert sind) grundsätzlich befürwortet.¹⁹ Die Aufklärung sollte anhand von konkreten Beispielen erfolgen und auch darüber informieren, welche Art von Befunden nicht ausgewertet und nicht mitgeteilt werden. Der Versuchsperson ist im Rahmen der Einwilligung explizit die Möglichkeit einzuräumen, über die Befunde nicht informiert werden zu wollen – zumal die Mitteilung zu psychosozialen Belastungen und Nachteilen in versicherungs- und arbeitsrechtlicher Sicht führen kann.²⁰

Problematisch sind Befunde unklarer Bedeutung – insbesondere genetische Varianten mit einer fraglichen Pathogenität. Inwieweit ein Recht auf Information überhaupt geltend

¹⁶ Z.B. Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. J Law Med Ethics 2008; 36: 219-248.

¹⁷ Schmücker R. Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde? Preprints and Working Papers of the Centre for Advanced Study in Bioethics 36. Westfälische Wilhelms-Universität Münster: 2012.

¹⁸ Ogbuka C. Managing serious incidental findings in brain-imaging research: when consent for disclosure is declined. J Cognition Neuroethics 2014; 2: 51-59.

¹⁹ Vgl. Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projektgruppe. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Genomsequenzierung. Heidelberg: Juni 2013. https://www.marsilius-kolleg.uni-heidelberg.de/md/einrichtungen/mk/presse/stellungnahme_heidelberger_praxis_der_ganzgenomsequenzierungl_2013-06-12.pdf. Zugriff am 27.09.2018.

²⁰ Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik Med 2014; 26: 105-119.

gemacht werden kann, ist umstritten.²¹ Es kann sinnvoll sein, potentielle Befunde zur Beurteilung der Mitteilungsrelevanz in Kategorien zu unterteilen²² und mit den Versuchspersonen eine entsprechende Vereinbarung über Information bzw. Nichtinformation zu treffen.

- Generell darf den Versuchspersonen nichts versprochen werden, was aus organisatorischen Gründen nicht umsetzbar ist und daher nicht eingehalten werden kann. Sollten Zufallsbefunde erst zu einem späten Zeitpunkt nach einer Probenentnahme vorliegen, kann es legitim sein, auf die Mitteilung von Befunden zu verzichten. In der Aufklärung ist dann entsprechend darauf hinzuweisen.

Die Richtlinie wurde von Dr. med. Peter Kleist, Geschäftsführer der Kantonalen Ethikkommission Zürich, ausgearbeitet.

Sie enthält Anregungen von verschiedenen Mitgliedern des swissethics-Ausschusses.

Den folgenden Personen gilt besonderer Dank für ihre wertvollen Hinweise und Ergänzungen:

Prof. Dr. Anita Rauch

Direktorin Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

Prof. Dr. Andreas Luft, Prof. Dr. Sven Schippling, Prof. Dr. Dominik Straumann

Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Prof. Dr. Effy Vayena

Leitung Institut für Bioethik und Health Policy, ETH Zürich

²¹ Hofmann B. Incidental findings of uncertain significance: to know or not to know – that is not the question. *BMC Medical Ethics* 2016; 17:13.

²² Z.B. Fisher E, Achilles S, Tönnies H, Schmidtke J. Konzepte zur Mitteilung genetischer Zusatzbefunde in der medizinischen Diagnostik und Forschung. *Bundesgesundheitsblatt* 2015; 58: 166-173.