

*Projektgruppe EURAT
„Ethische und Rechtliche Aspekte
der Ganzgenomsequenzierung des
menschlichen Genoms“*

Stellungnahme

ECKPUNKTE FÜR EINE HEIDELBERGER PRAXIS DER GANZGENOMSEQUENZIERUNG

Heidelberg, November 2015
2. aktualisierte Auflage

Stellungnahme

ECKPUNKTE FÜR EINE
HEIDELBERGER PRAXIS DER
GANZGENOMSEQUENZIERUNG

GELEITWORT ZUR ZWEITEN AUFLAGE DER EURAT-STELLUNGNAHME

Die Fortschritte der Lebenswissenschaften haben viele Errungenschaften der modernen Medizin ermöglicht. Bei der Suche nach besseren Möglichkeiten zur Behandlung von Krebserkrankungen gehört derzeit die Ganzgenomsequenzierung zu den besonders vielversprechenden Ansätzen. Die bisherigen Erfahrungen sind ermutigend. Es ist anzunehmen, dass die Ganzgenomsequenzierung schon bald zum Standardrepertoire der Krebsdiagnostik gehören wird.

Mit dem zunehmenden Einsatz der Ganzgenomsequenzierung in der medizinischen Forschung und in der Krankenversorgung gewinnen auch die mit dieser Technologie verbundenen ethischen und rechtlichen Aspekte an Bedeutung. Die Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“ greift diese Fragen auf und zeigt praktische Lösungen auf.

Die Empfehlungen sind das Ergebnis der *inter-disziplinären* und *inter-institutionellen* Zusammenarbeit am Wissenschaftsstandort Heidelberg im Rahmen des universitären Zukunftskonzepts in der Exzellenzinitiative. Das Forschungsprojekt „Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“ (EURAT) am Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg bot die Plattform und die notwendigen Ressourcen für intensive Diskussionen und fundierte Recherchen. So konnten Wissenschaftler/innen der Universität, des Universitätsklinikums Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Europäischen Molekularbiologie Labors (EMBL) sowie des Max-Planck-

Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht (MPIIL) die normativen Herausforderungen der Ganzgenomsequenzierung erörtern und Lösungsansätze entwickeln. Ihre wissenschaftlichen und klinischen Expertisen aus den Disziplinen Humangenetik, Pathologie, Onkologie, Bioinformatik, Verfassungsrecht, Ethik und Gesundheitsökonomie bilden die Grundlage des interdisziplinären Austauschs und der daraus erwachsenen Stellungnahme.

Die Universität Heidelberg, ebenso wie das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das Universitätsklinikum Heidelberg haben den in der Stellungnahme enthaltenen Forscherkodex für ihren jeweiligen Wirkungsbereich für verbindlich erklärt. Damit setzen sie bewusst ein Beispiel für eine verantwortungsbewusste Selbstregulierung der Wissenschaft.

Die Stellungnahme fand weit über Heidelberg hinaus Beachtung. Aufgrund der hohen Nachfrage und der zahlreichen Rückmeldungen legt die Projektgruppe nun eine zweite, aktualisierte Auflage vor. Damit wird noch einmal betont, dass am Wissenschafts- und Medizinstandort Heidelberg wissenschaftlicher Fortschritt und gesellschaftliche Verantwortung als zwei Seiten einer Medaille gesehen und gelebt werden.

Heidelberg, im September 2015



Prof. Dr. Bernhard Eitel
Rektor der Universität Heidelberg

INHALTSVERZEICHNIS

- 2 Geleitwort zur zweiten Auflage
- 6 Vorwort zur zweiten Auflage
- 10 Vorwort zur ersten Auflage
- 14 Mitwirkende
- 16 **Präambel**
- 18 **A. Kodex für Forscher, die an der Ganzgenomsequenzierung, insbesondere von Patienten-Genomen, beteiligt sind, und seine Erläuterungen**
- 38 **B. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur „Versorgungsforschung zur Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“**
- 50 **C. Patienteninformation, Einwilligungserklärung und Patientenauskunft zur „Genomsequenzierung in der Krebsforschung“**
- 64 (1) Grundsätze der erarbeiteten Dokumente
- 66 (2) Erläuterungen zu den erarbeiteten Dokumenten

66	(2.1) Die kulturelle Veränderungskraft der Genomsequenzierung
67	(2.2) Normative Grundlagen
69	(2.3) Grenzen des klassischen Konzepts von Aufklärung, Einwilligung und Beratung
71	(2.4) Umgang mit Zusatzbefunden
74	(2.5) Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen
75	(2.6) Die Verantwortung von Forschern in der Genomforschung
76	(2.7) Die ökonomische Dimension
77	(2.8) Schutz der genetischen Daten einer Person
80	Orientierungspunkte für eine Datenschutz-Regelung
95	Anlagen zu den Orientierungspunkten für eine Datenschutz-Regelung
98	Literaturverzeichnis
106	Referenztexte des Forscherkodex
110	Impressum

VORWORT ZUR ZWEITEN AUFLAGE

Angesichts des schnellen Fortschritts der Sequenzierungstechnologie und der bioinformatischen Auswertung, die es erstmals ermöglichten ganze Genome einzelner Menschen in wenigen Tagen zu analysieren, hat sich die Projektgruppe EURAT in Heidelberg konstituiert, um die ethischen und rechtlichen Implikationen genomweiter Analysen zu antizipieren und praxisnahe Vorschläge für einen verantwortungsvollen Umgang mit den neuen technischen Möglichkeiten zu erarbeiten.

Die Ergebnisse der ersten Projektphase wurden in Form einer Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“ im Juni 2013 veröffentlicht. Die in deutscher und englischer Sprache publizierten „Eckpunkte“ waren seitdem in gedruckter und elektronischer Form kostenfrei erhältlich. Da insbesondere die deutsche Printversion schnell vergriffen war, erscheinen die „Eckpunkte“ jetzt in zweiter Auflage.

Wir wollen die Neuauflage nutzen, um die Geschichte des EURAT Projektes fortzuschreiben und auf neue Entwicklungen in der ethischen und rechtlichen Diskussion hinzuweisen, die den Einsatz der „Next Generation Sequencing“ (NGS) Technologien begleiten. Damit wird deutlich, dass EURAT ein dynamisches Projekt ist, das wesentlich gekennzeichnet ist durch den kommunikativen Austausch zwischen den beteiligten Wissenschaftlern und Institutionen und das gemeinsame Bemühen, die Ent-

wicklungen im dynamischen Feld der Genomforschung im Sinne einer guten wissenschaftlichen Praxis zu gestalten.

Aktuell sind an der Projektgruppe EURAT Mediziner, Naturwissenschaftler, Bioinformatiker, Juristen und Ethiker aus der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, dem Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) beteiligt. Die erste Projektphase wurde im Rahmen der Exzellenzinitiative durch das Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg finanziert, eine Anschlussfinanzierung wurde durch den Innovationsfond des Landes Baden-Württemberg ermöglicht.

Die Veröffentlichung der Stellungnahme und die Präsentation auf medizinischen wie ethischen Fachtagungen haben zur Diskussion, Perzeption und kritischen Auseinandersetzung mit ethischen und rechtlichen Fragen der Genomsequenzierung sowohl in den öffentlichen Medien als auch in der akademischen Gemeinschaft beigetragen (siehe: <http://www.uni-heidelberg.de/totalsequenzierung>).

Wir nutzen die Gelegenheit, um Verbesserungsvorschläge aufzugreifen und lassen sie in die aktuelle Neuauflage einfließen. Wichtige Änderungen in der jetzigen Auflage betreffen insbesondere den Titel des Forscherkodexes. Legte der bisherige Titel „Kodex für nicht-ärztliche Wissenschaftler [...]“ nahe, dass Mediziner im Forschungskontext nicht angesprochen werden, wird einem solchen Missverständnis durch den geänderten Titel „Kodex für Forscher [...]“ vorgebeugt. Der Kodex bezieht sich auch auf Mediziner, die abseits der Patientenbehandlung als Forscher tätig sind und daher nicht in einem ärztlichen Behandlungsverhältnis mit dem Patienten stehen, dessen Genom im Forschungskontext analysiert wird. Ebenfalls erklärungsbedürftig ist die Verwendung des Begriffs „Befund“ für Ergebnisse im Forschungskontext (z.B. in der Diskussion um Zusatzbefunde), da Befunde üblicherweise ein zertifiziertes Verfahren voraussetzen, hier aber auch Untersuchungsergebnisse ohne Validierung gemeint sind. Im Deutschen bietet sich hier die Unterscheidung zwischen (Forschungs-)Ergebnis und (validiertem) Befund an. Da jedoch der Kodex an die englische Diskussion anknüpft, in der allein der Begriff „finding“ verwendet wird, haben wir am Begriff „Befund“ festgehalten, aber anhand einer Fußnote erläutert, dass damit auch Ergebnisse aus der Forschung und Prädiagnostik gemeint sind.

In der „Einwilligungserklärung“ von Patienten zur „Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“ haben wir die Passagen, die keine eigentliche Wahloption beinhalten, als reine Einverständniserklärung umformuliert.

Die „Patienteninformation und Einwilligungserklärung und Patientenauskunft zur ‚Genomsequenzierung in der Krebsforschung‘“ wird in einem Forschungsprojekt am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen gerade weiterentwickelt. Hierzu wurden Fokusgruppen mit Patienten durchgeführt, um deren Aufklärungs- und Rückmeldepräferenzen zu berücksichtigen und die Lesbarkeit und Verständlichkeit zu verbessern. Ziel des Projektes ist es, ein Verfahren zu etablieren, das die Patienten gut informiert und bei der Entscheidung zur Teilnahme an Sequenzierungsstudien unterstützt.

Mit Blick auf das ursprüngliche Anliegen, die Heidelberger Praxis der Genomsequenzierung lokal und kontextsensitiv zu gestalten, wurde der Kodex am 28.01.2014 mittels Senatsbeschluss an der Universität Heidelberg angenommen und gilt nun für alle Forscher der Universität Heidelberg auf dem Feld der Genomsequenzierung. Darüber hinaus wurde der Kodex am 19.12.2013 durch ein Rundschreiben des DKFZ-Vorstands an alle aktuellen Mitarbeiter und bei neuen Mitarbeitern durch eine zu leistende Unterschrift den anderen Handlungsrichtlinien zur guten wissenschaftlichen Praxis gleichgestellt. Durch die arbeitsrechtliche Einbindung trägt der Kodex zur Handlungssicherheit der Mitarbeiter bei. Jedoch wird er seine Funktion nur dann im vollen Umfang erfüllen, wenn die Mitarbeiter in Fortbildungen darüber unterrichtet werden und die Möglichkeit zum Diskurs gewährleistet wird, wofür die Institutionen die notwendigen Ressourcen bereitstellen müssten. Aus den bisher eingegangenen Anfragen und Rückmeldungen von anderen Universitäten und Forschungsinstitutionen wissen wir darüber hinaus, dass die Dokumente unserer Stellungnahme zur weiteren Orientierung für eigene Lösungen dienen.

Als Plattform für ethisch und rechtlich relevante Themen hat EURAT im Bereich von NGS weitere Entwicklungen angestoßen – etwa mit Blick auf den Datenschutz und die Rückmeldung von Zusatzbefunden.

Der Themenkomplex Datenschutz in der Genomforschung wurde bereits in der Erstauflage der „Eckpunkte“ beachtet und es wurden generische Lösungsvorschläge für die wichtigsten ethischen Fragen vorgestellt.

Mittlerweile hat eine Projektgruppe am DKFZ ein spezielles Rahmendatenschutzkonzept zum Umgang mit personenbezogenen Daten speziell für jene Forschungsprojekte mit genomischen Daten entwickelt, wobei auch EURAT beratend tätig war. Damit stellt sich das DKFZ seiner Verantwortung, langfristig und nachhaltig Forschung mit personenbezogenen Daten im onkologischen Umfeld zu ermöglichen und gleichzeitig die Vertraulichkeit dieser Daten zu gewährleisten sowie die Rechte und Interessen der Datenspender zu schützen. Das Rahmendatenschutzkonzept gilt institutsintern und es wird im letzten Kapitel zum Datenschutz erläutert. Ein zweites Thema, das die EURAT-Gruppe von Beginn an beschäftigt hat, ist der verantwortungsvolle Umgang mit genetischen Zusatzbefunden. Bei der Erstauflage der „Eckpunkte“ gingen wir davon aus, dass die Zahl der Zusatzbefunde mit der Zunahme der genomischen Daten und Forschungsprojekte ansteigen würde. Dies ist bislang nicht geschehen und offensichtlich methodisch bedingt, da die zur Bewältigung der Datensätze notwendigen Filter Zusatzbefunde ausschließen. Dagegen treten z.B. in der Krebsforschung durchaus Forschungsbefunde mit Gesundheitsrelevanz auf und werden gemäß der Vorgaben der Eckpunkte dem Patienten mitgeteilt. Sowohl der Forscherkodex wie die Patientenaufklärung tragen dazu bei, dass eine solche Rückmeldung vorbereitet und wahrgenommen wird.

Die Aktualisierung der „Eckpunkte“ führt damit die ethische und rechtliche Debatte zur Genomsequenzierung und die Möglichkeit der Selbstregulierung innerhalb der Forschungsinstitutionen fort.

PD Dr. Dr. Eva Winkler
(Projektsprecherin)

VORWORT ZUR ERSTEN AUFLAGE

Die Verbesserung der Techniken zur Analyse menschlicher Erbinformationen ermöglicht es heute, ganze Genome einzelner Menschen in sehr viel kürzerer Zeit zu analysieren als beim Abschluss des Human-Genomforschungsprojekts im Jahr 2003 (Collins et al. 2003, Levy et al. 2007). Heute steht ein hochdifferenziertes System von computerbasierten Analysemethoden zur Verfügung, mit denen die genetische Information in großer Breite und Tiefe in wenigen Tagen analysiert werden kann. Die Weiterentwicklung und Verbesserung dieser Analysemethoden, die sich unter den Begriffen „Totalsequenzierung“, „Genomsequenzierung“ und „Gesamtgenomsequenzierung“ oder „next generation sequencing of genomes“ zusammenfassen lassen, war und ist ein wichtiger Ansatz der Genomforschung.

Die Entwicklung der Sequenziertechnologien (sog. Hochdurchsatzverfahren) hat inzwischen einen Stand erreicht, der es ermöglicht, sie verstärkt in der medizinischen Grundlagenforschung und im klinischen Alltag einzusetzen. Genetische Merkmale und Ursachen von Krankheiten können nun früh erkannt werden, um Präventions- oder Therapiemöglichkeiten zu verbessern.

Das „clinical genome sequencing“ wird in Heidelberger Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen verstärkt als neue Diagnosemöglichkeit erprobt. So wurde etwa für das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) das Ziel formuliert, in naher Zukunft die Tumoren aller am

Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) behandelten Patienten zu sequenzieren (Wiestler 2012). In diesem Zusammenhang wurde 2011 das „DKFZ Heidelberg Center for Personalized Oncology“ (DKFZ-HIPO) geschaffen (biopro 2013). In der Patientenversorgung tragen die aus genetischen Analysen gewonnenen Informationen schon jetzt dazu bei, den Einsatz von Chemotherapeutika patientenspezifischer zu planen. Unter den Programmformeln „personalisierte Medizin“ oder „stratifizierte Medizin“ wird diese Entwicklung vorangetrieben (PHG Foundation 2011, 45ff., Deutscher Ethikrat 2012). Am Institut für Humangenetik wird die Totalsequenzierung zur Diagnose seltener Erkrankungen eingesetzt, und in der Pädiatrie sind ebenfalls die Genome von ersten Kindern mit Hirntumoren sequenziert worden, zum Teil mit einem direkten Einfluss auf Behandlungsentscheidungen (Lichter 2012).

Beim derzeitigen Stand des Wissens ist kein abschließendes Urteil darüber möglich, ob und in welcher Breite die Genomsequenzierung zu einem Routineinstrument der klinischen Diagnostik werden wird (Varmus 2010, Evans et al. 2011, Green et al. 2011, 206). Sicher ist jedoch: Ärzte, die diese Diagnosemöglichkeit verstärkt nutzen möchten, werden sich mit den ethischen, rechtlichen und ökonomischen Chancen und Herausforderungen auseinandersetzen, und Patienten, die sich in Heidelberg behandeln lassen, werden sich zunehmend im Rahmen der Patientenaufklärung mit diesen neuen genombasierten Diagnosemöglichkeiten und den damit verbundenen Chancen und Risiken befassen müssen.

Der Entwicklungsschub in Grundlagenforschung und medizinischer Anwendung der Genomsequenzierung bildete den Ausgangsimpuls für die Bildung einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus Medizinern, Naturwissenschaftlern, Bioinformatikern, Juristen, Ethikern und Wirtschaftswissenschaftlern in Heidelberg im Jahr 2011. In ihr arbeiten Wissenschaftler aus der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, dem Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und der Leibniz Universität Hannover zusammen.

Das im Rahmen der Exzellenzinitiative durch das Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg finanzierte Projekt (EURAT) setzte sich zum Ziel, am Standort Heidelberg die rechtlichen, ethischen und ökonomischen Dimensionen der Genomsequenzierung im klinischen Einsatz zu analysieren und praxisnahe Vorschläge für den Umgang mit den neuen technischen Möglichkeiten zu erarbeiten.

Die Arbeit der Projektgruppe hat zwei unterschiedliche Arten von Ergebnissen. Das sichtbare Ergebnis sind die gemeinsam erarbeiteten Dokumente: ein Kodex für nichtärztliche Wissenschaftler und seine Erläuterungen sowie zwei Mustertexte für Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen. Das zweite Ergebnis ist weniger sichtbar. EURAT hat in den beteiligten Einrichtungen Kommunikationsprozesse über die normativen Probleme initiiert. Damit sind Voraussetzungen geschaffen worden, in der Praxis vor Ort „verantwortliches“ und „treuhänderisches Handeln“ zu stärken.

Die Analysen und Kommunikationsprozesse im Rahmen des Heidelberger EURAT-Projekts sind an der Leitidee ausgerichtet, „verantwortliches Handeln zu veranlassen“ und „treuhänderisches Handeln“ (Kirchhof 2002, 29) bei den Akteuren vor Ort zu stärken, die die Genomsequenzierung an der Schnittstelle von Grundlagenforschung und Einsatz in der Patientenversorgung vorantreiben. Ins Zentrum gerückt wird damit die Fähigkeit zur Selbstregulierung von Medizinern und Forschern und nicht die Regulierung durch weitere staatliche Vorgaben.

Prof. Dr. Klaus Tanner
(Projektsprecher 2011–2013)

MITWIRKENDE

Projektgruppe

Prof. Dr. Claus R. Bartram	Humangenetik Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Roland Eils	Bioinformatik Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Universität Heidelberg
Prof. Dr. Christof von Kalle	Onkologie Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Prof. Dr. Hanno Glimm	Onkologie Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Prof. Dr. Dres. h.c. Paul Kirchhof, Bundesverfassungsrichter a.D.	Verfassungsrecht Universität Heidelberg
Dr. Jan Korbel	Bioinformatik, Genomsequenzierung European Molecular Biology Laboratory (EMBL)
Prof. Dr. Andreas E. Kulozik, PhD	Onkologie Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Peter Lichter	Tumorgenetik, Genomsequenzierung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Prof. Dr. Peter Schirmacher	Pathologie, Biobanking Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg	Gesundheitsökonomie Universität Hannover
Prof. Dr. Klaus Tanner	Theologie, Ethik Universität Heidelberg
Prof. Dr. Stefan Wiemann	Genomsequenzierung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Prof. Dr. Dr. Eva Winkler	Onkologie, Ethik Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Dr. h.c. Rüdiger Wolfrum	Verfassungsrecht und Völkerrecht Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, Universität Heidelberg

Wissenschaftliche Gesamtkoordination

Dr. Grit Schwarzkopf	Ethik (2010-2013) Konzeption der ersten Auflage Universität Heidelberg
Dr. Christoph Schickhardt	Ethik (2013-2014) Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg
Sebastian Schuol, M.A.	Ethik (2014-) Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. Martin Frank	Gesundheitsökonomie (2011-2013) Universität Hannover
Gösta Gantner, M.A.	Ethik (2011-2013) Universität Heidelberg
Dr. Fruzsina Molnár-Gábor	Rechtswissenschaften (2011-2013) Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht
Dr. Anne Prenzler	Gesundheitsökonomie (2011-2013) Universität Hannover

PRÄAMBEL

- In der Verantwortung des Wissenschaftlers, neue Erkenntnisse zur Heilung von Patienten zu suchen,
- in der Verpflichtung des Arztes, seinen Patienten nach neuestem Stand von Wissenschaft und Technik zu behandeln und an dessen Erneuerung mitzuwirken,
- in der Notwendigkeit, persönliche Daten des Patienten für die Behandlung und Forschung zu kennen, diese Kenntnis schonend zu nutzen und gegen das Mitwissen Unberechtigter abzusichern,
- im Bemühen um internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit, die nur im Geltungsbereich unterschiedlicher Rechtsordnungen möglich ist,
- in der Erfahrung, dass das herkömmliche Medizinrecht mit seinen Maßstäben für Diagnose, Aufklärung, Einwilligung, Behandlung *lege artis* und Dokumentation die Erfordernisse der Ganzgenomsequenzierung nicht angemessen berücksichtigt,
- im Bewusstsein, dass das Medizinrecht nur für den Arzt und nicht auch für den Forscher und deren Mitarbeiter gilt,
- in der Absicht, die Verantwortung für die Entwicklung dieses neuen Rechts in den Kliniken und Forschungseinrichtungen wahrzunehmen und insoweit den einzelnen Arzt und Forscher zu entlasten,

beschließt die EURAT-Gruppe folgende Dokumente:

A. Kodex für Forscher, die an der Ganzgenomsequenzierung, insbesondere von Patienten-Genomen, beteiligt sind, und seine Erläuterungen

B. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur „Versorgungsforschung zur Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“

C. Patienteninformation, Einwilligungserklärung und Patientenauskunft zur „Genomsequenzierung in der Krebsforschung“

A. Kodex für Forscher, die an der Ganzgenomsequenzierung¹, insbesondere von Patienten-Genomen, beteiligt sind, und seine Erläuterungen

Kodex

Erster Teil: Ethische Grundsätze

1. Achtung der Person und Selbstbestimmung des Patienten

Der Patient ist als Person zu achten. Wissenschaftler anerkennen den Patienten als Person,

- wenn sie den in der Einwilligungserklärung bekundeten Willen zum Umgang mit seinen Daten und Proben achten,
- wenn sie den Schutz der personenbezogenen Daten und Proben gewährleisten und
- wenn sie sorgfältig mit seinen medizinisch erheblichen Forschungsergebnissen umgehen.

Personen, die nicht in der Lage sind, sich frei und selbstständig zu entscheiden (nicht-einwilligungsfähige Personen), unterliegen einem besonderen Schutz.

2. Schadensvermeidung und Sorgfalt gegenüber dem Patienten

Genomweite Analysen sind nur nach sorgfältiger Abwägung von möglichen Risiken und Nutzen durchzuführen. Der potentielle Schaden für in die Forschung involvierte Personen ist zu minimieren. Personenbezogene Forschungsergebnisse mit medizinischer Relevanz sollen sorgfältig und zum Wohle des Patienten behandelt werden. Der Wissenschaftler muss die ihm zur Verfügung gestellten Proben und personenbezogenen Daten vor Missbrauch bewahren.

3. Nichtdiskriminierung

Der Schutz vor Diskriminierung verlangt die gleichberechtigte Achtung aller Personen, deren Genom(-Daten) in der Forschung verwendet werden. Jede Person muss in ihren Bedürfnissen und Interessen unparteiisch respektiert, vor Schaden geschützt und sorgfältig behandelt werden.

4. Schutz der Privatsphäre und vertrauensvoller Umgang mit personenbezogenen Daten

Der Schutz der Privatsphäre des Patienten ist zu gewährleisten. Hierzu sind ein vertraulicher Umgang mit den Daten und die Verschwiegenheit gegenüber unberechtigten Dritten uner-

¹ Anwendungsbereich: Sequenzierung von Genom, Transkriptom, Methylom und Teilbereichen davon.

lässlich. Oftmals müssen Daten verschiedener Art in breitem Umfang gespeichert, kombiniert, zugänglich gemacht oder ausgetauscht werden, um die wissenschaftlichen Ziele erreichen zu können. Alle Wissenschaftler haben die Datenschutzvorgaben strikt zu befolgen, wie sie im jeweiligen Forschungsprojekt oder Institut und in Einklang mit dem Recht gelten. Alle beteiligten Wissenschaftler sind gehalten, Verstöße gegen die bestehenden Regularien zu melden und auf die stetige Verbesserung des Datenschutzes (Anpassung an neue Gegebenheiten) hinzuwirken.

Das menschliche Genom in seinem natürlichen Zustand darf keinen finanziellen Gewinn eintragen.

Zur guten wissenschaftlichen Praxis zählt die Redlichkeit (Professionalität, Ehrlichkeit, Transparenz) beim Umgang mit Proben, Daten und Forschungsergebnissen. Sie wird verfehlt durch wissenschaftliche Unredlichkeit (Täuschung, Plagieren, unberechtigte Verwendung fremder Erkenntnisse). Bei der Forschung mit Patientengenomen kommt den Daten besonderer Schutz zu, weil sie möglicherweise auch medizinisch erhebliches Wissen über den betroffenen Patienten erschließt, das seinem Wohl direkt zuträglich sein kann.

Genomforschung dient dem Wohl der Menschheit. Ihr gesellschaftlicher Nutzen liegt sowohl im besseren Verständnis der biologischen Grundlagen als auch in der klinischen Anwendung. Die breite Teilhabe an wissenschaftlichen Ergebnissen, auch der Öffentlichkeit, ist zu gewährleisten.

Forschung am menschlichen Genom ist dem Schutz künftiger Generationen verpflichtet, da es die biologische Einheit und Vielfalt aller Mitglieder der menschlichen Gemeinschaft repräsentiert.

5. Unentgeltlichkeit

6. Gute wissenschaftliche Praxis

7. Gesellschaftlicher Nutzen

8. Schutz künftiger Generationen

Schlussbemerkung Die folgenden Richtlinien sollen eine gute Forschung auf der Basis dieser Grundsätze ermöglichen und dienen zugleich dem Schutz der Patienten und der Forscher.

Zweiter Teil: Richtlinien

I. Geltungsbereich der Richtlinien Die Richtlinien gelten für Forscher, die an der Auswertung und Erforschung von Patientengenomen beteiligt sind.

II. Adressaten Dieser Kodex gilt für jeden einzelnen Forscher im definierten Geltungsbereich sowie für die Leitungsgremien der betroffenen Institutionen.

1. Der einzelne Forscher Dem einzelnen Forscher kommt eine berufsspezifische Handlungsverantwortung aufgrund seiner Forschung mit und an Patientengenomen und aufgrund seines humangenetischen Wissens zu.

2. Leitungsgremien der betroffenen Institutionen Den Leitungsgremien kommt eine Organisationsverantwortung zu.

III. Rechtliche Verantwortlichkeit Für die Einhaltung der geltenden rechtlichen Regelungen ist jeder Wissenschaftler selbst verantwortlich. Er hat sich über die für ihn geltenden rechtlichen Regelungen zu vergewissern und für ihre Einhaltung in seinem Zuständigkeitsbereich Sorge zu tragen. Die Projektleiter, die Abteilungsleiter und die Institutionsleiter tragen zugleich – insbesondere im Rahmen der rechtlich gebotenen Aufsichtspflicht – Verantwortung für die Verhältnisse in der ganzen Einheit, die ihnen untersteht.

Die Rechte und Pflichten des Wissenschaftlers sollen durch diesen Kodex im Wege der Selbstregulierung bekräftigt und im

Kontext der Ganzgenomsequenzierung von Patienten-Genomen präzisiert werden, um sowohl den Patienten als auch den Forscher zu schützen.

Mögliche Risiken sind vor der Durchführung des Forschungsvorhabens abzuschätzen. Risiken – insbesondere die Gefahr des Missbrauchs der Forschungsergebnisse und personenbezogener Daten und Proben – sind zu minimieren. Unvermeidliche, aber verantwortbare Risiken sollen dokumentiert und dem Patienten vor der Einwilligung mitgeteilt werden.

Forscher haben sich zu vergewissern, dass für die Sequenzierung und Analyse eines jeden Genoms eine Einwilligungserklärung des Patienten und ein Votum der zuständigen Ethik-Kommission vorliegt.

Proben dürfen auch über die Dauer des Forschungsprojekts hinaus in pseudonymisierter Form aufbewahrt werden, wenn der Patient in ihre Verwendung in weiteren Forschungsprojekten eingewilligt hat. Andernfalls sind sie nach Abschluss des Forschungsprojekts zu vernichten.

Daten dürfen nur für die durch die Einwilligung des Patienten genehmigten Vorhaben verwendet werden. Ihre Verwendung unterliegt den folgenden Vorgaben zum Datenschutz.

Forschung mit unverschlüsselten patientenbezogenen Datensätzen muss ausgeschlossen werden. Die Sequenzdaten sind kodiert zu speichern. Die Pseudonymisierung stellt den bestmöglichen Schutz vor unbefugter Re-Identifizierung dar, wenn medizinisch erhebliche Ergebnisse unter Umständen dem behandelnden Arzt des Patienten mitgeteilt werden sollen (siehe Nr. 7).

IV. Einzelne Richtlinien

1. Risiken

2. Einwilligungserklärung und Ethik-Votum

3. Proben

4. Daten

a) Daten-Gewinnung und Verwendung

b) Datensicherheit

Werden weitere Patientendaten und klinische Daten an den Forscher überstellt, so müssen sie ebenfalls pseudonymisiert werden.

Dem Treuhänder (Keyholder) ist untersagt, die für eine Re-Identifizierung nötigen Codes an unberechtigte Dritte weiterzugeben.

Den Zugriff auf die Daten und ihre Verwendung regeln die geltenden Datenschutzgesetze.

Wissenschaftler sind zur Geheimhaltung verpflichtet. Eine Weitergabe von Daten an unberechtigte Dritte (Versicherungen, Arbeitgeber) ist verboten. Bei Anfragen von Verwandten ist auf den zuständigen Arzt zu verweisen.

Grundsätzlich stellt sich die Frage der Zeugnisverweigerung gegenüber Strafverfolgungsbehörden nicht, da der Forscher nur mit pseudonymisierten Daten arbeitet und deshalb keine Auskunft über die Identität geben kann. In allen anderen Fällen muss geprüft werden, ob sich das Zeugnisverweigerungsrecht des behandelnden Arztes ausnahmsweise auch auf den Forscher erstreckt. Im Übrigen haben die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes über die Ergänzung und Konkretisierung der ärztlichen Schweigepflicht bei der Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen Vorrang.

- c) Weiterleitung und Zugriff auf Datenbanken
- Patientenbezogene Datensätze dürfen nur verschlüsselt an (lokale, nationale oder internationale) Datenbanken weitergegeben werden. Werden pseudonymisierte Datensätze, die eine Re-Identifizierung des Patienten zulassen, in Forschungsdatenbanken eingespeist, muss der Zugriff transparent, einheitlich und unter Beachtung der geltenden Datenschutzbestimmungen geregelt werden. Öffentliche Datenbanken ohne Zugriffsbeschränkung dürfen Daten des einzelnen Patienten, die eine Re-Identifizie-

zung über Genomsequenzierung nach dem jeweiligen Stand der Technik ermöglichen, nicht enthalten.

Zur Sicherung einer guten wissenschaftlichen Praxis sind die Primärdaten und Forschungsergebnisse (auch Zwischenergebnisse) sicher in den Institutionen, in denen sie entstanden sind, aufzubewahren.

Um eine Teilhabe zum Wohle aller zu gewährleisten, sollten Forschungsergebnisse einer breiten Öffentlichkeit in angemessener Weise zugänglich gemacht werden.

Ergebnisse aus genomweiten Analysen können zu der Einsicht führen, dass ohne dieses Wissen dem entsprechenden Patienten ein Schaden zugefügt oder sein Leid vergrößert werden würde. In diesem Fall kann eine Intervention des Wissenschaftlers geboten sein: Wenn dieses Wissen personenbezogen ist, sollte es der zuständigen Stelle oder dem behandelnden Arzt des betroffenen Patienten mitgeteilt werden, sofern die Einwilligungserklärung dies nicht ausschließt.

Die Rückmeldung von für die Gesundheit möglicherweise erheblichen Befunden² erfolgt immer über den behandelnden Arzt. Er allein hat zu entscheiden, ob er diese Ergebnisse durch ein Routinediagnostiklabor validieren und womöglich an den Patienten weiter geben wird.

Bei Rücknahme der Zustimmung sind die Daten und Proben unverzüglich zu löschen. Um einem möglichen Widerruf des Patienten entsprechend Folge leisten zu können, muss dokumentiert werden, wohin die den Betroffenen bezüglichen Daten und Gewebeproben übermittelt worden sind. Bei anonymisierten Daten und Gewebeproben und solchen, die bereits verarbeitet oder in verschlüsselter Form weitergegeben worden sind,

² Der Begriff „Befund“ wird im Folgenden nicht im Sinne des Gendiagnostikgesetzes verwendet, sondern erfasst auch die Prädiagnostik. D.h. wir verstehen unter „Befund“ nicht nur validierte Ergebnisse, sondern auch Forschungsergebnisse, die noch der Validierung bedürfen.

d) Dokumentation der Ergebnisse und Publikation

5. Forschungsbefunde

6. Rücktrittsrecht des Patienten von einer Studie

wirken der verantwortliche Arzt und der Forscher in Verhandlungen mit Kooperationspartnern darauf hin, dass den Daten und Gewebeproben ein vergleichbarer Schutz wie in Heidelberg gewährt wird.

- 7. Verbindlichkeit** Die aufgeführten Grundsätze und Richtlinien sind für alle Forscher, die an der Ganzgenomsequenzierung insbesondere von Patienten-Genomen beteiligt sind, verbindlich. Der einzelne Wissenschaftler ist im Rahmen seiner Forschungsfreiheit für die Befolgung der Rechtsvorschriften und des vorliegenden Kodex verantwortlich. Die Projektleiter, die Abteilungsleiter und die Institutsleiter tragen zugleich – insbesondere im Rahmen der rechtlich gebotenen Aufsichtspflicht – für die Beachtung dieses Kodex in der Einheit, die ihnen untersteht, die Verantwortung.

Die Wissenschaftler sollen primär die für das jeweilige Projekt zuständigen Wissenschaftler – sofern im Einzelfall erforderlich, auch den Leiter der Forschungsabteilung sowie in besonderen Fällen die Institutsleiter – sowohl auf Rechtsverstöße als auch auf ethische Bedenken hinweisen, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstehen dürfen.

8. Umsetzung Die Leiter des jeweiligen Forschungsinstituts müssen den Kodex

- a) Umsetzung des Kodex und Kontrolle der Einhaltung arbeitsrechtlich einbinden. Sie haben durch regelmäßige Schulungen des Personals dafür Sorge zu tragen, dass die Forscher ihre wissenschaftliche Praxis nach dem Kodex richten. Außerdem haben sie darauf hinzuwirken, dass die Nutzung der weitergegebenen Daten und Gewebeproben ähnlichen Maßstäben und Richtlinien genügt, wie sie im Kodex formuliert worden sind.
- b) Aktualisierung des Kodex Die Leitungsgremien haben dafür Sorge zu tragen, dass der Kodex regelmäßig überprüft wird, um ihn neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung, der Bioinformatik, der ethischen und rechtlichen Entwicklung kontinuierlich anzupassen und zu verbessern.

Dieser Kodex wurde

- unter nachdrücklichem Hinweis auf die Allgemeine Erklärung der Menschenrechte vom 10. Dezember 1948 sowie auf die beiden Internationalen Pakte der Vereinten Nationen vom 19. Dezember 1966 über bürgerliche und politische Rechte und über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte;
- in Hinblick auf die Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten des Europarates vom 4. November 1950 und die am 7. Dezember 2000 verkündete Charta der Grundrechte der Europäischen Union;
- in Anbetracht internationaler und regionaler Übereinkünfte im Bereich der Bioethik, einschließlich des 1997 angenommenen und 1999 in Kraft getretenen Übereinkommens des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde in Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin sowie seine Zusatzprotokolle, der am 11. November 1997 von der Generalkonferenz der UNESCO angenommenen Allgemeinen Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte sowie der am 16. Oktober 2003 angenommenen Internationalen Erklärung über humangenetische Daten und der am 19. Oktober 2005 angenommenen Allgemeinen Erklärung über Bioethik und Menschenrechte, der Empfehlung der UNESCO vom 20. November 1974 zur Stellung der wissenschaftlichen Forscher und der Erklärung der UN-Generalversammlung vom 10. Oktober 1975 zur Nutzung des wissenschaftlichen und technologischen Fortschritts im Interesse des Friedens und dem Wohl der Menschheit, wie auch der 1964 angenommenen und zuletzt 2008 geänderten Erklärung des Weltärztebundes von Helsinki über ethische Grundsätze für die

medizinische Forschung am Menschen und der 1982 angenommenen und 1993 und 2002 geänderten Internationalen ethischen Leitlinien für die biomedizinische Forschung am Menschen des Rates für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften;

- ferner in Anbetracht internationaler und nationaler Verhaltensregeln und Leitlinien, wie etwa der Richtlinien des Internationalen Krebs Genom Konsortiums, der Denkschrift Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1998 und der Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken 2010

von der EURAT-Projektgruppe verabschiedet.

Erläuterungen zum Kodex

1. Wozu Forscherkodex? In den letzten Jahren ist – bedingt durch komplexer gewordene Forschungsmethoden und -ergebnisse – verstärkt daran erinnert worden, dass die Praxis wissenschaftlichen Arbeitens durch ethische Grundsätze geleitet werden soll. Diese Forderung wird durch die von der Wissenschaft autonom entwickelten Kodices der guten wissenschaftlichen Praxis konkretisiert. Hinzu tritt die Pflicht der Wissenschaft, der Gesellschaft über die Methoden ihrer Forschung, ihre Ziele, ihre Ergebnisse sowie die damit verbundenen Risiken zu berichten. Für alle Forschung am Menschen gibt es darüber hinaus eine Verpflichtung gegenüber den Patienten oder Personen, die untersucht werden. Diese Verpflichtung besteht auch gegenüber den Personen, mit denen Wissenschaftler nicht unmittelbar in Verbindung stehen. Ein Äquivalent zu der Verpflichtung von Ärzten gegenüber Patienten könnte für diese Wissenschaftler eine dem hippokratischen Eid vergleichbare Selbstverpflichtung sein.

2. Geltungsbereich und Adressat Die Richtlinien gelten für Forscher, die an der Auswertung und Erforschung von Patientengenomen beteiligt sind. Während Wissenschaftler, die in der Diagnostik mit der Auswertung von Patientengenomen betraut sind, in ihrem Handeln stärker an den ärztlichen Rechte- und Pflichtenkanon gebunden sind, gilt für Forscher auch in lebenswissenschaftlichen Forschungsprojekten und in der „Vordiagnostik“ kein ähnlicher Kodex. Die Rechte und Pflichten sollen in dem Kodex bestimmt werden.

Ein Forscher, der in Forschungsprojekten die Ganzgenomsequenzierung von menschlichen Genomen betreibt, verfügt oftmals über breite humangenetische Kenntnisse und ist damit als Experte in dieser Frage der großen Mehrheit der Mediziner überlegen. Bei genomweiten Analysen kann medizinisch erhebliches Wissen entstehen, da er die medizinische Bedeutung häufig sehr gut

überblickt. Es wäre möglich, dieses Wissen an den behandelnden Arzt weiterzuleiten, so dass dieser eine genetische Beratung einleiten oder vorschlagen kann.

Der Forscher, der gegenwärtig daran mitarbeitet, die Ganzgenomsequenzierung zu einem diagnostischen Werkzeug in der Klinik zu machen, befindet sich in einer dem Arzt vergleichbaren Informations-/Wissenslage. Er verfügt über eine „Vordiagnostik“, die bei positiver Befundung durch zertifizierte diagnostische Verfahren validiert werden muss. Der humangenetisch oder onkologisch gebildete Naturwissenschaftler kann Risiko-Befunde in einer Sichtweise einschätzen, die den behandelnden Ärzten oft so nicht möglich ist.

Das Ganzgenom wird in stark arbeitsteiligen Prozessen sequenziert; an einer Sequenzierung sind zumeist unterschiedliche Institute aus Klinik und Forschung beteiligt.

3. Problembeschreibung

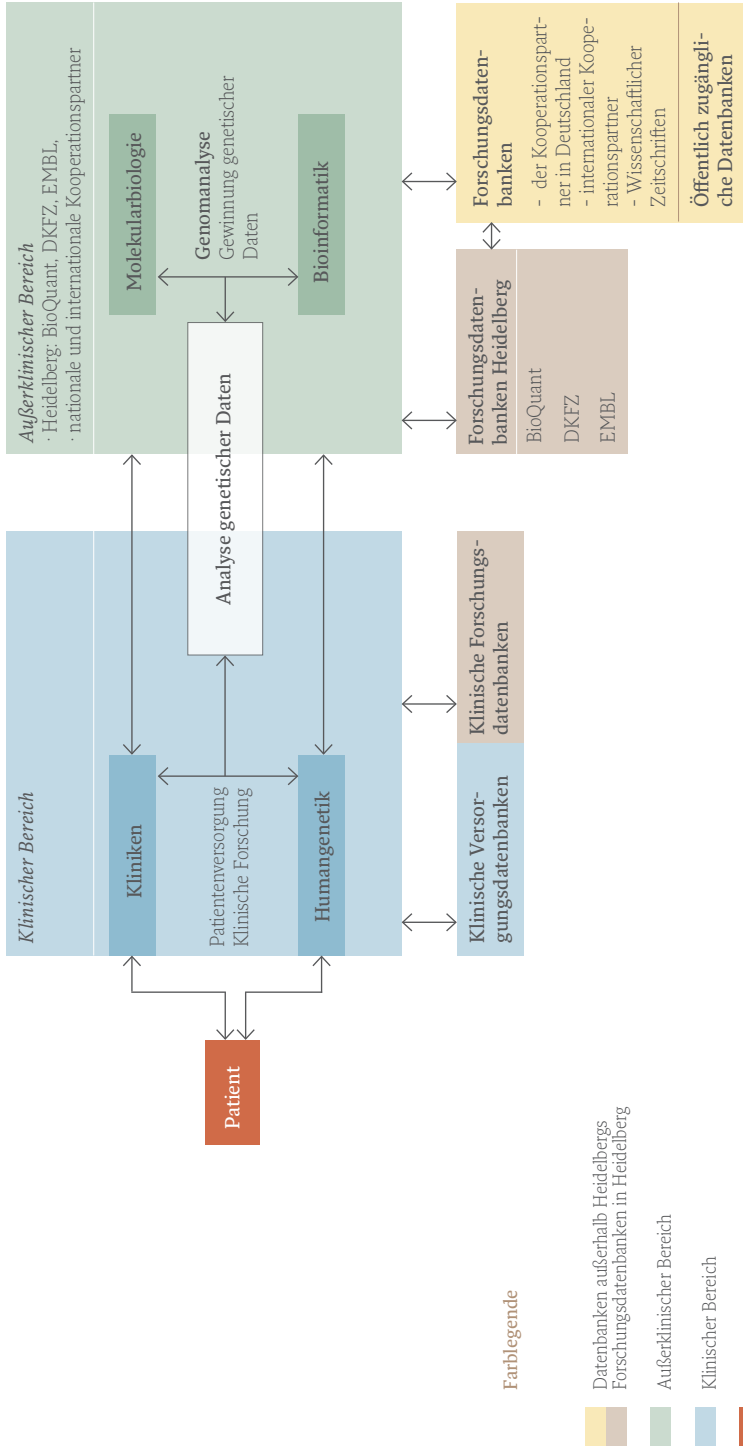
Gehen wir von einem heutigen Normalfall aus, d.i. die Anwendung der Genomsequenzierung in einer klinischen Studie. Bei dem kleinen Jürgen, der im Heidelberger Uniklinikum behandelt wird, wird ein Hirntumor festgestellt, dessen genetische Ursachen bislang unklar sind. Zeitgleich läuft eine klinische Studie – durch Ethik-Votum legitimiert –, um ein besseres Verständnis dieser Hirntumore zu erlangen. Der behandelnde Arzt weiß davon und informiert Jürgens Eltern über diese Studie. Die Eltern willigen nach Aufklärung in eine Genomsequenzierung ein. Daraufhin wird Tumorgewebe entnommen und Jürgens Blut sowie das Blut der Eltern abgenommen. Zusätzlich werden Krankenakten der Eltern und von Jürgen aufbereitet, um diese Daten mit den Proben an die Forscher zu senden. Die Ganzgenomsequenzierung wird, weil dort die entsprechende Infrastruktur vorhanden ist, am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) durchgeführt. Zusätzlich werden die Proben in der Gewebekbank, betreut durch das Pathologische Institut der Uniklinik Heidelberg, in pseudonymisierter Form eingelagert. Die Einwilligung umfasste auch die Zustimmung, dass das Material von Jürgen für weitere Forschungen zu kindlichen Hirntumoren verwendet werden

kann. Das sequenzierte Genom aus Blut und Tumorzellen wird durch Molekularbiologen und Bioinformatiker am DKFZ in Zusammenarbeit mit Experten aus dem European Molecular Biology Laboratory (EMBL) ausgewertet. Weil die vorliegende Studie nicht auf Heidelberg begrenzt, sondern Teil eines internationalen Forschungsprojekts ist, werden die erhobenen Daten der Genomsequenzierung zumindest in Auszügen gemeinsam oder getrennt mit weiteren, nicht-genetischen Patientendaten pseudonymisiert in internationale Datenbanken eingegeben. Damit relevante Ergebnisse an Jürgens Eltern zurückgeleitet werden können, ist die Kontaktaufnahme zum behandelnden Arzt gewährleistet.

Diese Komplexität der Arbeitsabläufe darf nicht dazu führen, dass die je spezifischen Pflichten und Zuständigkeiten beim Umgang mit Patientenproben und -daten den einzelnen Akteuren nicht mehr deutlich genug zugeordnet werden können. Im Kontext der Ganzgenomsequenzierung ist auffällig, wie stark der Anteil an Forschern sein muss, um die Gewebeprobe in DNA-Sequenzen umwandeln und auswerten zu können. Deswegen stellt sich primär die Frage, welchen Pflichten Forscher unterliegen. Die klare Benennung der einzelnen Zuständigkeiten und Richtlinien innerhalb der komplexen Handlungskette der Ganzgenomsequenzierung dient dem Forscher und dem Patienten gleichermaßen. (Siehe Abbildung Seite 31)

4. Forschungsbefunde und informierte Einwilligung

Im Falle des kleinen Jürgen kommt es bei der Auswertung der Sequenzdaten im EMBL und am DKFZ zu einem Befund im Kontext der onkologischen Fragestellung von wahrscheinlich hoher klinischer Bedeutung. Die beteiligten Molekularbiologen (und Bioinformatiker) erkennen in dem Befund eine für den Patienten riskante Lage, weil – und das wissen sie aufgrund der vorliegenden klinischen Informationen über den Jungen – seine aktuelle Therapie keine Wirkung entfalten kann: Die gefundene Genmutation verhindert die Wirkung der verabreichten Medikamente – womöglich könnten sie dem Jungen sogar größeren Schaden zufügen. Die Forscher entscheiden, diesen Befund an den behandelnden Arzt des Patienten zu melden. Er muss entscheiden, ob er diesen Forschungsbefund durch ein akkreditiertes Labor validieren lässt und die nötigen Schritte zur Änderung der Patienten-Therapie einleitet.



Beispielhafte Darstellung der Akteure einer Genomsequenzierung

Forscher, so zeigt dieser Fall, können in Situationen geraten, in denen sie über exklusives, medizinisch erhebliches Wissen verfügen, das aus ihrer Forschung resultiert und das womöglich auch nur sie interpretieren können. Zu den Forschungsbefunden bei genomweiten Analysen zählen sowohl Befunde im Rahmen des Forschungsauftrags als auch Zusatzbefunde. Im obigen Fall handelt es sich um einen Befund im Rahmen des Forschungsauftrags, der bei einer fokussierten genetischen Analyse des Gewebes wahrscheinlich nicht entdeckt worden wäre. Allerdings kommt es bei der Auswertung der Sequenzdaten regelmäßig zu zusätzlichen, nicht-intendierten Befunden, die außerhalb der eigentlichen Fragestellung liegen und die mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Wissen darstellen, das für den betroffenen Patienten medizinisch erheblich sein könnte. Wissenschaftler dürfen mit medizinisch erheblichen Forschungsergebnissen – seien es intendierte Befunde oder seien es Zusatzbefunde – bei jeder Genomsequenzierung rechnen.

Der Wissenschaftler unterliegt einer Sorgfaltspflicht, Befunde sowie Zusatzbefunde, deren Bedeutung für den Patienten er erkennt, an den behandelnden Arzt zu melden, sofern die Einwilligungserklärung die Rückmeldung nicht ausschließt. Zur aktiven Suche nach Befunden außerhalb des Forschungsauftrags (Zusatzbefunde) ist er nicht verpflichtet.

Eine Rückmeldung von Zusatzbefunden sollte bereits in der Einwilligungserklärung und anhand einer adäquaten Aufklärung durch den Arzt – unter Beachtung des Rechts auf Nichtwissen – optional geregelt werden.

5. Datenschutz und Risikoabschätzung

Größte Sorgfalt muss dem Umgang mit personenbezogenen Daten zukommen, um den weitreichenden Informationseingriff rechtfertigen zu können, der mit der Sequenzierung und Auswertung von Patientengenomen einhergeht. Zu personenbezogenen Daten zählen klinische Daten, Patientendaten und humangene-

tische Daten, die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse bestimmter oder bestimmbarer Patienten oder Probanden erlauben.

Es ergibt wenig Sinn, sich in Horrorszenarien zu verlieren. Dennoch sollten Risiken berücksichtigt werden, die mit der Speicherung, Weitergabe und Nutzung von genetischen Daten verbunden sind. Generell besteht bei Genom-Daten die Gefahr der Re-Identifizierung, denn jedes Genom ist einzigartig und deswegen einer Person zuzuordnen. Das Risiko einer Re-Identifizierung steigt, wenn gemeinsam mit den Genom-Daten weitere personenbezogene Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Herkunftsland etc.) erfasst und wenn diese Daten in teils öffentliche (Forschungs-) Datenbanken eingespeist werden. Hier stellt sich dann das Problem des sog. „Dual-Use“, in diesem Falle eines Missbrauchs von persönlichen Daten durch andere.

Generell sollten Forschungsvorhaben einer Risikoabschätzung unterliegen. Forschung ist vor allem dann ethisch vertretbar, wenn sich Nutzen und Risiken der Resultate zugunsten des Vorhabens abwägen lassen. Dabei kommt den Ethik-Kommissionen in Klinik und Forschungsgemeinschaften eine zentrale Rolle zu, denn die von den Forschern vorgenommene Folgenabschätzung kann durch unabhängige Gremien verbessert werden. In der Grundlagenforschung, zu der auch die Genomforschung zählt, gestaltet sich die Abschätzung von Risiken und Nutzen als besonders schwierig, weil Resultate oft nicht oder nur undeutlich antizipiert werden können. Diese Tatsache entbindet aber die beteiligten Forscher nicht vor der Verpflichtung, sehr wahrscheinliche Risiken nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft zu eruieren und möglichst zu vermeiden.

Der Schutz der Daten ist in der Genomforschung ein zentrales Handlungsfeld. Der Datenschutz wird herausgefordert, weil

zumindest das Prinzip der Datensparsamkeit (§3a BDSG) dort nicht greifen kann, wo genomweite Datensätze herangezogen werden müssen, um etwa Krankheiten besser verstehen zu können, die mit mehreren Genen assoziiert sind. Umso wichtiger wird ein ausgereiftes und institutionalisiertes Datenschutzkonzept, das Forschung im Interesse der öffentlichen Gesundheit fördert und Missbrauch verhindert.

6. Zeugnisverweigerungsrecht der Forscher?

Zweck des Zeugnisverweigerungsrechts ist der Schutz des Vertrauensverhältnisses zwischen den Angehörigen bestimmter Berufe und denen, die deren Hilfe und Fachwissen in Anspruch nehmen. So sind gemäß § 53 I Nr. 3 StPO Ärzte, Zahnärzte und Apotheker berechtigt, vor Gericht oder anderen staatlichen Stellen über alles, was aus Anlass einer medizinischen Untersuchung oder Behandlung anvertraut wurde oder bekannt geworden ist, die Auskunft zu verweigern. Die Berechtigten sind im Gesetz abschließend aufgezählt, eine Ausweitung der Vorschrift auf andere Berufsgruppen durch analoge Anwendung wird nach herrschender Meinung als unzulässig angesehen. Das Zeugnisverweigerungsrecht wird allerdings durch § 53 a StPO auf die Gehilfen der berechtigten Personen ausgedehnt.

Da Forscher nicht unter den Berechtigtenkreis des § 53 StPO fallen, muss je nach Fall geprüft werden, ob Sie als Hilfspersonal des behandelnden Arztes angesehen werden können und dadurch gemäß § 53 a StPO berechtigt sind, die Auskunft zu verweigern. Die Einstufung als Hilfspersonal hängt nicht von einer arbeitsrechtlichen Beziehung ab, sondern ausschließlich von der tatsächlichen Einbindung in die berufsmäßige Tätigkeit. Zwar arbeitet der Forscher bei der Sequenzierung von Patienten-Genomen im Auftrag des behandelnden Arztes, seine Tätigkeit ist jedoch keineswegs eine untergeordnete. Sie ist es insbesondere dann nicht, wenn er außerhalb des Auftrags liegende, zusätzliche Befunde identifiziert und zurückmeldet. Zudem ist es für die

Qualifizierung des Berufshelfers maßgeblich, ob dieser aufgrund seiner Unterstützung in das Vertrauensverhältnis zwischen Hauptgeheimnisträger (Arzt) und demjenigen, der die ärztlichen Dienste in Anspruch nimmt, hier also der Patient, miteinbezogen ist. Dies trifft bei einer Genomsequenzierung in Bezug auf die Forscher grundsätzlich nicht zu.

Somit ist kein vollständiger Schutz des Wissenschaftlers vor der Erzwingung des Zeugnisses nach § 70 StPO durch §§ 53 und 53 a StPO gewährleistet. Um dies zu erreichen, wäre eine Ergänzung des Kreises der Zeugnisverweigerungsberechtigten im StPO durch den Gesetzgeber überlegenswert. Eine Ergänzung würde durchaus in die Geschichte des Paragraphs passen, die immer wieder von Änderungen und Ergänzungen geprägt war und deswegen auch keine abschließende Struktur aufweist.

Ziel der genetischen Forschung ist es, verallgemeinerbare Erkenntnisse über die Bestätigung oder Widerlegung mutmaßlicher genomischer Kausalabläufe bei den Ursachen, in der Entstehung und im Ablauf der Krankheiten zu gewinnen. Im Rahmen dieser Bestrebung können bedeutende, früher noch nicht entwickelte Ideen und Erfindungen formuliert und etabliert werden. Diese müssen auch im Anwendungsfeld des vorliegenden Forscherkodex gewerblich geschützt werden können.

7. Patentierung

Das menschliche Genom in seinem natürlichen Zustand darf allerdings keinen finanziellen Gewinn eintragen. In Anlehnung an Artikel 4 der Allgemeinen Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte der UNESCO müssen solche Versuche jederzeit untersagt bleiben. Das aus dem menschlichen Genom entschlüsselte Wissen soll nicht nur möglichst weit verbreitet werden, um seine Monopolisierung zu verhindern, sondern auch für weitere Forschung frei anzuwenden sein.

8. Schluss Um die Spendenbereitschaft in der Bevölkerung und die Unterstützung durch die öffentliche Hand zu gewährleisten, ist eine Kultur des Vertrauens unumgänglich. Eine aktive Unterstützung und Akzeptanz kann nur gelingen, wenn das nötige Vertrauen durch adäquaten Schutz der persönlichen Genomdaten in Forschung und Medizin gewährleistet wird. Der gesellschaftliche Nutzen der Ganzgenomsequenzierung lässt sich nur erhöhen durch maximale Eindämmung der potentiellen Risiken für die Privatsphäre der Individuen: Es gibt einen Zusammenhang zwischen Privatheit und medizinisch-wissenschaftlichem Fortschritt.

B. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur „Versorgungsforschung³ zur Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben eine seltene Krankheit, deren Ursache bisher nicht geklärt ist. Es besteht der begründete Verdacht, dass diese Erkrankung durch eine Veränderung im Erbgut hervorgerufen wird und damit genetisch bedingt ist.

Sie oder Ihr Arzt haben sich an das Institut für Humangenetik mit dem Wunsch nach Abklärung Ihrer Krankheitsursache gewandt. Bisherige konventionelle und leitliniengerechte Untersuchungen, auch genetische Untersuchungen, haben nicht zum Nachweis einer Ursache geführt. Wir möchten Ihnen im Folgenden Informationen zu einer weitergehenden Untersuchungsmöglichkeit geben, die im Rahmen einer Studie stattfindet.

Wir bitten Sie, diese Information aufmerksam zu lesen, und möchten Sie ermutigen, alle Fragen mit der verantwortlichen Ärztin/dem verantwortlichen Arzt zu besprechen. Sie können Fragen stellen zum Ziel der Untersuchung, zum Ablauf der Untersuchung, zu möglichen Risiken und Nutzen der Untersuchung, zu Ihren Rechten als Patient. Wenn wir alle Ihre Fragen beantwortet haben, entscheiden Sie, ob Sie an der Untersuchung teilnehmen wollen oder nicht.

³ Versorgungsforschung ist definiert als „Beobachtung, Analyse, Prognose, Bewertung, Weiterentwicklung und Evaluation der Routineversorgung“. Als „Routine“ können die genomweiten Analysen noch nicht begriffen werden, die Forschung soll den Einsatz genomweiter Analysen in der Diagnostik vorbereiten. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Versorgungsforschung in Deutschland: Stand - Perspektiven - Förderung, 2010, S. 23)

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, benötigen wir Ihre schriftliche Einwilligung auf dem beigefügten Formular (Einwilligungserklärung).

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Auch wenn Sie an dieser Studie nicht teilnehmen wollen, entstehen Ihnen keine Nachteile für Ihre Behandlung. Sie werden weiterhin mit der bestmöglichen medizinischen Versorgung betreut.

Die Untersuchung anhand einer Blutprobe, die Ihnen im Rahmen dieser Studie angeboten wird, dient dazu, die Ursache der von Ihnen angegebenen Beschwerden zu finden. Zudem besteht die Möglichkeit, dass das Risiko zur Erkrankung für weitere Familienmitglieder festgestellt wird.

Bisherige genetische Untersuchungen waren darauf gerichtet, entweder einzelne Abschnitte des Erbguts (einzelne Gene) zu untersuchen oder aber das ganze Erbgut (das Genom) auf relativ grobe Veränderungen hin zu analysieren (z.B. Chromosomenstörungen). Die neue Untersuchung, die jetzt zum Einsatz kommt, unterscheidet sich hiervon grundsätzlich: Es handelt sich um genomweite Analysen. Hierbei werden alle bisher bekannten, informationsenthaltenden Abschnitte des Erbguts untersucht. Die neuen genomweiten Analysen sind aktuell die weitestreichende Möglichkeit, eine genetisch bedingte Krankheit abzuklären. Sie haben damit gegenüber konventionellen Einzelgenanalysen eine deutlich verbesserte Wahrscheinlichkeit, die genetischen Ursache Ihrer Beschwerden besser zu verstehen. Die Technik befindet sich in der Entwicklung. In Zukunft können sich neue Untersuchungsmethoden ergeben.

Mit den genomweiten Analysen suchen wir gezielt nach möglicherweise genetischen Ursachen Ihrer Krankheit. Es kann sein, dass wir dabei auch auf Befunde stoßen, die mit der

1. Worum handelt es sich bei dieser Studie?

Ziel der Untersuchung

Methode der Untersuchung

Abklärung Ihrer Krankheitsursache nichts zu tun haben (sog. Zusatzbefunde). Auf den Umgang mit Zusatzbefunden wird unter Punkt 6 näher eingegangen.

2. Wer führt die Studie durch? Die Diagnostische Studie wird geleitet von:

.....
{Name, Institution mit Adresse, Verantwortungsbereich}

Der verantwortliche Arzt, der Sie im Rahmen dieser Studie betreuen wird und mit dem Sie diese Information und Einwilligungserklärung besprochen haben, steht Ihnen auch zukünftig als Ansprechpartner zur Verfügung:

.....
{Name, Klinik, Telefon, E-Mail, Station, Stempel, Unterschrift}

Diese Diagnostische Studie wurde durch die Ethik-Kommission Heidelberg {Nr.} zustimmend bewertet.

3. Wie verläuft Ihre Teilnahme an der Studie? Sofern noch keine DNA-Probe von Ihnen vorliegt, bitten wir Sie um eine Blutprobe von ca. 10 ml für die genetische Analyse.

Wir sind auf der Suche nach einer bisher nicht bekannten Genveränderung. Zur Interpretation der Ergebnisse ist es oft auch wichtig, über eine Blutprobe Ihrer Eltern oder eventuell anderer Familienmitglieder zu verfügen. In diesem Fall ist es erforderlich, dass diese separat ihr Einverständnis geben.

Über die gewonnenen genetischen Befunde werden Sie nach Abschluss der Untersuchung von Ihrem Arzt

.....
{Name siehe Punkt 2}

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen DNA-Proben werden bis zu 30 Jahre oder bis auf Widerruf aufbewahrt.

- 5. Was geschieht mit den Befunden?** Durch die neue Untersuchungsmethode entsteht eine große Datenfülle. Für die anfallenden Daten müssen Methoden der Interpretation entwickelt werden.

Wir können in diesen Untersuchungen auf verschiedene Befunde stoßen:

a) auf Befunde, die mit Ihrer Krankheit in Zusammenhang stehen, und

b) auf Befunde, die mit anderen Krankheiten in Zusammenhang stehen.

- a) Befunde zu Ihrer Krankheit Wir werden Ihnen alle Befunde mitteilen, die sicher die Ursache Ihrer Krankheit betreffen. Befunde, die nach dem derzeitigen Stand des Wissens möglicherweise krankheitsverursachend sind, werden Ihnen ebenfalls mitgeteilt.

- b) Befunde zu anderen Krankheiten (Zusatzbefunde) Es ist möglich, dass wir Befunde entdecken, die nicht mit Ihrer Krankheit in Zusammenhang stehen, sondern mit anderen, vererbaren Eigenschaften. Es handelt sich dabei um Befunde, die eine mehr oder weniger starke Veranlagung für andere Krankheiten aufzeigen. Für einige Veranlagungen gibt es Vorsorgeprogramme und Behandlungsmöglichkeiten, für andere aber nicht. Ein Zusatzbefund kann auch eine Überträgerschaft für Krankheiten erkennen lassen, die nicht für Sie selber, wohl aber für Ihre Nachkommen von Bedeutung ist. Wir werden nicht aktiv nach Zusatzbefunden suchen, und eine Verpflichtung zu ihrer Erhebung besteht nicht.

Soweit Sie dies wünschen, werden wir Ihnen auch Zusatzbefunde zu Krankheiten mitteilen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auftreten und für die es nach dem derzeitigen Stand des medizi-

nischen Wissens erfolgreiche Vorsorgeprogramme oder Behandlungsmöglichkeiten gibt. Solche für die Gesundheit erhebliche Zusatzbefunde können zum Beispiel erblichen Brustkrebs, erblichen Darmkrebs, bestimmte Herzmuskel- oder Stoffwechselerkrankungen betreffen. Dies wird Ihnen im Aufklärungsgespräch an Beispielen deutlich gemacht.

Nicht weiter ausgewertet und mitgeteilt werden:

- Zusatzbefunde zu Erkrankungen, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft nicht behandelbar sind oder zu denen keine Vorsorgeprogramme bestehen,
- genetische Veränderungen, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft nur eine geringe Erkrankungswahrscheinlichkeit beinhalten,
- genetische Veränderungen, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft nur mit geringer Wahrscheinlichkeit Krankheiten verursachen,
- genetische Veränderungen, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft für Sie selber unbedeutend sind, die aber auf Erbkrankheiten hinweisen, die nur ausbrechen, wenn beide Partner Anlageträger sind (Anlageträgerschaften).

Passus für die Information und Einwilligung bei *Kindern und Jugendlichen*:

- Zusatzbefunde zu Erkrankungen, die nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft erst im Erwachsenenalter auftreten und für die im Kindesalter noch keine Präventionsmaßnahmen greifen, werden nicht ausgewertet. Hierzu zählen Tumordispositionen, wie zum Beispiel erblicher Brustkrebs.

Die neuen Sequenzieretechniken werden bislang noch nicht in der Routinediagnostik zur ursächlichen Klärung von Krankheiten an-

c) Befundmitteilung

gewendet. Daher müssen die mit der Methode der genomweiten Analyse erhobenen Befunde und Zusatzbefunde bestätigt werden (Validierung). Zur Bestätigung der Befunde werden Ihre Proben in unverschlüsselter Form, das heißt mit Ihrem Namen und Ihrem Geburtsdatum, an ein weiteres Labor weitergeleitet. Für diese Weitergabe Ihrer DNA-Probe an das Labor werden Sie in der Einwilligungserklärung eigens um Ihr schriftliches Einverständnis gebeten.

Die validierten und klinisch erheblichen Befunde und Zusatzbefunde werden Ihnen im persönlichen Gespräch von Ihrem Arzt

.....
{Name siehe Punkt 2}

und zusätzlich schriftlich mitgeteilt. Sie können in der Einwilligungserklärung angeben, ob Ihre Befunde zusätzlich Ihrem Hausarzt mitgeteilt werden sollen.

6. Was geschieht mit den gewonnenen Daten?

Die genetischen Daten enthalten sehr viele Informationen über eine Person. Daher ist es besonders wichtig, diese zu schützen und jeden Missbrauch zu verhindern. Hierzu haben wir ein Datenschutzkonzept entwickelt. Sie finden es unter

.....
{Homepage}

Alle Beteiligten haben zu gewährleisten, dass dieses Datenschutzkonzept eingehalten und durchgesetzt wird.

Wir erheben von Ihnen Patientendaten (Name, Adresse, Geburtsdatum) und klinische Daten (Diagnose, Krankheitsverlauf). Ihre genetischen Daten bilden den Gegenstand der Un-

tersuchung. Sie werden im Laufe der genomweiten Analysen gewonnen und gespeichert. Ihre Patientendaten und Ihre genetischen Daten werden zum Schutz Ihrer Person getrennt voneinander und verschlüsselt in unterschiedlichen Datenbanken mit jeweils kontrolliertem Zugang gespeichert. Die Befunde, die Ihnen mitgeteilt werden, werden zudem in Ihrer Krankenakte abgelegt. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen genetischen Daten werden bis zu 10 Jahren oder bis auf Widerruf aufbewahrt.

Es ist nicht geplant, in der Zukunft weitere Analyse der Daten vorzunehmen.

Auf die verschlüsselten Daten können nur autorisierte Mitarbeiter der Studie zugreifen. Ein Rückschluss auf Ihre Person für nicht ausdrücklich vorgesehene Zwecke soll damit ausgeschlossen werden. Eine Weitergabe von Daten an unberechtigte Dritte (z.B. Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen.

Ihre Daten und Untersuchungsergebnisse werden ausschließlich für das Untersuchungsziel dieser Studie verwendet. Sie können aber auch in der Einwilligungserklärung eigens entscheiden, ob wir Ihre genetischen Daten für weitere wissenschaftliche Fragestellungen verwenden dürfen.

Außerhalb dieser Studie dürfen sie nur in verschlüsselter Form zur wissenschaftlichen Publikation verwendet werden. Ein Rückschluss auf Ihre Person ist über die publizierten Daten nicht möglich.

Die Blutentnahme ist wie jede Blutentnahme durch Venenpunktion mit einem geringen Risiko verbunden. Es kann an der Einstichstelle zu vorübergehenden Schmerzen, zur Bildung von kleinen Blutergüssen oder sehr selten zu einer entzündlichen Reaktion und zur Verletzung eines Hautnervs kommen. Die Teil-

7. Welche Risiken bestehen für Sie?

nahme an der Untersuchung birgt keine weiteren gesundheitlichen Risiken über die erfolgende Blutentnahme hinaus.

Die Mitteilung von Zusatzbefunden kann Sie und Ihre Angehörigen vor eine neue Lebenssituation stellen. In Ihrer Einwilligungserklärung werden Ihnen verschiedene Möglichkeiten angeboten, über die Rückmeldung von Zusatzbefunden zu entscheiden.

8. Welcher Nutzen entsteht aus der Untersuchung?

Wir können nicht garantieren, dass wir beantworten können, was die Ursache Ihrer Erkrankung ist. Es besteht eine Chance, dass wir die Ursache Ihrer Erkrankung finden. Dies können wir aber nicht garantieren

9. Wie weit reicht Ihr Recht auf Widerruf?

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist freiwillig. *Sie können Ihre Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für die weitere Diagnostik oder Behandlung entstehen.* Ihre bereits entnommenen Proben werden dann unverzüglich vernichtet und Ihre persönlichen Daten gelöscht. Sollten jedoch Ihre Proben bereits untersucht und Ihre Daten bereits verarbeitet oder in verschlüsselter Form an Dritte weitergegeben worden sein, so können wir, um den wissenschaftlichen Forschungsstand nicht zu gefährden, nicht mehr alle Daten löschen und alle Proben vernichten. Auf jeden Fall wird aber der De-Pseudonymisierungsschlüssel zerstört.

Dokumentation der Fragen der Patientin/des Patienten

.....

.....

.....

Einwilligungserklärung

Ich wurde über Methoden, Vorteile und Risiken der Studie aufgeklärt. Ich willige unter Kenntnis meines Widerrufsrechtes in genetische Analysen und die dafür erforderliche Blutentnahme ein.

Ich bin damit einverstanden,

- dass mein Gewebe untersucht sowie die in dieser Studie erhobenen Daten in verschlüsselter Form aufgezeichnet, ausgewertet und gespeichert werden.
- dass die erhobenen Ergebnisse in verschlüsselter Form für wissenschaftliche Zwecke genutzt und publiziert werden.
- dass meine genetischen Befunde und Zusatzbefunde zur Prüfung an ein Labor weitergegeben werden.
- dass mir Zusatzbefunde nicht mitgeteilt werden, die unter 5) ausgeschlossen wurden.

Ich willige ein,

- dass mir die geprüften medizinisch erheblichen Zusatzbefunde mitgeteilt werden:

ja

nein

- dass die medizinisch erheblichen Befunde und Zusatzbefunde an meinen Hausarzt weitergeleitet werden:

- ja
- nein

- dass meine genetischen Daten für weitere wissenschaftliche Fragestellungen hier (Uniklinikum Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum) verwendet werden:

- ja
- nein

Bitte Zutreffendes ankreuzen!

Ich/wir verzichten auf Ansprüche aus einer kommerziellen Nutzung meines individuellen biologischen oder genetischen Materials. Meine Persönlichkeitsrechte insbesondere in Hinsicht auf Anonymität und Datenspeicherung werden gewahrt.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift der Patientin/des Patienten

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift der Ärztin/des Arztes

C. Patienteninformation, Einwilligungserklärung und Patientenauskunft zur „Genomsequenzierung in der Krebsforschung“

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine Tumorerkrankung diagnostiziert. Im Rahmen Ihrer Behandlung wird Ihnen Tumorgewebe entnommen und ausführlich untersucht, um Sie zu therapieren. Nach Abschluss aller notwendigen diagnostischen Untersuchungen wird das nicht mehr benötigte Tumorgewebe (Restgewebe) entsorgt. Wir möchten Sie bitten, uns dieses Restgewebe und Ihre Daten für die Forschung zu überlassen und werden Sie dafür um Ihre Zustimmung bitten.

Das Restgewebe kann der wissenschaftlichen Forschung zugeführt werden. Diese arbeitet mit neuen molekular- und zellbiologischen Methoden. Zu diesen neuen Methoden gehören auch genomweite Analysen Ihres Erbguts. Diese Methoden werden in der Krebsforschung am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg angewendet. Die neuen Untersuchungen haben zum Ziel, unsere Kenntnis über Tumore und damit die diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei Tumorerkrankungen zu verbessern.

Im Folgenden möchten wir Ihnen Informationen zu der Methode und zum Ablauf der Analysen geben. Wir bitten Sie, diese Informationen aufmerksam zu lesen, und möchten Sie ermutigen, alle Fragen mit dem/der für diese Information und Einwilligungserklärung verantwortlichen Arzt/Ärztin

*.....
{Name, Institution}*

zu besprechen.

Sie können Fragen stellen zum Ziel, zum Ablauf und zu möglichen Risiken und Nutzen der Untersuchung, zu Ihren Rechten als Patient und zu allem anderen, das Ihnen unklar ist. Wenn wir alle Ihre Fragen beantwortet haben, entscheiden Sie, ob Sie Ihr nicht mehr benötigtes Restgewebe der Krebsforschung zur Verfügung stellen möchten.

Wenn Sie sich für einen Beitrag zur Krebsforschung entscheiden wollen, benötigen wir Ihre schriftliche Einwilligung auf dem beigefügten Formular (Einwilligungserklärung).

Ihr Beitrag zur Krebsforschung ist freiwillig. Auch wenn Sie sich gegen einen Beitrag entscheiden wollen, entstehen Ihnen keine Nachteile für Ihre Behandlung. Sie werden weiterhin mit der bestmöglichen medizinischen Versorgung am NCT Heidelberg betreut.

Wir beabsichtigen, mit molekular- und zellbiologischen Analysen sowie mit genomweiten Analysen Ihrer Tumorzellen und Ihrer gesunden Zellen die Veränderungen des Erbguts und der Vorgänge, die dieses Erbgut steuern, zu untersuchen. Damit wollen wir die genetischen Veränderungen im Tumorgewebe besser verstehen, die für die Entstehung und den Verlauf der Krebserkrankung verantwortlich sind. Mit Hilfe dieser Informationen wollen wir neue Behandlungsstrategien für unsere zukünftigen Patienten entwickeln und die Krebsbehandlung in Zukunft noch mehr auf den einzelnen Patienten ausrichten. Dies geschieht, indem wir die Krankheit eines Patienten anhand der genetischen Informationen immer genauer kennen lernen oder indem wir Therapien entwickeln, die auf die speziellen Veränderungen im Tumor des einzelnen Patienten abgestimmt sind.

Bisherige genetische Untersuchungen waren darauf gerichtet, entweder einzelne Abschnitte des Erbguts (einzelne Gene) zu

1. Worum handelt es sich bei der neuen Untersuchung?
Ziel der Untersuchung

Methoden der Untersuchung

untersuchen oder aber das ganze Erbgut (das Genom) auf relativ grobe Veränderungen hin zu analysieren (z.B. Chromosomenstörungen). Die neue Untersuchung, die jetzt zum Einsatz kommt, unterscheidet sich hiervon grundsätzlich: Es handelt sich um genomweite Analysen. Hierbei werden alle bisher bekannten Abschnitte des Erbguts untersucht, weil die uns interessierenden Veränderungen sich im gesamten Erbgut befinden können. Die neuen genomweiten Analysen erhöhen gegenüber den bisher üblichen Einzelgenanalysen deutlich die Wahrscheinlichkeit, mögliche Ursachen von Krebserkrankungen zu finden.

Durch diese umfassenden Untersuchungen können auch Befunde erhoben werden, die mit Ihrer Krebskrankung nichts zu tun haben (sog. Zusatzbefunde). Auf den Umgang mit Zusatzbefunden wird unter Punkt 6 näher eingegangen.

2. Wer führt die Untersuchung in diesem Forschungsprojekt durch?

An diesem Forschungsprojekt sind die folgenden Forschungsbereiche leitend beteiligt:

· Ärztlicher Studienleiter

.....

{Institution mit Adresse}

· Studienleiter

.....

{Institution mit Adresse}

· Verantwortungsbereich: Bioinformatik

.....

{Institution mit Adresse}

Das Forschungsprojekt wurde durch die Ethik-Kommission Heidelberg {Nr.} zustimmend bewertet.

Der behandlungsführende Onkologe, der Sie im Rahmen dieser Untersuchung betreuen wird, steht Ihnen auch zukünftig als Ansprechpartner zur Verfügung:

.....
{Name, Klinik, Telefon, E-Mail, Station, Stempel, Unterschrift}

Im Rahmen Ihrer Behandlung wird Ihnen Tumorgewebe entnommen (durch Probeentnahme oder Operation). Nach der Gewebeentnahme wird dieses Gewebe untersucht. Der Pathologe benötigt hierfür oft nur einen Teil des entnommenen Gewebes. Das für die Diagnosestellung nicht mehr benötigte Gewebe werden wir genetisch weiteranalysieren.

Diese Untersuchung bedeutet für Sie keinen zusätzlichen Eingriff und keine weitere Punktion. Im Rahmen einer Routineblutentnahme werden Ihnen zusätzlich 10 ml Blut (gesundes Gewebe) entnommen.

Ihre Gewebeproben (Tumorgewebe und gesundes Gewebe) werden wir in der Regel am NCT aufbewahren. Sie werden dort verschlüsselt. Die Gewebeproben werden getrennt von Ihren Patientendaten entsprechend dem Stand der Technik aufbewahrt. Die Proben können unbegrenzt bis auf Widerruf aufbewahrt und Forschungsprojekten zur Verfügung gestellt werden. Auf Ihre Gewebeproben haben nur autorisierte Mitarbeiter des Forschungsprojekts Zugriff.

Um Ihre Gewebeproben zu verschlüsseln, werden sie im NCT Heidelberg statt mit Ihrem Namen mit einem Pseudonym

3. Wer ist Ihre Kontaktperson?

4. Wie verläuft Ihre Teilnahme an dem Forschungsprojekt?

5. Was geschieht mit dem entnommenen Gewebe?

versehen. Das Pseudonym ist eine zufällige Kombination aus Buchstaben und Zahlen und wird mit einem Computerprogramm einem Patienten zugeordnet. Nur mit Hilfe eines digitalen Schlüssels (De-Pseudonymisierungsschlüssel) kann herausgefunden werden, welche Gewebeprobe zu welchem Patienten gehört. Der De-Pseudonymisierungsschlüssel wird nicht an Dritte weitergegeben.

Verantwortlich für diese Programme und damit für die Entschlüsselung Ihrer Gewebeproben sind die beiden Studienleiter (siehe Punkt 2) und die für diese Forschungsprogramme zuständigen Direktoren im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT POP: Programm personalisierte Onkologie) und im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ HIPO: Heidelberger Zentrum für personalisierte Onkologie).

Die genomweiten Analysen werden in der Regel in Heidelberg durchgeführt (DKFZ, Universitätsklinikum, European Molecular Biology Laboratory). Wir arbeiten aber bei unseren Forschungen auch mit akademischen Kooperationspartnern im In- und Ausland zusammen. An diese können auch Gewebeproben versandt werden. Das gesammelte Proben- und Datenmaterial wird hierbei immer in pseudonymisierter Form, also ohne Namen oder Sie kennzeichnende Daten, weitergegeben.

6. Was geschieht mit den Befunden?

Die neuen Untersuchungsmethoden werden bislang noch nicht in der Routinediagnostik zur ursächlichen Klärung von Krankheiten angewendet. Es entsteht durch diese Methodik eine große Datenfülle. Für die anfallenden Daten müssen Methoden der Interpretation entwickelt werden.

Wir können in diesen Untersuchungen auf verschiedene Befunde stoßen:

a) auf Befunde, die mit Ihrer Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, und

b) auf Befunde, die mit anderen Krankheiten in Zusammenhang stehen.

Es ist möglich, dass wir Befunde erkennen, die im direkten Zusammenhang mit Ihrer Krebserkrankung stehen. Wir werden Ihnen diese Befunde mitteilen, sofern sich daraus nach unserem derzeitigen Wissensstand zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen für Sie ergeben. Darüber hinaus werden wir Ihnen diese Befunde mitteilen, sofern sie eine Vorhersage zu Auftreten oder Verlauf von Krebserkrankungen ermöglichen.

a) Befunde zu Ihrer Krebserkrankung

Eine systematische Durchsichtung all Ihrer Daten auf Krebsveränderungen, für die zielgerichtete Therapien entwickelt wurden, soll zwar langfristig entwickelt werden, ist aber aktuell noch nicht möglich.

Wenn wir Ihnen neue, für Ihre Krankheit erhebliche Forschungsergebnisse anbieten können, werden wir Sie erneut kontaktieren. In der Einwilligungserklärung wird hierfür Ihr Einverständnis erbeten.

Es ist möglich, dass wir Befunde entdecken, die nicht mit Ihrer Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, sondern mit anderen, vererbten Eigenschaften. Wir werden nicht aktiv nach solchen Befunden und somit nach den Ursachen für andere Krankheiten suchen, und eine Verpflichtung zu ihrer Erhebung besteht nicht.

b) Befunde zu anderen Krankheiten (Zusatzbefunde)

Sofern wir darauf stoßen und Sie dies wünschen, können wir Ihnen auch diese Befunde zu anderen Krankheiten mitteilen, für die es nach dem derzeitigen Wissensstand zielgerichtete Therapie oder Vorsorgemaßnahmen gibt oder die eine Änderung Ihrer Lebensführung nahelegen. Solche für die Gesundheit erhebliche Befunde, die nicht Ihre Krebserkrankung betreffen, werden Ihnen

in diesem Aufklärungsgespräch an Beispielen deutlich gemacht. Sie können in der Patientenauskunft über die Mitteilung dieser Befunde entscheiden.

Wenn sich die Befunde nicht nur in der Tumorzelle befinden, sondern vererbt werden können, können sie auch für Ihre Angehörigen bedeutsam sein. In diesem Fall wird Ihnen und Ihrer Familie gegebenenfalls eine zusätzliche humangenetische Beratung angeboten.

Die Befunde und die Zusatzbefunde, deren Mitteilung Sie wünschen, werden Ihnen im persönlichen Gespräch von einem verantwortlichen Facharzt mitgeteilt.

7. Was geschieht mit den gewonnenen Daten?

Die genetischen Daten enthalten sehr viele Informationen über eine Person. Daher ist es besonders wichtig, diese zu schützen und jeden Missbrauch zu verhindern. Hierzu haben wir ein Datenschutzkonzept entwickelt. Sie finden es unter

.....
{Homepage}

Alle Beteiligten haben zu gewährleisten, dass dieses Datenschutzkonzept eingehalten und durchgesetzt wird.

Wir erheben von Ihnen Patientendaten (Name, Adresse, Geburtsdatum) und klinische Daten (Diagnose, Krankheitsverlauf). Ihre genetischen Daten sind Gegenstand der Untersuchung. Sie werden im Laufe der genomweiten Analysen gewonnen und gespeichert. Ihre Patientendaten und Ihre genetischen Daten werden zum Schutz Ihrer Person getrennt voneinander und verschlüsselt in unterschiedlichen Datenbanken mit jeweils kontrolliertem Zugang gespeichert. Diese Daten können unbegrenzt bis auf Widerruf gespeichert werden. Die für die klinische Behandlung

notwendigen genetischen Befunde, die Ihnen mitgeteilt werden, werden in Ihrer Krankenakte abgelegt.

Ihre genetischen Daten werden nur in verschlüsselter Form erhoben, untersucht und gespeichert. Auf diese verschlüsselten Daten haben nur autorisierte Mitarbeiter des Forschungsprojekts Zugriff. Ein Rückschluss auf Ihre Person für nicht ausdrücklich vorgesehene Zwecke soll damit ausgeschlossen werden.

Eine Weitergabe von Daten an unberechtigte Dritte (z.B. Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen.

Es wird darauf hingewiesen, dass diese Art von Forschung häufig in internationaler Kooperation erfolgt. Internationale Forschung kann den Austausch von Daten in verschlüsselter Form erfassen. Auswärtige Wissenschaftler, mit denen wir kooperieren, erhalten Ihre Daten ebenfalls nur in verschlüsselter Form. Zudem haben sich die Kooperationspartner zu vergleichbaren Sicherheitsvorkehrungen verpflichtet: Sie haben sich verpflichtet, keine Daten an Dritte weiterzugeben, diese Daten nur zum vereinbarten Forschungszweck zu verwenden sowie den Versuch einer Identifizierung Ihrer Person über diese Daten zu unterlassen.

Darüber hinaus weisen wir Sie darauf hin, dass im Zuge der wissenschaftlichen Auswertung Ihrer genetischen Daten diese auch in umfassende internationale Datenbanken eingegeben werden können. In diesem Zusammenhang ist es für die Forschung notwendig, dass zu diesen Daten auch Ihre gesamten genetischen Daten gehören. Auch in diesem Falle werden Ihre Daten nur in verschlüsselter Form weitergegeben. Wir werden darauf hinwirken, dass der Schutz dieser Daten den gleichen Standards genügt, wie sie in Heidelberg gelten, und dass ein Rückschluss auf Ihre Person nicht möglich ist. In der Einwilligungserklärung bitten wir Sie um Ihre Zustimmung für diese wissenschaftliche Verwendung Ihrer Daten.

Außerhalb der Untersuchungen werden wir die ausgewerteten genetischen Daten nur zur wissenschaftlichen Publikation verwenden. Einige der hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften verlangen für die Publikation dieser ausgewerteten pseudonymisierten genetischen Daten einen kontrollierten Zugang zu den Gesamtgenomdaten, um die wissenschaftliche Qualität der Publikation und die Forschungsergebnisse überprüfen zu können. Der Zugang zu den Daten wird durch spezielle Komitees kontrolliert. In der Einwilligungserklärung bitten wir Sie um Ihre Zustimmung für die wissenschaftliche Publikation Ihrer ausgewerteten genetischen Daten zu Forschungszwecken und die kontrollierte Bereitstellung der Gesamtgenomdaten für die Qualitätskontrolle wissenschaftlicher Zeitschriften.

8. Welche Risiken bestehen für Sie?

Die Teilnahme an der Untersuchung birgt keine gesundheitlichen Risiken über die im Rahmen Ihrer Behandlung erfolgende Gewebe- und Blutentnahme hinaus. Sollte für Ihre Teilnahme an dem Forschungsprojekt eine weitere Blutentnahme notwendig werden, bestehen hierfür geringe Risiken, die mit dem medizinischen Eingriff verbunden sind. Wir versichern Ihnen, dass diese zusätzlich erforderlichen Probeentnahmen durch fachkundiges Personal vorgenommen werden.

Die Mitteilung von Zusatzbefunden kann Sie und Ihre Angehörigen vor eine neue Lebenssituation stellen. Dies kann für Sie insbesondere dann bedeutsam sein, wenn Zusatzbefunde gefunden werden, die erbliche Erkrankungen anzeigen. Denn erbliche Erkrankungen können auch Ihre Familienangehörigen betreffen. In der Patientenauskunft (angehängt) haben Sie die Möglichkeit, uns Ihre Wünsche zur Rückmeldung von Befunden mitzuteilen.

Es ist grundsätzlich möglich, von spezifischen genetischen Veränderungsmustern im Erbgut auf den Einzelnen zurück

zu schließen, auch wenn der genetische Datensatz von Ihren persönlichen Daten getrennt ist. Hierdurch könnten unberechtigte Dritte die genetischen Daten Ihrer Person zuordnen. Dieses Risiko ist dann besonders groß, wenn Ihre persönlichen Daten (Familiennamen, Geburtsdatum) an anderer Stelle mit Ihren genetischen Daten gekoppelt sind, wie es zum Beispiel in öffentlich zugänglichen Datenbanken für die Ahnenforschung der Fall sein kann.

Die Möglichkeit der Identifizierung Ihrer Person über genetische Daten wird umso größer, je mehr Daten in umfassenden internationalen Datenbanken gespeichert sind.

Wir versichern Ihnen aber, dass wir alles tun werden, um Ihre Daten zu schützen und so die Identifizierung Ihrer Person zu verhindern. Der Gesetzgeber hat den Missbrauch Ihrer Daten unter Strafe gestellt.

Die Teilnahme an der Krebsforschung nutzt Ihnen und Ihrer Behandlung meist nicht unmittelbar. Wir können tumorbezogene Ergebnisse finden, die für Sie erheblich sind. Dann werden wir mit Ihnen Kontakt aufnehmen. Das kann Ihre Therapie und Versorgung verbessern.

Wir erhoffen uns in der Zukunft aus solchen Untersuchungen Verbesserungen für Patienten, die an einer Krebserkrankung leiden. Ihre Gewebespende trägt zu der Erforschung von Krankheitsentstehung sowie zur Entwicklung neuer Nachweis- und Behandlungsmethoden bei. Der größte gesundheitliche Nutzen wird daher erst in einigen Jahren erwartet und überwiegend zukünftigen Patientengenerationen zugutekommen. Auf diese Weise leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Forschung und zur weiteren Verbesserung der medizinischen Versorgung.

9. Welcher Nutzen entsteht aus der Untersuchung?

10. Wie weit reicht Ihr Recht auf Widerruf? Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist freiwillig. *Sie können Ihre Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für die weitere Behandlung entstehen.*

Ihre bereits entnommenen Proben werden dann unverzüglich vernichtet und Ihre persönlichen Daten gelöscht. Sollten jedoch Ihre Proben bereits untersucht und Ihre Daten bereits verarbeitet oder in verschlüsselter Form an Dritte weitergegeben worden sein, so können wir, um den wissenschaftlichen Forschungsstand nicht zu gefährden, nicht mehr alle Daten löschen und alle Proben vernichten. Zu diesen Dritten, an die Daten weitergegeben werden können, zählen nationale und internationale Kooperationspartner. Auf jeden Fall wird aber der De-Pseudonymisierungsschlüssel zerstört.

**Dokumentation der Fragen
der Patientin/des Patienten:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Einwilligungserklärung

.....
Name der Patientin/des Patienten

Ich wurde über Vorteile und Risiken der Genomanalyse, der daraus gewonnenen Daten sowie mein Widerrufsrecht aufgeklärt. Ich stimme der Forschung an meinem Gewebe und den daraus gewonnenen Daten unter den folgenden Bedingungen zu:

Mir ist bewusst, dass ich über medizinisch-erhebliche Befunde informiert werden kann, die meine Krebserkrankung betreffen und für die es nach derzeitigem Wissensstand Therapie- und Vorsorgemaßnahmen gibt oder die eine Vorhersage zu Auftreten oder Verlauf von Krebserkrankungen ermöglichen.

Ich überlasse mein Gewebe hiermit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg für die Krebsforschung. Dessen Recht auf Nutzung meines Gewebes bleibt auch nach meinem Tod bestehen.

Ich willige ein,

- dass mein Gewebe für die Krebsforschung untersucht und die gewonnenen Daten in verschlüsselter Form (Pseudonym) aufbewahrt und ausgewertet werden.
- dass mir die Frage gestellt werden kann, ob ich an einer Studie teilnehmen möchte, die neue Behandlungsmöglichkeiten für meine Erkrankung testet.
- dass mein Gewebe und meine Daten, einschließlich der gesamten genetischen Daten, der internationalen Krebsforschung für wissenschaftliche Zwecke in verschlüsselter Form zur Verfügung gestellt werden.

- dass mein Gewebe und meine Daten, einschließlich der gesamten genetischen Daten, der internationalen Krebsforschung für wissenschaftliche Publikationen in verschlüsselter Form zur Verfügung gestellt werden.

Ich verzichte auf Ansprüche aus einer kommerziellen Nutzung meines individuellen biologischen oder genetischen Materials. Meine Persönlichkeitsrechte insbesondere in Hinsicht auf Anonymität und Datenspeicherung werden gewahrt.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift des Patienten

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift des Arztes

Patientenauskunft zur Rückmeldung von Zusatzbefunden

.....
Name der Patientin/ des Patienten

.....
Name der Ärztin/ des Arztes

.....
Datum

Ich willige ein,
dass mir geprüfte medizinisch-erhebliche Befunde mitgeteilt werden können, die nicht mit meiner Krebserkrankung in Zusammenhang stehen und für die es nach derzeitigem Wissensstand zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt

- ja
 nein. Ich widerspreche, ich will solche Befunde nicht wissen.

Ich willige ein,
dass mir geprüfte medizinisch-erhebliche Befunde mitgeteilt werden können, die nicht mit meiner Krebserkrankung in Zusammenhang stehen und für die es nach derzeitigem Wissensstand keine Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt, die aber vielleicht wichtig für meine Lebensplanung sind.

- ja
 nein. Ich widerspreche, ich will solche Befunde nicht wissen

Bitte Zutreffendes ankreuzen!

Wie stehe ich zur Rückmeldung von Befunden, die nicht mit meiner Krebserkrankung in Zusammenhang stehen (Zusatzbefunde)?

A) Zusatzbefunde, für die es zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt

B) Zusatzbefunde, für die es keine zielgerichtete Therapie- oder Vorsorgemaßnahmen gibt

1. GRUNDSÄTZE DER ERARBEITETEN DOKUMENTE

Die EURAT-Gruppe hat sich in der Erarbeitung der Dokumente an den folgenden Grundsätzen orientiert:

(1) Es ist ethisch geboten, die Chancen zu nützen, die mit den Fortschritten in der Genomforschung gegeben sind, weil sie dazu beitragen können, Diagnosen und Therapien und damit die Lebenserwartung und die Lebensqualität für viele Menschen zu verbessern.

(2) Die Komplexität der Gesamtgenomanalyse führt dazu, dass das Entscheidungsrecht des Patienten durch das klassische Modell der „informierten Einwilligung“ nicht mehr gesichert werden kann. Die Ärzte sind aber rechtlich verpflichtet, den Patienten oder Probanden über Art und Bedeutung möglicher Befunde und Risiken aufzuklären und sein Einverständnis einzuholen. Rechtlich kann dies im Rahmen eines Treuhändermodells erfolgen.

(3) Dem Patienten werden in der schriftlichen Patientenaufklärung verschiedene Möglichkeiten der Rückmeldung von Befunden und Ergebnissen aus der Ganzgenomanalyse vorgeschlagen. Er erhält dadurch Möglichkeiten, seine Präferenzen differenziert zu äußern.

(4) Zusatzbefunde werden dem Patienten dann mitgeteilt, wenn er dies im Rahmen der Aufklärung als Wunsch angegeben hat.

(5) In der Forschung besteht eine ethische Pflicht, auch Nicht-Einwilligungsfähigen mit einzubeziehen, da diese Gruppe ansonsten vom medizinischen Fortschritt abgeschnitten würde. Bei Nicht-Einwilligungsfähigen, insbesondere für Kinder, ist ein spezifischer Prozess der informierten Einwilligung zu konzipieren, der eine Rückmeldung von Erkrankungsdispositionen ausschließt, die erst im Erwachsenenalter zu einer Krankheit führen können und für die es keine therapeutischen Maßnahmen im Kindesalter gibt.

(6) Für die Forscher entstehen neue Formen der Verantwortung im Umgang mit ihrem Wissen über Patienten und deren Familien. Für sie gibt es keine Standesethik und Pflichten, die denen, die für Ärzte gelten, vergleichbar wären. Deshalb sind sie auch nicht in vergleichbarer Weise geschützt. Es wird deshalb ein Kanon von Pflichten und Richtlinien für Forscher formuliert, der dem Standesethos der Ärzte ähnlich ist. Dieser Kodex kann für diejenigen, die ihn als Selbstverpflichtung unterzeichnen, eine schützende Wirkung entfalten.

(7) Die Arbeit des Forschers wird nicht durch eine Positivliste normiert. Er ist aber verpflichtet, Befunde sowie Zusatzbefunde, deren Bedeutung für den Patienten er erkennt, an den behandelnden Arzt zu melden, sofern die Einwilligungserklärung die Rückmeldung nicht ausschließt.

(8) Die anfallende große Menge sensibler genetischer Daten bedarf des besonderen Schutzes. In einem Datenschutzkonzept muss gleichzeitig den Bedürfnissen der klinischen Versorgung und der Genomforschung Rechnung getragen werden. Dieser Schutz soll durch spezielle Datenschutzkonzepte in den beteiligten Forschungseinrichtungen und Kliniken gewährleistet werden.

2. ERLÄUTERUNGEN ZU DEN ERARBEITETEN DOKUMENTEN

Die erarbeiteten Dokumente sind auf folgende Problemkreise ausgerichtet, die durch das „next generation sequencing of genomes“ aufgeworfen werden:

- (2.1) Die kulturelle Veränderungskraft der Genomsequenzierung
- (2.2) Normative Grundlagen
- (2.3) Grenzen des klassischen Konzepts von Aufklärung, Einwilligung und Beratung
- (2.4) Umgang mit Zusatzbefunden
- (2.5) Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen
- (2.6) Die Verantwortung von Forschern in der Genomforschung
- (2.7) Die ökonomische Dimension
- (2.8) Schutz der genetischen Daten einer Person
Orientierungspunkte für eine Datenschutz-Regelung

(2.1) Die kulturelle Veränderungskraft der Genomsequenzierung

Ein wichtiges Ziel der Genomforschung der nächsten Jahre ist es, diejenigen Mutationen und Wirkungsketten zu identifizieren, die krankheitsrelevant sind. Derzeit lässt sich die Bedeutung der genetischen Information für die Lebensführung von Individuen in vielen Fällen nicht sicher bewerten. Die genetische Information bildet einerseits eine entscheidende biologische Voraussetzung menschlicher Identität (Habermas 2001,

44ff.). Andererseits lassen sich für den Zusammenhang von genetischen Veränderungen und dem Auftreten einer Krankheit in den meisten Fällen nur statistische Wahrscheinlichkeiten angeben. Viele mit Genomanalysen feststellbare Veränderungen (Mutationen) bleiben im menschlichen Organismus ohne Folgen. Aussagen über genetische Merkmale können entlasten, wenn sie eine verbesserte Diagnose und Behandlung ermöglichen. Sie können aber auch verunsichern. Eine Person kann phänotypisch symptomfrei sein, sich allerdings durch die prädiktiven genotypischen Befunde bereits als potenziell krank wahrnehmen (Kenen 1996). Das Leben als „gesunder Kranker“ (Hubbard 1993) kann zu psychischen Belastungen führen.

Der wissenschaftliche Zugriff auf diese genetische Information berührt Menschen deshalb in den Tiefenschichten ihres Personseins. Da Teile der genetischen Informationen eines Individuums zugleich etwas aussagen über Familienangehörige, geht die Bedeutung dieser Information über das Individuum hinaus und betrifft die sozialen Zusammenhänge. Für Wissenschaftler entstehen neue Formen der Verantwortung im Umgang mit ihrem Wissen über Patienten und deren Familien. Für Träger einer Mutation können Verpflichtungen zu einer prädiktiven Lebensführung entstehen, die den prädiktiven Risikofaktoren Rechnung trägt, indem zum Beispiel früher oder engmaschiger Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen werden (van den Daele 2007). Aber auch in den sozialen Beziehungen, gegenüber Angehörigen und Nachkommen bilden sich Formen der „genetischen Verantwortung“ (Kollek et al. 2008, 223ff.), etwa wenn es um eine Entscheidung über die Fortpflanzung geht. Weil die Techniken der Genomsequenzierung menschliche Lebensführung und Kultur verändern, sind sie zum Gegenstand intensiver interdisziplinärer Erörterungen geworden (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften 2009, Leopoldina 2010, Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2012, American College of Medical Genetics and Genomics 2013, Deutscher Ethikrat 2013, Berlin- Brandenburgische Akademie der Wissenschaften 2013, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2013). Sie haben in neuer Weise Fragen nach dem Schutz von Würde und Personsein des Menschen und seinen sozialen Beziehungen stimuliert.

(2.2) Normative Grundlagen

Normatives Fundament der Projektarbeit bildet der Leitgedanke des Schutzes der Person. Durch das „next generation sequencing of geno-

mes“ werden nicht vollkommen neue Probleme aufgeworfen. Neu ist die Quantität und Reichweite von Herausforderungen, etwa im Datenschutz oder im Umgang mit Zusatzbefunden. In den ethischen, rechtlichen und gesundheitsökonomischen Analysen kann deshalb auf bewährte Methoden und formulierte Maßstäbe in Gestalt von Gesetzen, Richtlinien sowie ethischen Grundsätzen rückgegriffen werden.

Den „Patienten als Person“ (Ramsey 1970) in seiner Ganzheit wahrnehmen heißt, die Mehrdimensionalität menschlichen Lebens zu berücksichtigen. Diese Mehrdimensionalität umfasst seine Leiblichkeit und Verletzlichkeit, wie sie besonders im Kontext der Medizin sichtbar wird, seine innere Widersprüchlichkeit zwischen Angst und Hoffnung, seine dynamisch-biographische Gestalt und Individualität, aber auch sein Eingebundensein in soziale Strukturen, kulturelle Kontexte und Anerkennungsverhältnisse, in denen Freiheit gelebt werden kann. „Person“ umfasst deshalb mehr als die Vorstellung von isolierter Autonomie und Selbstbestimmung oder eine Summe von vorhandenen Eigenschaften. Gegen die Reduktionen eines Menschen auf Fähigkeiten wie Vernunft und Selbstbestimmung, auf „seine“ Krankheit, einen Datensatz, eine ökonomische Abrechnungsgröße bildet die Orientierung an der Person eine Sperre gegen abschließende Definitionen (Plessner 1976, 144) und ein perspektivenerweiterndes Gegengewicht. In der Vierzahl der bioethischen Prinzipien (Beauchamp/Childress 2008), – Achtung der Autonomie (respect for autonomy), Schutz vor Schaden (non-maleficence), Fürsorge (beneficence) und Gerechtigkeit (justice) spiegelt sich diese Mehrdimensionalität des Personseins. Dieser Prinzipien-Ansatz ist nicht allein an der Autonomie ausgerichtet. Er fokussiert sowohl auf den Schutz der Person als auch ihre Verwurzelung und Angewiesenheit auf andere in durch Institutionen strukturierten gesellschaftlichen Zusammenhängen.

„Achtung der Menschenwürde“ ist die Kurzformel, in der das umfassende Interesse jedes Menschen am Schutz seiner Person zusammenfassend formuliert wurde. Im Grundgesetz in Art. 1 Abs. 1 GG, sowie im Recht auf körperliche Unversehrtheit gem. Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG und dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht gem. Art. 2 Abs. 1 GG i.V.m. Art. 1 Abs. 1 GG wird dieses ethische Fundament rechtlich formuliert. Der grundrechtliche Schutz wird konkretisiert durch einfachgesetzliche Regelungen, z. B. das Gendiagnostikgesetz (GenDG) und das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG). Regelungslücken sind dabei zu konstatieren, vor allem im Gendiagnostikgesetz (Bartram 2012, 167ff.).

Die Genomsequenzierung ist ein hochdynamisches Forschungsfeld. Sowohl die Analysetechniken wie die Bewertungsmuster für die genetische Information ändern sich schnell (Greely 2011, 12). Deshalb hilft es wenig, abstrakte und statische Gebots- oder Verbotskataloge zu formulieren, die morgen schon wieder überholt sein können. Vielmehr ist es nötig, ethische Sensibilität und Potentiale der Selbstverpflichtung auf eine gute Praxis zu stärken und Strukturen zu schaffen, in denen der Dynamik der schnell sich verändernden Forschung und Technologie Rechnung getragen werden kann. Die Stärkung dieser Potentiale kann einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Vertrauen bei Patienten zu stärken. Transparenz und Vertrauen sind wichtige Voraussetzungen dafür, dass Patienten sich auf das dynamische und unübersichtliche Feld von Humangenomforschungsprojekten einlassen.

Die Analyse der genetischen Information erfolgt in international stark vernetzten und hocharbeitsteiligen Forschungsverbänden, beispielsweise dem „International Cancer Genome Consortium“ (ICGC et al. 2010). Diese weltweit kooperierenden Forschergruppen sind in ihrer Arbeit mitgeprägt durch unterschiedliche Rechtskulturen und rechtliche Schutzstandards, etwa im Bereich des Datenschutzes, des Haftungsrechts oder des Patentrechts. Eine allein an der deutschen Rechtssetzung ausgerichtete Orientierung reicht deshalb nicht aus. In der rechtlichen Analyse und Bewertung wurden im EURAT-Projekt darum auch internationale Standards einbezogen, wie sie in Gestalt von Völkerrechtsdokumenten, insbesondere Regelungen der Vereinten Nationen (UN) und ihrer Sonderorganisationen, dem Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (BMÜ) des Europarates, Regelungen der EU oder der Helsinki Deklaration des Weltärztebundes vorliegen und zunehmend an Bedeutung gewinnen.

(2.3) Grenzen des klassischen Konzepts von Aufklärung, Einwilligung und Beratung

Die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms ist zunächst wie jeder medizinische Eingriff auch ein Eingriff in die Rechte des Patienten. Vor der Durchführung von Ganzgenomanalysen ist die informierte Einwilligung (informed consent) des Patienten oder des Probanden nach etablierten bioethischen Standards und rechtlichen Regularien erforderlich. Voraussetzung einer wirksamen Einwilligung ist, dass der Patient sich ein Urteil über Zweck, Bedeutung und Tragweite des Eingriffs sowie die damit verbundenen Risiken bilden kann.

Unabhängig von der Genomsequenzierung ist das „Informed Consent“-Konzept intensiv kritisiert worden als eine Art Zustimmungsritual, das nur eine Feigenblattfunktion zur Rechtfertigung von Forschung und medizinischen Eingriffen am Menschen erfüllt (Brownsword 2004): in der Fokussierung auf einen einmaligen Akt der Zustimmung und des Unterschreibens werde die kommunikative Dimension des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses (Manson/O’Neill 2007) zu wenig berücksichtigt. Dem klassischen Modell liege ein verkürztes Autonomie-Verständnis zugrunde, demgegenüber die interpersonalen Bedingungen des Vollzuges individueller Selbstbestimmung aufgewertet werden müssen (Donchin 2000, Christman 2011, 117).

Diese kritischen Anfragen werden verstärkt durch die spezifischen Herausforderungen, die mit der Genomsequenzierung entstanden sind. Nicht erforderlich ist die exakte medizinische Beschreibung der in Betracht kommenden Risiken. Dem Patienten muss aber eine allgemeine Vorstellung von dem Ausmaß der mit dem Eingriff verbundenen Gefahren vermittelt werden (BGH vom 12.03.1991, VI ZR 232/90).

Es ist eigentlich unerlässlich, über mögliche Zusatzbefunde aufzuklären, auch wenn der Patient (als „Laie“) bestimmte Aspekte möglicherweise schwer einschätzen und beurteilen kann.

Die Anforderungen dieses klassischen Modells des „Informed Consent“ können im Fall der Ganzgenomsequenzierung nicht mehr erfüllt werden. Über die Vielzahl der genetischen Veränderungen und ihre mögliche Relevanz für eine Erkrankung kann nicht mehr in einem sinnvollen Zeitrahmen aufgeklärt werden (Bartram 2012, 165). Die Bedeutung der gewonnenen Information kann dem Patienten nicht umfassend dargelegt werden (PHG Foundation 2011, 90, Deutscher Ethikrat 2013, 173f.). Die Struktur der Großforschung (globaler Datenaustausch), ein hohes Maß an vagem Wissen (Forschung ist im Fluss), die Beschaffenheit genetischer Informationen (Wahrscheinlichkeitswissen) und die Menge an möglichen Zusatzbefunden (Überschussinformation) unterhöheln den Anspruch auf eine informierte Entscheidung.

Ein weiteres wesentliches Merkmal unterscheidet die Ganzgenomsequenzierung von herkömmlichen medizinischen Eingriffen und erschwert die informierte Zustimmung. Anders als etwa bei einer Operation erfordert dieses Verfahren keine wesentlichen physischen Eingriffe beim Patienten. Eine einfache Blutprobe reicht oft aus, um das komplette mensch-

liche Genom zu entschlüsseln. Bei Tumorpatienten reicht im Allgemeinen die Entnahme einer Tumorgewebeprobe (Biopsie) aus. Aber selbst wenn der Eingriff schwerer ist und Gewebeprobe entnommen werden gilt: Die geringe körperliche Belastung steht in keinem Verhältnis zum eigentlichen Schwerpunkt des Eingriffs, der Informationsgewinnung. In der Forschung können aus der genetischen Analyse nach und nach immer mehr Informationen gewonnen werden. Anders als bei herkömmlichen – in den meisten Fällen physischen – medizinischen Eingriffen stellt die Ganzgenomsequenzierung keinen punktuellen, sondern einen andauernden Eingriff in die Rechte des Betroffenen dar. Die Möglichkeit der sukzessiven Informationsbeschaffung macht es schwer, Umfang und Reichweite des Eingriffs abschließend einschätzen zu können. Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) schenkt dieser besonderen Dynamik des Eingriffs keine ausreichende Beachtung (Molnár-Gábor/Weiland 2013, 5).

Die Genomsequenzierung ändert die Rahmenbedingungen für die informierte Zustimmung. Weil zu dieser Forschungsmethode die Veränderung der durch sie erfolgenden Zuschreibung von Relationen zwischen genotypischen und phänotypischen Veränderungen gehört, ist es sinnvoll, den Informed Consent nicht mehr als ein Geschehen zu verstehen, das in einem einmaligen Akt abgeschlossen ist. Der Schwerpunkt rückt dann auf die Gestaltung von Kommunikationsprozessen und gestufte Verfahren der Einwilligung (tiered consent) (Forgó et al. 2010, 17ff.), in dem Patienten mehr Möglichkeiten bekommen sich zu informieren als in einem einmaligen Aufklärungsgespräch und der Lektüre einer Patienteninformation. Dies kann jedoch nur gewährleistet werden, wenn die humangenetische Beratung ausgebaut wird. Die mündliche und schriftliche Aufklärung kann durch grafisch und textlich ansprechende Broschüren oder sog. „FAQs“ (Frequently Asked Questions) sowie Internetinformationen und Video-Dokumentationen unterstützt werden. Die Reichweite der Schutzfunktion des „Informed Consent“ bleibt jedoch begrenzt.

(2.4) Umgang mit Zusatzbefunden

Mit den Methoden der Genomsequenzierung werden in einem ersten Schritt viele Daten erzeugt, die in weiteren aufwändigen Schritten interpretiert und im Hinblick auf ihre Krankheitsrelevanz selektiert und bewertet werden müssen. Diese Methodik führt zwangsläufig dazu, dass Informationen entstehen, nach denen nicht explizit gesucht wurde. Sie werden in der gängigen Praxis als „Zufallsbefunde“ bezeichnet.

Im klinischen Alltag stellen Zufallsbefunde die Befunde dar, nach denen unter der diagnostischen Fragestellung nicht gesucht worden ist (= nicht-intendierte Befunde) und mit denen man im Allgemeinen nicht rechnen konnte (BT-Drs. 16/12000, 99). Zufallsbefunde sind nicht nur nicht intendiert, sondern gelten auch als nicht erwartet. Insbesondere bei bildgebenden Verfahren wie Röntgen- oder MRT-Untersuchungen können sich solche Befunde ergeben. Bereits in den 90er Jahren wurde die Problematik solcher Befunde, insbesondere ihre Mitteilung, in internationalen Empfehlungen thematisiert (Empfehlungen des Europarates 1992 und 1997 sowie Human Genome Organisation 1996).

Beim Einsatz von Methoden der Ganzgenomsequenzierung müssen Arzt und Forscher hingegen davon ausgehen, dass sie auf weitere Befunde außerhalb der diagnostischen Fragestellung stoßen werden. Da derartige Befunde, die zwar nicht-intendiert, aber zu erwarten sind, nicht mehr als „zufällig“ gelten können, werden sie zutreffender als „Zusatzbefunde“ bezeichnet. Der einzelne, über die Fragestellung hinausgehende Befund bleibt zufällig, das Auftreten von solchen Befunden aber nicht.

Die Erwartbarkeit von Zusatzbefunden bei der Ganzgenomsequenzierung wirft ethische und rechtliche Fragen auf, die die einschlägigen Normen im geltenden Recht nur ansatzweise beantworten. Ob die Thematisierung von Zusatzbefunden der Aufklärung über Nutzen oder der Aufklärung über Risiken zuzuordnen ist, lässt sich allgemein nicht beantworten. Im Gespräch und in der schriftlichen Aufklärung sollte deutlich werden, dass weder gezielt nach solchen Befunden gesucht, noch eine Pflicht zur Erhebung solcher Befunde besteht. Wenn aber ein zusätzlicher Befund zustande kommen sollte, muss in der Aufklärung geschildert werden, welche Möglichkeiten des Umgangs bestehen und welche Konsequenzen damit verbunden sind. Die Mitteilung von Zusatzbefunden kann den betroffenen Patienten und womöglich seine Angehörigen vor eine neue Lebenssituation stellen. Insbesondere sollte auf Zusatzbefunde hingewiesen werden, die erbliche Erkrankungen anzeigen. Denn erbliche Erkrankungen können auch Familienangehörige betreffen. Gleichwohl kann eine detaillierte Aufklärung über alle Zusatzbefunde, die sich nach dem jeweiligen Stand des medizinischen Wissens mitteilen lassen, nicht geleistet werden. Nach derzeitigem Stand des Wissens müsste über die Bedeutung von 6.000 Mutationen und mindestens 3.000 genetische Erkrankungen aufgeklärt werden.

In der Aufklärung können deshalb nur Befund-Beispiele erläutert werden, wie z. B. die genetischen Veränderungen, die erblichen Brustkrebs, erb-

lichen Darmkrebs sowie bestimmte Herzmuskel- oder Stoffwechselerkrankungen bedingen. Weiterhin sollte sie aufzeigen, welche Befundarten generell nicht ausgewertet und nicht mitgeteilt werden (siehe hierzu die Patienteninformation zur „Versorgungsforschung zur Einsetzbarkeit genomweiter Analysen zur Abklärung von Krankheiten“). Der Patient sollte auf Grundlage dieser Aufklärung dem Arzt mitteilen können, ob er die Rückmeldung von Zusatzbefunden wünscht oder nicht.

In der weltweiten Diskussion gibt es derzeit keinen Konsens, wie mit medizinisch möglicherweise relevanten Überschussinformationen aus genomweiten Analysen in Forschung und Diagnostik umgegangen werden soll.

Das Spektrum der Positionen reicht vom Vorschlag, dem Patienten nichts über Zusatzbefunde mitzuteilen, bis zur Formulierung von Mitteilungspflichten, die an sog. „Positivlisten“ ausgerichtet sind. Die jüngste Empfehlung des ACMG schlägt eine Rückmeldung von Zusatzbefunden an Kinder, die im Kindesalter noch nicht manifest und nicht behandelbar sind, sowie eine Rückmeldung gegen den Willen des Patienten vor, sofern diese auf einer Positivliste verzeichnet sind (American College of Medical Genetics and Genomics 2013). Das EURAT-Gremium lehnt diese Lösung ab.

Der Umgang mit Zusatzbefunden soll bei jeder Anwendung der Genomsequenzierung projektspezifisch geregelt werden. In der Entscheidung, ob Zusatzbefunde zurückgemeldet werden, spielt immer die Einschätzungsprärogative des Arztes eine Rolle. Ob und welche Zusatzbefunde zurückgemeldet werden, hängt zudem vom Willen des Patienten ab. Diese Entscheidungen trifft er im Rahmen der Einwilligungserklärung nach zuvor erfolgter Beratung. Solange die Genomsequenzierung noch kein zertifiziertes diagnostisches Verfahren (sondern eine Prädiagnostik) ist, müssen Zusatzbefunde, die mitgeteilt werden sollen, zuvor durch ein zertifiziertes Diagnostiklabor validiert werden.

Die Urteilsbildung über die Mitteilung von Zusatzbefunden soll in Heidelberg durch ein interdisziplinär besetztes Beratungsgremium und ein Erfahrungsregister unterstützt werden. Das Expertengremium, das sich in seiner Zusammensetzung an das EURAT-Gremium anlehnen könnte, dokumentiert und sammelt Entscheidungen über die Mitteilung von Zusatzbefunden. Es entwickelt Leitlinien und schreibt sie fort für die Entscheidung, welche Zusatzbefunde als medizinisch-erheblich gelten sollen. Falls keine derartigen Leitlinien vorliegen, entscheidet der Arzt.

(2.5) Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen

Ein besonders sensibles Feld stellt die Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen, z.B. Kindern dar (Knoppers 2012, Boos et al. 2010, Maio 2002, 120ff.). Für sie gelten besondere Beschränkungen. Bei Kindern dürfen Zusatzbefunde nicht zurückgemeldet werden, die erst im Erwachsenenalter zu einer Krankheit führen können und für die es keine therapeutischen Maßnahmen im Kindesalter gibt. Hier schließt sich die EURAT Gruppe der Regelung an, wie sie im Gendiagnostikgesetz für die Diagnostik getroffen wurde.

Wenn eine Einwilligung nicht möglich ist, stellt der Nutzen für die nichteinwilligungsfähige Person eine fundamentale Rechtfertigungsgrundlage einer Untersuchung dar. Dieser ist bei einer auf die nicht-einwilligungsfähige Person bezogenen medizinischen Untersuchung oder Versorgung gegeben. Handelt es sich aber um Forschung, kann die Grenzziehung zwischen therapeutischen und nichttherapeutischen Zielen, zwischen Nutzen des Patienten und Nutzen der Wissenschaft oft nicht klar gezogen werden. Eine abschließende Definition des Nutzens gibt es nicht. Eine fremdnützige Genomanalyse zum Nutzen von Familienangehörigen ist rechtlich umstritten und ethisch nur unter engen Voraussetzungen begründbar.

Eine grundsätzliche Schwierigkeit besteht in der Feststellung der Einwilligungsfähigkeit. Sie kann weder nach definitiven Altersgrenzen noch abstrakt und generell beurteilt werden (BT-Drs. 16/3233, 37; BT-Drs. 16/10532, 30). Vielmehr kommt es auf die Einwilligungsfähigkeit im konkreten Fall an. Diese ist nach den intellektuellen Fähigkeiten des Betroffenen und nach den in Frage stehenden genetischen Untersuchungen zu bestimmen (BT-Drs. 16/10532, 30; GEKO 2011, 1257). Ist die Nichteinwilligungsfähigkeit vorübergehend, sollte die Entscheidung über eine genetische Untersuchung möglichst auf den Zeitpunkt verschoben werden, an dem die Einwilligungsfähigkeit besteht, sofern nicht medizinische Gründe dagegen sprechen (GEKO 2011, 1259).

Bei Nicht-Einwilligungsfähigen, insbesondere bei Kindern ist vor einer Ganzgenomsequenzierung ein spezifischer Prozess der informierten Einwilligung zu konzipieren. Er soll neben den Vertretungsberechtigten auch den Nicht-Einwilligungsfähigen mit einschließen gemäß seinem jeweiligen Entwicklungsstand. Eine schriftliche Dokumentation der Einwilligung soll speziell Kinder dazu befähigen, im Erwachsenenalter ihr Recht auf Widerruf eigenständig in Anspruch nehmen zu können.

In der Forschung besteht eine ethische Pflicht, auch Nicht-Einwilligungsfähige mit einzubeziehen, da sonst diese Altersgruppe vom medizinischen Fortschritt noch mehr abgekoppelt würde. Dies ist in der Arzneimittelforschung jahrelang mit negativen Folgen praktiziert und erst kürzlich mit der Novelle des AMG teilweise korrigiert worden.

(2.6) Die Verantwortung von Forschern in der Genomforschung

Verantwortungsträger und Verantwortungsbereiche müssen konkret benennbar sein. Das ist die Grundbedingung eines verantwortlichen Umgangs mit den neuen Techniken der Genomsequenzierung. Gegenüber einer bloßen Pflichterfüllung oder Regelbefolgung ist ein Handeln dann verantwortungsvoll, wenn es auf einer komplexen Risikoeinschätzung des eigenen Tuns beruht. Diese Einschätzung wird dort nötig, wo eine „richtige“ Lösung eines Problems nicht durch die bloße Anwendung von bestehenden Regeln erreicht werden kann (Kaufmann 1992, 41 u. 45). In hocharbeitsteiligen Prozessen ist es für die Beteiligten oft schwer, die jeweils spezifische Verantwortung zu erkennen. Es besteht immer die Gefahr der Verantwortungsdiffusion. Jeder verlässt sich darauf, dass der andere verantwortlich handelt. Um Transparenz zu ermöglichen, wurde in der Projektarbeit eine möglichst genaue Beschreibung der Handlungskette erstellt, in der die Gewinnung und Analyse der Genomdaten erfolgt. Diese Handlungskette dient dazu, gegenläufig zu den Prozessen arbeitsteiliger Forschung und medizinischer Anwendungen den Gesamtzusammenhang im Blick zu behalten. Sie bildet die Grundlage von Problemidentifikationen und Lösungsvorschlägen. Für den Forschungszusammenhang „Genomforschung“ als ganzen gilt: Die ganze Kette ist so belastungsfähig und vertrauenswürdig wie ihr schwächstes Glied. Die Stärkung aller Glieder und Akteure im Hinblick auf einen verantwortlichen Umgang mit Körpermaterialien und Daten von Patienten ist deshalb notwendig.

Häufig steht am Beginn der Handlungskette das Gespräch zwischen dem Patienten und einem Arzt. Der Arzt ist verpflichtet zur Vertraulichkeit und Geheimhaltung im Interesse des Schutzes des Patienten. Der Bereich ärztlicher Verantwortung wird in der Genomanalyse aber schnell überschritten. Eine entscheidende Rolle spielen dann andere Berufsgruppen, vor allem Molekularbiologen, Bioinformatiker und Computerfachleute.

Für diese Wissenschaftler besteht kein Behandlungsauftrag, es gibt keine Arzt-Patienten-Beziehung. Der Wissenschaftler ist verpflichtet zu einer

guten wissenschaftlichen Praxis (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998, Max-Planck-Gesellschaft 2010). Wissenschaftliche Forschung ist eine grundgesetzlich gesicherte Form der Realisierung von Freiheit. Die grundrechtlich garantierte Wissenschaftsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) entbindet den Forscher nicht von Verpflichtungen wie dem Einhalten geltender Gesetze. Für diese Berufsgruppen bestehen gleichwohl nicht die gleichen Pflichten und der gleiche Schutz wie für die Ärzte. Die Ärzteschaft kann zu ihrer Orientierung auf eine lange, immer wieder weiterentwickelte Tradition der Standesethik und eine gesicherte Rechtsposition zurückgreifen, etwa wenn es um das Recht auf Aussageverweigerung geht. Für Forscher gibt es keinen etablierten Kanon standesrechtlich verfasster Pflichten und Richtlinien, die dem Berufsstand des Arztes vergleichbar wären.

In der Genomanalyse können Ergebnisse gewonnen werden, die als möglicherweise medizinisch relevantes Wissen einzustufen sind. Der Forscher verfügt exklusiv über dieses Wissen. Wenn dieses Wissen sich auf ein Individuum zurückbeziehen lässt und wenn ein Arzt eine möglicherweise erfolgreiche Therapie auf diesem Wissen aufbauen könnte, kann gefragt werden, ob die Nicht-Weitergabe dieses relevanten Wissens an die medizinischen Experten als unterlassene Hilfeleistung einzustufen ist. Immer wieder gefordert wurde deshalb, ein der ärztlichen Standesethik vergleichbarer Kanon oder Kodex müsse auch für Forscher entwickelt werden (ten Have 2007), da solch ein Kodex eine orientierende, aber auch eine entlastende und rechtssichernde Wirkung haben kann für diejenigen, die sich auf ihn verpflichten.

(2.7) Die ökonomische Dimension

Aus ökonomischer Perspektive stehen sowohl die Kosten als auch der Nutzen der Ganzgenomsequenzierung im Fokus. Zu beiden gibt es zurzeit mehr Vermutungen als Fakten.

In der Öffentlichkeit wird immer wieder hervorgehoben, dass die Kosten für die Ganzgenomsequenzierung rapide gefallen sind, auch wenn eine valide Kostenschätzung für die Durchführung einer Ganzgenomsequenzierung bislang noch nicht existiert, wie umfangreiche, systematische Literaturanalysen des EURAT-Gremiums zeigen. Eines steht jedoch nach jetziger Erkenntnis fest: Eine komplette Ganzgenomanalyse für weniger als 1.000 US-Dollar, wie von vielen Forschern und in der Öffentlichkeit propagiert, wird auch in den kommenden Jahren nicht durchführbar sein. Dies liegt

daran, dass ein bedeutender Kostenanteil die Verbrauchsmaterialien für die Sequenzierung und menschliche Arbeitskraft einnehmen – in beiden Fällen ist in Zukunft nicht mit stark sinkenden Kosten zu rechnen. Hinzu kommen die Aufwendungen für Infrastrukturen, die den Austausch und die Speicherung der großen Datenmengen ermöglichen. Auch die human-genetische Beratung und Prozesse der Ergebnisrückmeldung sind Kostenfaktoren und müssen in Kostenanalysen Berücksichtigung finden.

Selbst wenn eine Sequenzierung inklusive Analyse in Zukunft „nur“ 1.000 US-Dollar kosten würde, muss der Einsatz der Technologie in der Versorgung aufgrund der knappen Ressourcen im Gesundheitswesen gerechtfertigt werden. Ob der Einsatz der Technologie die zusätzlichen Kosten rechtfertigt, hängt vor allem von dem patientenbezogenen Zusatznutzen ab, der hierdurch generiert wird. Valide klinische Daten zur Effektivität der Ganzgenomsequenzierung, welche wiederum abhängig vom Einsatzgebiet und Patientenkollektiv sein müssen, liegen jedoch bislang nicht vor. Valide gesundheitsökonomische Evaluationen sind daher zurzeit noch nicht durchführbar.

Aufgrund des noch nicht abschätzbaren Patientennutzens sowie der unklaren Kosten der Ganzgenomsequenzierung ist die Forderung nach einer umfassenden Anwendung dieser Technologie in der deutschen Krankenversorgung zu Lasten einer Solidargemeinschaft wie der Gesetzlichen Krankenversicherung kritisch zu diskutieren. Zunächst müssen durch weitere klinische Forschung und erste ökonomische Kostenanalysen valide Informationen gewonnen werden, die es ermöglichen, einen Einsatz der Ganzgenomsequenzierung in der Versorgung und außerhalb der Forschung zu bewerten.

(2.8) Schutz der genetischen Daten einer Person

Medizin, Biologie und Computertechnologien verschmelzen in der Genomforschung. Durch die Sequenzierung werden immense Datenmengen produziert. Die Bedeutung der genetischen Information lässt sich nur mit Hilfe von Computerprogrammen analysieren. Die Daten werden über weltweit gespannte Computernetzwerke ausgetauscht und in verschiedenen Datenbanken gespeichert. Um zu Aussagen über die Krankheitsrelevanz von genetischen Informationen zu kommen, werden diese mit den klinischen Verlaufsdaten von Patienten verknüpft. Durch das „clinical genome sequencing“ entsteht ein digitales „Bild“ eines Individuums, in einer vorher unbekanntem Dichte.

In der computerbasierten Wissenschaft der Genomforschung stellt der Datenschutz ein Schlüsselproblem dar. Genetische Daten werden als eine besondere Art personenbezogener Daten eingeschätzt (§ 3 Abs. 1 und 9 BDSG). Sie sind leicht verfügbar und leicht zu gewinnen – eine einfache Blut- oder Speichelprobe ermöglicht die Isolation des Erbguts. Anhand genetischer Daten kann ein Mensch eindeutig identifiziert werden. Durch genetische Daten können Persönlichkeitsprofile erstellt werden (McGuire et al. 2008, von Bose 2011). Zudem ermöglichen sie Aussagen über genetisch Verwandte. Die genetischen Informationen können für Dritte, insbesondere für Strafverfolgungsbehörden, Arbeitgeber und Versicherer von Interesse sein. In den Netzen des Datenaustausches und der Datenverarbeitung werden Grenzen zwischen „privat“ und „öffentlich“ porös. Gezeigt wurde, dass es möglich ist, Personen aufgrund der in Datenbanken frei zugänglichen Informationen zu identifizieren (Gymrek et al. 2013). Durch die breitere Zugänglichkeit der genetischen Information in den Datennetzen entstehen neue Möglichkeiten der Diskriminierung. (Siehe Abbildung Seite 79)

Daten können bestmöglich durch eine Anonymisierung geschützt werden, sofern nirgends sonst ein Bezug zwischen den genetischen Daten einer Person und ihren persönlichen Daten (z.B. Name) besteht. Allerdings würde ein bestmöglicher Datenschutz in Form der Anonymisierung in der Forschung die Rückverfolgbarkeit des Patienten oder Probanden verhindern. Eine Befundmitteilung medizinisch relevanter Ergebnisse wäre dann unmöglich. Bei Langzeitstudien wird die Möglichkeit der Re-Identifizierung in der Regel erforderlich sein, um Daten, die nach längerer Zeit zusätzlich erhoben werden, den ursprünglichen Daten richtig zuzuordnen zu können. Einen Kompromiss stellt die Pseudonymisierung dar – das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen (§ 3 Abs. 6a BDSG). Wenn Daten den klinischen Kontext verlassen, müssen sie zuvor pseudonymisiert werden. Bei der Pseudonymisierung von Daten, die zu Forschungszwecken verwendet werden, muss unter Beachtung der Persönlichkeitsrechte des Patienten oder Probanden geregelt werden, in welchen Fällen die Re-Identifizierung von Genom-Daten durch einen Treuhänder (Keyholder) vorgenommen werden kann. Entscheidend sind die Schnittstellen zwischen Klinik und Forschung, an denen die Umwandlung von personenbezogenen Daten in pseudonymisierte Datensätze erfolgt. Aus der Genomforschung können sich Erkenntnisse über Krankheiten und Krankheitsdispositionen ergeben, die es notwendig machen, die Pseudonymisierung wieder rückgängig zu machen. Ein bewährtes Instrument ist es, sog.



Beispiel für einen internationalen Datenaustausch:
Heidelberg im International Cancer Consortium (ICGC)

„data-access-committees“ einzusetzen, die Regeln für solche Zugangsberechtigungen und Re-Identifizierungen erarbeiten und im einzelnen Fall entscheiden, ob eine Pseudonymisierung rückgängig gemacht wird.

Um den Gefahren des Missbrauchs zu begegnen, hat die EURAT Gruppe Orientierungspunkte für die Erarbeitung von Datenschutzkonzepten formuliert. Sie können als Basis für die Entwicklung von Datenschutzkonzepten der an der Genomsequenzierung beteiligten Einrichtungen dienen.

Orientierungspunkte für eine Datenschutz-Regelung

I. Ethische Grundsätze und rechtliche Rahmenbedingungen zum Datenschutz

Genetische Daten sind von besonderer Sensibilität. Sie ermöglichen Erkenntnisse über verborgene Merkmale, die den Gesundheitszustand eines Menschen und seiner Familienangehörigen betreffen. Auf ihrer Grundlage können Wahrscheinlichkeitsaussagen über die Zukunft getroffen werden; sie lassen sich für prädiktive Zwecke verwenden. Anhand bestimmter genetischer Daten kann ein Mensch eindeutig identifiziert werden. Genetische Daten sind für Dritte von Interesse. Aus diesen Gründen unterliegt der Umgang mit ihnen besonderen Regeln. Das betrifft insbesondere Forschungsvorhaben, in denen klinische Daten mit genetischen Daten des Patienten kombiniert werden, die im Rahmen der Genomsequenzierung gewonnen werden.

I.1 Ethische Grundsätze

Vier ethische Grundsätze leiten den Umgang mit genetischen Daten in der translationalen Medizin: der Grundsatz der Achtung des Patientenwillens zum Umgang mit seinen Daten; der Grundsatz des Patientenschutzes, des Schutzes seiner Person und seiner Privatsphäre vor Missbrauch, Stigmatisierung und Diskriminierung; der Grundsatz des Patientenwohls, indem die Ergebnisse genetischer Forschung dem Patienten zugutekommen, insbesondere durch Rückmeldung von Befunden; der Grundsatz der Forschungsfreiheit und der Ermöglichung wissenschaftlichen Fortschritts.

Das Verhältnis dieser Grundsätze ist nicht immer spannungsfrei. So kann der Grundsatz des Patientenschutzes (Nicht-Schaden-Prinzip) insofern in Konflikt mit der Forschungsfreiheit geraten, als der Schutz der Privatsphäre zu Maßnahmen veranlasst, die Forschungsvorhaben be- oder sogar verhindern. Eine Achtung des Patientenwillens wird dann eingeschränkt, wenn die Ausübung seines Rechts auf Widerruf aufgrund nicht nachvollziehbarer Datenströme eine vollständige Löschung aller vom Patienten autorisierten Forschungsdaten zu seiner Person unmöglich machen. Die Implementierung eines qualitätsgesicherten Verfahrens der Rückmeldung von Zusatzbefunden kann mit Mehrkosten für wissenschaftliche Projekte verbunden sein.

1.2 Rechtliche Rahmenbedingungen des Datenschutzes

Die vier ethischen Grundsätze für den Umgang mit Daten in der translationalen Medizin sind eng verknüpft mit dem Datenschutzrecht, welches sich aus der Zunahme des Datenumfanges und dem wachsenden Bedürfnis nach dem Schutz der Privatsphäre entwickelte. Im Einzelnen ist eine solche Entwicklung auf internationaler und nationaler Ebene seit Anfang der Neunzigerjahre zu verzeichnen.

Während die UNESCO (Erklärung über humangenetische Daten von 2003) und weitere verschiedene internationale Organisationen mittels unverbindlicher Empfehlungen, aber auch durch verbindliche Konventionen (Europarat 1981, Europarat 1997) einheitliche Regelungen für den Umgang mit Daten im internationalen Rechtsraum aufstellten, war im europäischen Rechtsraum die Richtlinie 95/46/EG zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr ausschlaggebend für Datenschutzgesetze auf nationaler Ebene. In Deutschland wurde die Richtlinie durch das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) umgesetzt. Prinzipiell wurde hiermit festgelegt, dass das Erheben, Verarbeiten und Nutzen von Daten verboten ist, es sei denn eine gesetzliche Regelung oder eine Einwilligung des Betroffenen erlauben dies ausdrücklich (Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt). Spezialgesetzliche Datenschutzregelungen zum BDSG finden sich im Gendiagnostikgesetz (GenDG – beispielsweise Nichtdiskriminierung im Versicherungswesen und im Arbeitsleben) sowie auf Länderebene im jeweiligen Landeskrankenhausgesetz und Landeskrebsregistergesetz. Besondere Herausforderungen bestehen darin, Forschungsfreiheit und Ermöglichung wissenschaftlichen Fortschritts mit den datenschutzrechtlichen Prinzipien

en der Datenvermeidbarkeit und der Datensparsamkeit (§3a BDSG) sowie der Zweckbindung in Einklang zu bringen. Gerade im Bereich der Ganzgenomsequenzierung werden Daten für das bessere Verständnis des Zusammenspiels verschiedener Gene und Krankheiten im großen Umfang für bestimmte Projekte erhoben (genomweite Datensätze). Diese könnten auch anderen Forschungsprojekten dienlich sein, für deren Zweck sie weder erhoben noch bestimmt wurden.

Der Schutz personenbezogener Daten, die insbesondere bei einer Sequenzierung des menschlichen Genoms massenhaft entstehen, ist ein Grundrecht gem. Art. 8 Abs. 1 Grundrechtecharta der EU auf Europäebene sowie gem. Art. 2 Abs. 1 GG auf Bundesebene.

Bei der Erhebung, Verarbeitung und Verwendung genetischer Informationen darf es nicht zu unverhältnismäßigen Eingriffen in das allgemeine Persönlichkeitsrecht, insbesondere das Recht auf informationelle Selbstbestimmung des Betroffenen kommen (Laufs et al. 2009).

Eine deutliche Absage erteilte das Bundesverfassungsgericht der Verwendbarkeit von DNA-Daten, die im Wege einer heimlich veranlassten DNA-Vaterschaftsanalyse, also ohne aktive Beteiligung des Betroffenen, gewonnen wurden (BVerfG 13.02.2007, 1 BvR 421/05). Das Gericht unterstrich hier die Notwendigkeit der Zustimmung zur Erhebung von Daten (vgl. auch Art. 8 Abs. 2 Satz 1 Grundrechtecharta der EU).

Insbesondere das Urteil zur Datenvorratsspeicherung (BVerfG 2.3.2010, 1 BvR 256/08), welches eine vorsorglich anlasslose Speicherung von Daten als unvereinbar mit der Verfassung deklariert, könnte künftig auch den biomedizinischen Bereich beeinflussen. Daten, die zu Studienzwecken generiert, in Publikationen veröffentlicht oder in öffentlichen Datenbanken eingespeist wurden, um möglicherweise Jahre später in einem anderen Forschungskontext dienlich zu sein, überdauern auf diesem Wege. Wenn der Anlass im Vorhinein noch nicht definiert werden kann, gleicht dies einer anlasslosen Speicherung. Fraglich ist allerdings, wie konkret der Anlass einer Speicherung gefasst sein soll: Reicht es zu definieren, in welchem Gebiet die Daten später angewendet werden können (z.B. Krebsforschung), oder müssen die künftigen Forschungsprojekte möglichst genau definiert werden?

Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob es Aufgabe des Gesetzgebers ist, sich dieses Problems anzunehmen. Das Arzt-Patienten-Verhältnis sowie die Beziehung zwischen Forscher und Proband sind Privatrechtsverhältnisse.

Dennoch wird angenommen, dass das Wertesystem der Grundrechte das Privatrecht beeinflusst (BVerfG 22.11.1951, 1 BvR 400/51, BVerfG 23.04.1986, 2 BvR 487/80) und somit die verfassungsrechtlich abgesicherten Datenschutzgrundrechte sich auch im Privatrechtsverhältnis auswirken (Griese 2013, Datenschutz Rn 1). So hat der Rechtsanwender in Konfliktfällen – etwa nach Maßgabe von §§ 242 (ggf. i.V.m. pVV), 138 oder 823ff. BGB – unter Berücksichtigung der wertsetzenden Bedeutung des grundrechtlichen Persönlichkeitsrechts, d.h. grundrechtskonform zu entscheiden (Di Fabio 2013, GG Art. 2, Rn 192).

I.3 Relevante Gesichtspunkte aus ethischer und rechtlicher Perspektive

Um den vier ethischen Grundsätzen und den rechtlichen Rahmenbedingungen gerecht zu werden, bedarf es umfassender Regelungen im Bereich der Erhebung, Speicherung, Verwendung, Weitergabe und Veröffentlichung der Datensätze auf institutioneller Ebene. Diese Regelungen finden ihre Umsetzung unter den folgenden Gesichtspunkten³:

1. Datensparsamkeit und Zweckbindung der Daten: Es sind nur die Daten zu erheben, zu speichern und weiterzugeben, die dem spezifischen Forschungszweck dienen.
2. Datenzugänglichkeit: Die Daten sind in größtmöglicher Weise der Wissenschaftsgemeinschaft zugänglich zu machen, zum einen für eine bestmögliche Nutzung der Daten, zum anderen für die wissenschaftliche Überprüfbarkeit der Ergebnisse (Qualität der Forschung)
3. Datenschutz und Datensicherheit: Die Daten dürfen nicht verlorengehen und sind mit Maßnahmen vor unberechtigtem Zugriff zu schützen, die nicht umgangen werden können.
4. Transparenz: Die verwendeten Verfahren sind vollständig und verständlich zu beschreiben sowie der Öffentlichkeit darzulegen.
5. Verantwortlichkeit: Die Daten sind verantwortlich von den beteiligten Wissenschaftlern und Institutionen zu verwalten. Die Zuständigkeiten sind den einzelnen Beteiligten klar zuzuweisen, um Verantwortungs-

³ In Anlehnung an die Konzepte von Knoppers et al. 2011 und Krawczak et al. 2011, Kapitel 7.6.

kollisionen und Verantwortungsdiffusion zu verhindern.

Klare Vorgaben erleichtern den Umgang mit Daten für Mediziner und Forscher und gewährleisten Datenschutz und -sicherheit auf Seite der Betroffenen.

II. Problembeschreibung

Der Datenfluss der Genomsequenzierung verbindet verschiedene Akteure und verschiedene Institutionen. Er verläuft zwischen Klinik und naturwissenschaftlichen Einrichtungen ebenso wie zwischen lokalen und externen Forschungszusammenhängen. Das folgende Schema (Siehe Seite 79) gibt eine beispielhafte Darstellung des Datenflusses einer Genomsequenzierung in der Heidelberger Krebsforschung.

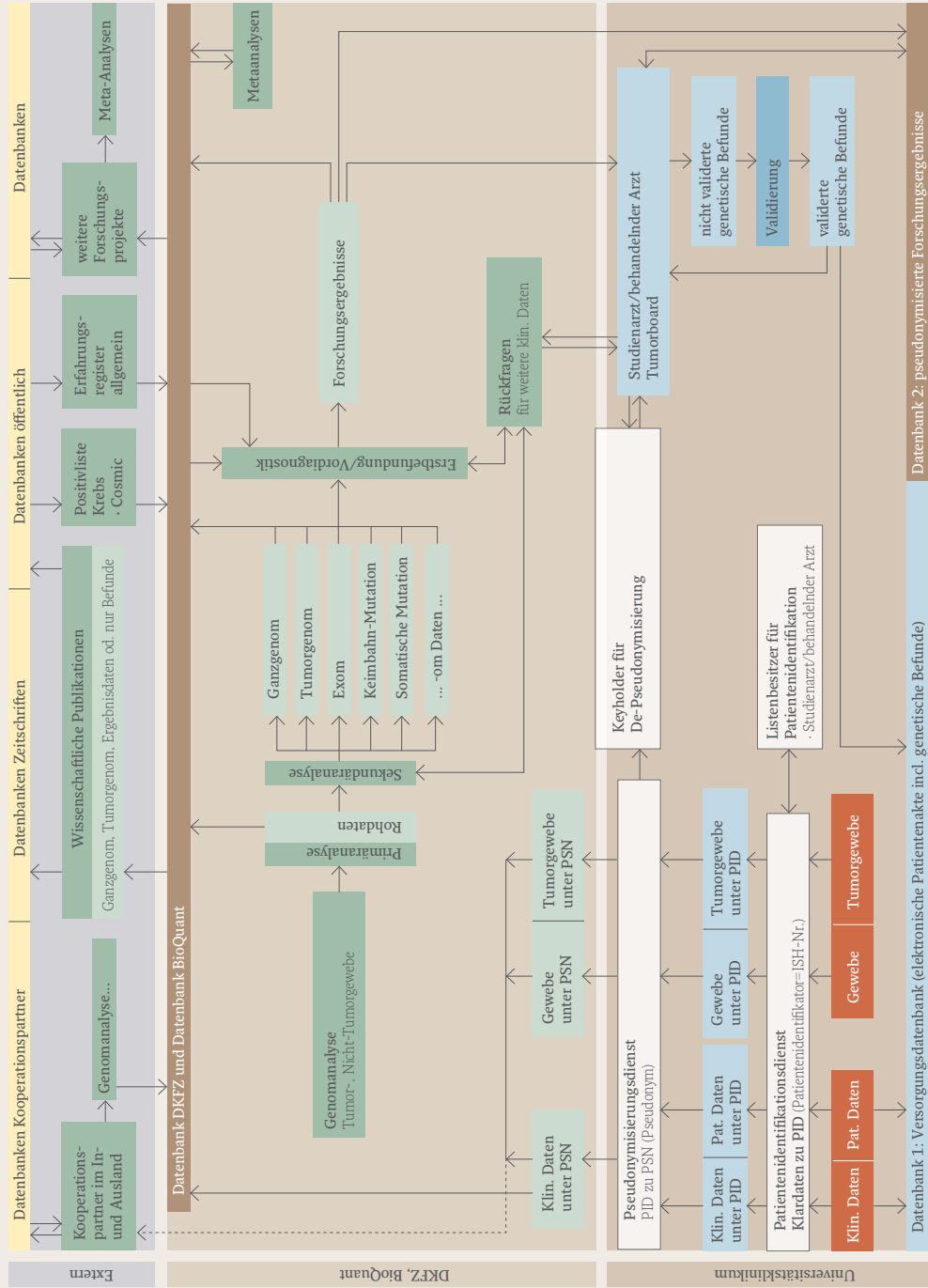
Zwei Problembereiche lassen sich im gegenwärtigen Datenfluss identifizieren, für die Regelungen geschaffen werden sollen:

1. Pseudonymisierung und De-Pseudonymisierung der Daten
2. Zugriff auf Daten und ihre Weitergabe

II.1 Pseudonymisierung und De-Pseudonymisierung der Daten

Zum Schutz der Patienten müssen personenbezogene Daten und Gewebeproben durch ein Pseudonym gekennzeichnet sein, um sie in Forschungskontexten verwenden zu können. Auch wenn eine Anonymisierung der Daten einen größtmöglichen Schutz vor Re-Identifizierung darstellen würde, ist sie aus zwei Gründen nicht sinnvoll. Erstens verunmöglicht eine Anonymisierung die Rückmeldung von relevanten Befunden (Normal- und Zusatzbefunde). Zweitens verhindert sie weitere Rückfragen aus der Forschung (weitere klinische Daten). Daher ist die Pseudonymisierung eine Lösung, die zu einem wohlbegründeten Ausgleich der Interessen von Patient und Forschung beitragen kann.

Möglichkeiten der Pseudonymisierung in der medizinischen Forschung wurden bereits allgemein diskutiert und generische Datenschutzkonzepte entworfen (Reng et al. 2006, Pommerening et al. 2005). Eine wesentliche Besonderheit der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Ganzgenomsequenzierung ist jedoch, dass neben den Forschungs-



Beispielhafte Darstellung des Datenflusses einer Genomsequenzierung in der Heidelberger Krebsforschung

ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Befunde mit klinischer Relevanz für die datenspendende Person oder genetisch verwandte Personen generiert werden. Auch ist es teilweise notwendig, dass im Laufe des Forschungsvorhabens weitere klinische Daten des Patienten erhoben und übermittelt werden sollen, wozu eine Re-Identifizierbarkeit gegeben sein muss. Eine gewisse Durchlässigkeit für Daten zwischen Forschung und Klinik ist daher bei der Ganzgenomsequenzierung erwünscht, stellt jedoch hohe Anforderungen an die Pseudonymisierungs- und De-Pseudonymisierungsprozesse. Ein Datenschutzkonzept hat sicherzustellen, dass die forschenden Personen nicht auf nicht-pseudonymisierte Patientendaten zugreifen können und eine De-Pseudonymisierung im Bedarfsfall durchgeführt werden kann.

II.2 Weitergabe und Zugriff

Die Problematik, die mit der Speicherung von Daten in Biobanken sowie mit Zugriffsmöglichkeiten auf diese Daten und ihrer Weitergabe verbunden ist, stellt sich wie folgt dar: Auf Seiten der Forschung besteht das prinzipielle Interesse, einen möglichst einfachen und schwellenlosen Zugang zu allen für die wissenschaftliche Fragestellung relevanten Daten zu erhalten. Weiter besteht das Interesse gerade in der Genomforschung, möglichst große Datensammlungen zu generieren, um die krankheitsspezifischen Unterschiede im Genom identifizieren zu können. Eine Möglichkeit, größere Datensammlungen zu sehr spezifischen Fragestellungen generieren zu können, ist die Vernetzung und gemeinsame Nutzung von Datenbanken und die Weitergabe von Daten (data sharing). In dieser Zusammenführung von Daten wird gerade in der Krebsforschung ein großes Potential für einen schnelleren Erkenntnisgewinn gesehen. Der Nutzen einzelner Datensätze für die Forschung ist daher umso größer, je mehr und umfassender Forscher weltweit auf diese Datensätze zugreifen können. Den Interessen und Ansprüchen der Forschung entgegen steht das Recht der Patienten auf Schutz ihrer Daten und ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung. Die Patienten haben das Recht, dass ihre Daten nur zu den vorgesehenen Zwecken (der Forschung), zu denen sie ihre Einwilligung gegeben haben, genutzt werden und dass sie vor einem Missbrauch ihrer Daten geschützt werden. Die Patienten haben insbesondere ein Recht darauf, dass ihre genetischen Daten ihnen nicht zugeordnet werden können, d.h. daran, dass es (außerhalb des therapeutisch-ärztlichen Vertrauensverhältnisses) zu keiner Re-Identifizierung ihrer Daten mit ihrer Person kommt. Die Wahrung dieser Patientenrechte steht in unmittelbarem Konflikt mit den

genannten Interessen der Forschung. Die Aufgabe von Regelungen ist es daher, die Rechte der Patienten auf Schutz ihrer Daten gegenüber dem Interesse der Forschung an möglichst unbeschränktem Zugriff auf Daten zu gewährleisten.

Bezüglich der Erhebung und Weitergabe von Daten lassen sich abstrakt drei verschiedene Bereiche unterscheiden: Daten werden erstens von einer bestimmten lokalen Forschungsgruppe erhoben und gespeichert. Diese Daten können zweitens einem breiteren Kreis von externen Forschungsgruppen und Kooperationspartnern zugänglich gemacht werden. Drittens können die Daten einem nochmals breiteren Kreis zur Verfügung gestellt werden, indem nicht direkt am Forschungsverbund beteiligte Institutionen oder möglicherweise sogar öffentliche Datenbanken Zugriffsrechte auf sie erhalten. Mit jeder Erweiterung von Zugriffsrechten, insbesondere an internationale Institute, die sich dem deutschen oder dem europäischen Rechtsraum entziehen, wird es schwieriger, Verletzungen der Rechte der Patienten auf vertraulichen Umgang mit ihren Daten nachzuvollziehen, zu verhindern und zu sanktionieren.

Aufgrund des Daten-Umfangs bei einem sequenzierten Genom wächst die Wahrscheinlichkeit der Re-Identifizierung trotz Pseudonymisierung oder Anonymisierung (Deutscher Ethikrat 2010, 11f.). Wie einige aktuelle Publikationen zeigen, besteht die Gefahr der späteren Re-Identifizierung von Patienten oder Probanden tatsächlich (Gymrek et al. 2013, Rodriguez et al. 2013). Das Risiko einer Re-Identifizierung steigt mit der Erweiterung von Zugriffsrechten. Es besteht daher ein besonderer Bedarf, die Weitergabe von Daten aus dem ersten Bereich in den zweiten und dritten Bereich und die Erweiterung von Zugriffsrechten zwischen Institutionen und Verbänden zu regeln und Datensicherheit zu gewährleisten. Die Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung muss auf die mögliche oder geplante Weitergabe von Daten und die mit dieser Weitergabe verbundenen Risiken gebührend hinweisen und eingehen.

III. Überlegungen zu Lösungsmöglichkeiten

Die folgenden Lösungsvorschläge schließen an bereits bestehende Funktionen an und erweitern sie um Regelungen und Institutionen, wo es sich als notwendig erweist. Sie bauen auf der Organisationsverantwortung der Direktoren für Definition, Implementierung und Überwachung der Standards (SOP), auf der Tätigkeit des Datenschutzbeauftragten der

Klinik im Sinne von § 4g BDSG sowie auf der Entscheidungsfindung der unabhängigen Ethik-Kommission der Klinik auf.

III.1 Pseudonymisierung und De-Pseudonymisierung der Daten

a) Pseudonymisierung durch den Pseudonymisierungsdienst

Der klinikinterne Pseudonymisierungsdienst vergibt für die mit einer PID versehenen klinischen Daten, Patientendaten und Gewebeproben ein Pseudonym (PSN) und gibt pseudonymisiert Daten und Gewebe weiter. Er überprüft vor Weitergabe von Daten und Gewebeproben, ob eine entsprechende Patienteneinwilligung vorliegt, und trägt dafür Sorge, dass lediglich die projektspezifisch definierte Auswahl der Daten in den internen Forschungsbereich übermittelt werden. Über den Datentransfer in den Forschungsbereich wird ein Protokoll geführt, um einen möglichen Widerruf des Patienten entsprechend Folge leisten zu können (Art der Daten und Proben, Adressaten der Weiterleitung und Ort/Bezeichnung der Datenbanken).

b) Pseudonymisierung durch den behandelnden Arzt

Der behandelnde Arzt erhält vom Pseudonymisierungsdienst ein PSN, wenn er Daten eines Patienten in den Forschungskontext übergeben will. Alle betreffenden Daten werden vom Arzt mit diesem PSN versehen.

c) De-Pseudonymisierung durch den Keyholder

Der Keyholder verfügt über den Schlüssel zur Zuordnung von PID und PSN. Er nimmt in eindeutig zu definierenden Fällen auf Anweisung eine De-Pseudonymisierung vor. Die Anweisung erfolgt durch den Direktor der klinischen Einrichtung oder einen von ihm beauftragten Vertreter. Der Keyholder sollte aus Gründen des Zeugnisverweigerungsrechts ein ärztlicher Mitarbeiter sein.

Der Keyholder nimmt eine De-Pseudonymisierung vor, wenn

- klinisch relevante Ergebnisse vorliegen, die eine De-Pseudonymisierung aufgrund der Weiterverfolgung von Normal- und Zusatzbefunden aus medizinischen Gründen ratsam erscheinen lassen.
- zu Forschungszwecken weitere Patientendaten sowie klinische Daten aus dem Versorgungskontext benötigt werden oder dem Patienten die Teilnahme an einer neuen klinischen Studie angeboten werden kann.
- eine De-Pseudonymisierung aufgrund eines Widerrufs des Patienten oder Vertretungsberechtigten zur Löschung aller davon betroffenen Daten führen muss. Im Falle des Widerrufs wird dem Keyholder der

entsprechende Widerruf vorgelegt. Er händigt das entsprechende PSN an den Pseudonymisierungsdienst aus, damit dem Willen des Betroffenen Folge geleistet werden kann.

III.2 Zugriff auf und Weitergabe von Daten

a) Grundsätzliche Genehmigung eines Daten-Zugriffs

Ein Zugriff auf personenbezogene Datensätze findet immer kontrolliert statt. Er wird projektspezifisch oder anhand von Rahmenprotokollen im Vorfeld eines Forschungsprojekts in einem Antrag an die Ethik-Kommission und an den zuständigen Verantwortlichen der Institution bestimmt. Im Antrag ist zu definieren, wer unter welchen Voraussetzungen und für welchen Zeitraum Zugriff auf welche pseudonymisierten Daten haben darf. Im Rahmen des Projekts müssen die Zugriffsberechtigten die Daten vor Zugriff von Unberechtigten schützen. Die zur Verfügung gestellten Daten dürfen niemals auf externen und tragbaren Festplatten gespeichert werden. Die Weitergabe der Daten an unautorisierte Dritte ist untersagt.

Alle Zugriffsberechtigten, insbesondere das nicht-medizinische Personal, werden auf die Sensibilität der vorliegenden Datensätze aufmerksam gemacht und verpflichten sich, einen Forscherkodex zu unterzeichnen und die geltenden Datenschutzrichtlinien umzusetzen. Zudem sollten Mitarbeiterschulungen erfolgen mit Unterschriftenabzeichnungen.

b) Zugriff seitens ärztlicher Mitarbeiter

Die Zugriffsrechte von Ärzten in Forschungsprojekten unterscheiden sich danach, ob der jeweilige Arzt zugleich auch behandelnder Arzt von Patienten ist, die an der entsprechenden Studie teilnehmen. Der behandelnde Arzt hat beispielweise Zugriff auf alle klinischen Daten, während Ärzte in Forschungsprojekten nur die pseudonymisierten Daten von Patienten erhalten.

c) Zugriff seitens nicht-ärztlicher Mitarbeiter

Zu den nicht-ärztlichen Mitarbeitern, die Zugriff auf Daten erhalten, zählen Systemadministratoren, Informatiker und technisches Personal, nicht-ärztliche Mitarbeiter in der klinischen Versorgung, in interdisziplinären Gremien und nicht-ärztliche Mitarbeiter in Forschungsprojekten. Je nach Funktion unterscheiden sich die Zugriffsrechte.

d) Weitergabe von Daten aus dem klinischen Bereich in die Forschung

Eine Weitergabe von klinischen Daten findet immer kontrolliert statt.

Sie wird projektspezifisch im Vorfeld eines Forschungsprojekts oder in follow-up Forschungen in einem Antrag an den zuständigen Verantwortlichen der Institution und an die Ethik-Kommission bestimmt. Dieser Antrag legt fest, welche Daten-Attribute und humangenetischen Datensätze in welche Datenbanken weitergegeben werden (siehe exemplarisch im Anhang: Dokument 2. Beispiel für Attribute der Datenweitergabe an eine lokale Datenbank: Vorschlag für onkologischen Datensatz für die CCP – IT). Über den Antrag entscheiden der Verantwortliche der klinischen Einrichtung und die Ethik-Kommission. Neben den genehmigten Daten dürfen keine weiteren Daten im Sinne der Datensparsamkeit eingesehen werden. Es ist nicht erlaubt, den vollständigen Datensatz einer Patientenakte für Forschungszwecke außerhalb der Klinik zur Verfügung zu stellen.

d.1) Weitergabe an eine lokale, kontrollierte Forschungsdatenbank

Wenn Regelungen angestrebt werden, in denen komplette klinische Datenpakete pseudonymisiert für eine lokale Forschungsdatenbank zur Verfügung gestellt werden, wird die projektspezifische Datennutzung im Sinne der Zweckbindung über die Zugriffsrechte geregelt (siehe unter a).

Grundsätzlich ist zu klären, ob mit Blick auf den Datenschutz Regelungen über eine Abstufung der Zugriffsrechte nach Weitergabe größere Datenpakete aus der Klinik in die Forschung genauso wirksam sind wie Regelungen über eine abgestufte Weitergabe.

Neben der Weitergabe an kontrollierte lokale Datenbanken sind drei Sonderfälle zu beachten:

d.2) Weitergabe an kontrollierte externe Datenbanken

Wenn Daten-Attribute und humangenetische Daten nicht nur in lokale Datenbanken, sondern auch in kontrollierte externe Datenbanken weitergegeben werden, trifft die interne Forschungsgruppe vertragliche Regelungen mit externen Kooperationspartnern. Diese Regelungen gewährleisten mit einer konkreten Definition von Sanktionsmechanismen die Einhaltung des gewünschten Datenumgangs. Hierbei müssen die Datenschutzstandards für lokale Forschungsdatenbanken erfüllt werden.

d.3) Weitergabe an öffentliche Datenbanken

Öffentliche Datenbanken sind nicht zugangsbeschränkt und bergen daher eine größere Gefahr für den Studienteilnehmer. Der Umfang der personenbezogenen und humangenetischen Daten, die in öffentliche Datenbanken

übermittelt werden dürfen, ist so einzuschränken, dass eine Re-Identifikation des Studienteilnehmers möglichst ausgeschlossen ist (siehe exemplarisch im Anhang: Dokument 3. Beispiel für Attribute klinischer Daten und Auswahl an humangenetischen Daten zwecks Weitergaben an öffentliche Datenbanken und an zugangsbeschränkte Datenbanken: ICGC). Bei der Festlegung der Daten-Attribute, die in öffentliche Datenbanken weitergegeben werden, ist zu beachten, dass sich die technischen Möglichkeiten zur Re-Identifikation stets vergrößern.

d.4) Weitergabe der Daten im Falle von Fachzeitschriften

Fachzeitschriften verlangen häufig, ausgewählte nicht-genetische Daten und humangenetische Daten, die für die publizierte Analyse genutzt wurden, Dritten für die Überprüfbarkeit der Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Diese Daten sind nur durch vorherige Kontrolle in einer revisions-sicheren Datenbank einsehbar.

Wenn ein Wissenschaftler die in der Fachzeitschrift publizierten Forschungsergebnisse überprüfen möchte, haben er und sein Institutsleiter einen Antrag auf Datenzugriff zu stellen. Wenn die Daten in einer Heidelberger Datenbank (oder einer Verbunddatenbank, auf deren Regelwerk die Heidelberger Institutionen Einfluss haben) hinterlegt sind, müssen im Antrag der Verwendungszweck der Daten sowie alle weiteren Personen (z.B. Doktoranden) namentlich genannt werden, die Zugriff auf diese Datensätze erhalten sollen. Dieser Antrag wird von einer verantwortlichen Person oder Gruppe (in der Regel die Person, die diese Datensätze hinterlegt hat) geprüft. Wird dem Antrag stattgegeben, so erhält der Antragsteller Zugriff auf die pseudonymisierten Daten über einen festgelegten Zeitraum (in der Regel ein Jahr, ein Folgeantrag ist möglich).⁴

III.3 Einrichtung eines Daten-Komitees

Das Daten-Komitee sollte ein Beratungsgremium sein, in dem interdisziplinäres Fachwissen aus Medizin, Bioinformatik, Molekularbiologie, Ethik und den Rechtswissenschaften (Schwerpunkt Datenschutz) repräsentiert

⁴ Das ICGC hat hier folgende Bedingungen für Datenanfragen formuliert:

- Schriftliche Beschreibung des Forschungszweckes,
- Versicherung, keine Versuche zur Identifizierung oder Kontaktierung von Studienteilnehmern zu unternehmen,
- Vereinbarung, die erhaltenen Daten nicht weiterzuleiten,
- Beschreibung von Plänen, wie die erhaltenen Daten vernichtet werden können, wenn sie nicht mehr benötigt werden.

ist. Die Mitglieder werden durch die Direktoren der beteiligten Einrichtungen berufen und repräsentieren die beteiligten Einrichtungen. Das Daten-Komitee sollte an der Institution des Keyholder eingerichtet werden. Dem Komitee kommt die Beratung der Verantwortlichen zu, wenn in strittigen Fällen eine Entscheidung nicht auf dem üblichen Wege gefällt werden kann. Strittige Fälle können zum Beispiel die Festlegung von Attributen der Datenweitergabe, die Genehmigung der Datenweitergabe an zu definierende Forschungsdatenbanken, die Erteilung von Zugriffsrechten aufgrund von Forschungsanträgen sowie die Festlegung und Aktualisierung von SOPs betreffen.

Zudem kann das Daten-Komitee beratend tätig werden, wenn Forschungsvorhaben mit externen Forschungsgruppen und einer Weitergabe von personenbezogenen Daten in externe Datenbanken angestrebt werden.

IV. Umsetzungen in Heidelberg

Wesentliche, bereits in der Erstauflage der EURAT-Stellungnahme genannte, Überlegungen zu Datenschutzrichtlinien wurden zwischenzeitlich am DKFZ realisiert. Dabei waren auch EURAT-Mitglieder beratend tätig. Die Umsetzung erfolgte in Form eines Rahmendatenschutzkonzepts (RDSK), Data Transfer Agreements (DTA) und Data Access Committees (DACO).

Rahmendatenschutzkonzept

Die translationale Forschung am DKFZ ist im besonderen Maße auf die Forschung mit Daten von Menschen ausgerichtet. Daher bestehen hier Datenschutzanforderungen, welche nicht in gleicher Weise für die reine Grundlagenforschung gelten. Insbesondere gilt dies für genomische Daten, die zum einen personenbezogene Daten sind und zum anderen über die Person hinaus Aussagekraft für genetisch verwandte Personen haben können. Um diesen Anforderungen nachzukommen, wurde am DKFZ ein RDSK entwickelt, das den Datenschutz und die Vertraulichkeit personenbezogener Daten gewährleistet soll, ohne die Forschung unverhältnismäßig stark zu behindern (<http://www.uni-heidelberg.de/totalsequenzierung/informationen/datenschutz.html>). Das entwickelte RDSK definiert und regelt technische und organisatorische Datenschutzmaßnahmen für wissenschaftliche Projekte mit personenbezogenen Daten am DKFZ und gilt für alle Beschäftigten des DKFZ, welche mit personenbezogenen Daten arbeiten.

Ziel des RDSK ist es, den Schutzbedarf der Daten zu ermitteln, um diese

adäquat, d.h. mittels spezifischer Sicherheitsbestimmungen, zu schützen. Dabei wird auf bereits entwickelte Konzepte aus dem Risikomanagement zurückgegriffen. Das dreiteilige Konzept der *Schutzbedarfsklassen* stellt dabei den Kern der durchzuführenden Risikoanalyse dar.

- 1) Danach ist von einem „normalen“ Schutzbedarf der Daten auszugehen, wenn das Risiko besteht, dass der Betroffene in der gesellschaftlichen Stellung oder den wirtschaftlichen Verhältnissen beeinträchtigt wird.
- 2) Der Schutzbedarf ist „hoch“, wenn das Risiko einer erheblichen Beeinträchtigung besteht.
- 3) Der Schutzbedarf der Daten ist „sehr hoch“, wenn ein Risiko für Leib und Leben oder die persönliche Freiheit des Betroffenen besteht und der Datenschutz ist unbedingt zu gewährleisten.

Bei jedem Datenpool wird eine Risikoanalyse im Hinblick auf definierte Risikoereignisse (z.B. Daten gelangen in Hände Unbefugter) durchgeführt und das Risikopotential wird ermittelt. Dabei wird mittels einer Risikomatrix die Eintrittswahrscheinlichkeit (unwahrscheinlich; möglich; wahrscheinlich) und Schadensauswirkung (unbedeutend; moderat; wesentlich) des jeweiligen Ereignisses zu einer Risikomaßzahl (2-4 geringes Risiko; 6-12 mittleres Risiko; >12 hohes Risiko) verrechnet.

Eintrittswahrscheinlichkeit	Schadensauswirkung		
	unbedeutend (=2)	moderat (=4)	wesentlich (=6)
unwahrscheinlich (=1)	2	4	6
möglich (=2)	4	8	12
wahrscheinlich (=3)	6	12	18

Risikomatrix zur Ermittlung der Risikomaßzahl (Eintrittswahrscheinlichkeit x Schadensauswirkung)

Auf Basis der Risikomaßzahl wird ein Datensatz einer der genannten drei Schutzbedarfsklassen zugeordnet. Da für die Schutzbedarfsklassen technische und organisatorisch/personelle Maßnahmen (u.a. Zutritts-, Datenträger-, Zugriffskontrolle) hinterlegt sind, deren konkrete Konsequenzen aber von der jeweiligen Schutzbedarfsklasse abhängen, wird so ein differenzierter

Datenschutz gewährleistet.

Mit dem RDSK verpflichtet sich das DKFZ alle, d.h. sowohl die bestehenden als auch die neuen Daten, in gleicher Weise zu schützen. Das RDSK wird am DKFZ arbeitsrechtlich eingebunden. Leiter des Forschungsinstituts haben durch regelmäßige Schulungen des Personals dafür Sorge zu tragen, dass die Forscher ihre wissenschaftliche Praxis nach dem Kodex richten. Auch haben sie darauf hinzuwirken, dass die Nutzung der weitergegebenen Daten und Gewebeproben ähnlichen Maßstäben und Richtlinien genügt, wie sie im Kodex formuliert worden sind. Schließlich kommt das DKFZ mit der Veröffentlichung des RDSK einer wesentlichen Transparenzforderung nach.

Data Transfer Agreement

Ein Data Transfer Agreement ist ein Standardvertrag, den eine Forschungseinrichtung, hier das DKFZ, benutzt, um den Austausch von Daten („data sharing“) mit anderen Forschungsinstitutionen zu regulieren. Der Austausch biomedizinischer Daten ist für die Forschung wichtig, birgt jedoch gleichzeitig Risiken für die Sicherheit und Vertraulichkeit der Daten der Patienten bzw. Probanden. Diese Herausforderung soll mit dem DTA angegangen werden, indem die Einrichtung, die vom DKFZ Daten zur Nutzung und Erforschung erhält, zu einem bestimmten Umgang mit den Daten und bestimmten Sicherheitsvorkehrungen verpflichtet wird. Die EURAT Stellungnahme (Kodex, II. Richtlinien; Punkt 8) fordert die Forschungseinrichtungen dazu auf, beim Teilen und Austauschen von Daten darauf hinzuwirken, dass Kooperationspartner ähnliche Sicherheits- und Datenschutzaufgaben beim Umgang mit den weitergegebenen Daten wahren lassen, wie sie EURAT für die hiesigen Forschungseinrichtungen vorsieht.

Data Access Committee

Ein Data Access Committee entscheidet über die Weitergabe der Daten für ein Folgeprojekt, falls Daten der Schutzbedarfsklasse „hoch“ und „sehr hoch“ mit anderen Organisationen per DTA ausgetauscht werden. Insbesondere für Genomsequenzdaten ist das DACO eine verpflichtende Instanz, wenn die Speicherung solcher Daten unter einem „controlled access model“ in internationalen Datenbanken erfolgen soll, da diese ein solches DACO vorsehen (z.B. European Genome-Phenome Archive).

Anlage zu den Orientierungspunkten für eine

Datenschutz-Regelung

1. Definitionen

1.1 Personenbezogene Daten

Personenbezogene Daten sind Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse bestimmter oder bestimmbarer Patienten sowie ihrer Angehörigen, Begleitpersonen und sonstigen Bezugspersonen (Betroffene), die im Zusammenhang mit der Versorgung des Patienten bekannt werden. (In Anlehnung an § 43 Abs. 4 LKHG Baden-Württemberg, § 3 Abs. 1 BDSG/ LDSG, § 42a BDSG Nr. 2-4, § 3 Abs. 9 BDSG, § 33 LDSG)

1.1.1 Daten-Attribute

a) Patientendaten (= IDAT)

Patientendaten sind Daten, die vom Patienten bereitgestellt werden. Sie ermöglichen die Identifizierung des Patienten und sind unabhängig von medizinischen Untersuchungen (Familiennamen, Vornamen, frühere Namen, Tag, Monat und Jahr der Geburt, Geschlecht, Anschrift zum Zeitpunkt der Meldung an die Vertrauensstelle [Postleitzahl und Wohnort oder Gemeindekennziffer, Straße, Hausnummer], Monat und Jahr der Tumordiagnose, Monat und Jahr des Todes, die einheitliche Versicherungsnummer, sobald sie in Baden-Württemberg flächendeckend zur Verfügung steht). (§ 3 Abs. 1 LkrebsRG)

b) Klinische Daten (= MDAT)

Klinische Daten sind Daten, die im Rahmen der medizinischen Diagnostik und Therapie entstehen (Monat und Jahr der Geburt, Geschlecht, Postleitzahl mit Ortsname oder Gemeindekennziffer, Monat und Jahr der Tumordiagnose, Monat und Jahr des Todes, Tumordiagnose, Stadium, Anlass der Tumordiagnose, frühere Tumordiagnosen, Diagnosesicherung, Art der Therapie, Todesursache) sowie weitere Angaben über die Diagnose, Therapie und den Verlauf von Krebserkrankungen. (§ 3 Abs. 4 LkrebsRG)

c) Melderbezogene Daten

Herkunft der Meldung (Nachname, Vorname des meldenden Arztes, Adresse der meldenden Einrichtung mit Postleitzahl, Name des Ortes, Straße, Hausnummer, Telefonnummer bei der Meldung), Zeitpunkt der Meldung, Referenznummer, Transaktionsnummer, die Unterrichtung des Patienten über sein Widerspruchsrecht. (§ 3 Abs. 3 LkrebsRG)

1.1.2 Humangenetische Daten

Humangenetische Daten werden mit molekularbiologischen und bioinformatischen Methoden aus dem Biomaterial gewonnen (Primärdaten, Sequenzdaten, Ergebnisdaten, OMICS-Daten).

- *Vollständige Sequenzdaten: Summe aller Sequenzdaten, die das Ergebnis der Primäranalyse sind und die noch nicht ausgewertet sind. Sie ermöglichen eine Re-Identifizierung des Betroffenen.*
- *Ergebnisdaten: Aus den Primärdaten gewonnenen OMICS-Daten und die aus den OMICS-Daten gewonnenen genetischen Befunde und Forschungsergebnisse, die somatische Mutationen und Keimbahnmutationen beinhalten.*
- *Forschungsergebnisse: Forschungsrelevante Ergebnisse, die selbst oder in Verbindung mit anderen personenbezogenen Daten eine Re-Identifizierung ermöglichen.*
- *Genetische Befunde (=Untersuchungsergebnisse): Medizinische und gesundheitsrelevante Befunde, die vielfältige sensible Informationen über die Ursachen bereits manifestierter Krankheiten und über Anlageträgerschaften beinhalten.*

1.2 Patientenidentifikator (PID)

Ein Patientenidentifikator (PID) dient der Identifikation des Patienten. Er besteht aus einer klinikinternen Nummer, die es erlaubt, Gewebeproben und Daten auf einen Patienten zurückzuführen. So verfügt z.B. jede Patientenakte über einen PID. Bei einem PID handelt es sich nicht um ein Pseudonym, da er jedem Zugriffsberechtigten im Versorgungskontext einer Klinik ermöglicht, auf den Klarnamen und gegebenenfalls auf die entsprechende Patientenakte rückzuschließen.

1.3 Pseudonym (PSN)

Ein Pseudonym (PSN) ist ein Kennzeichen, das einen Datensatz einer Person zuordnet, ohne ihre Identität preiszugeben, oder das die Bestimmung der Person wesentlich erschwert (§ 3 Abs. 6a BDSG, § 3 Abs. 7 LDSG). Dieses Kennzeichen soll eine zufallsgenerierte Buchstaben-Zahlen-Kombination sein. Das PSN darf keine fortlaufende Nummer sein. Das PSN verhindert einen direkten Rückschluss auf einen Patientennamen. So können Patientendaten und Gewebeproben für Forschungszwecke verwendet werden, ohne (im Gegensatz zu einer Anonymisierung) im Bedarfsfall eine Re-Identifizierung zu verunmöglichen. Ein Keyholder nimmt in eindeutig zu definierenden Fällen auf Anweisung eine De-Pseudonymisierung vor, indem die PSN wieder in die PID oder den Patientennamen umgewandelt wird.

2. Beispiel für Attribute klinischer Daten und Auswahl an humangenetischen Daten für die Weitergabe an öffentliche Datenbanken und an zugangsbeschränkte Datenbanken: ICGC

ICGC Open Access Datasets

- Cancer pathology
 - Histologic type of subtype
 - Histologic nuclear grade
- Patient/person
 - Gender
 - Age (single category for ages over 89)
 - Vital status
 - Age at last follow-up (single category for ages over 89)
 - Survival time
 - Relapse type
 - Relapse interval
 - Disease status at last follow-up
 - Interval from primary diagnosis to last follow-up
- Gene expression (normalized)
- DNA methylation
- Genotype frequencies
- Computed copy numbers and loss of heterozygosity
- Newly discovered somatic variants

ICGC Controlled Access Datasets

- Detailed Phenotype and Outcome Data
 - Region of residence
 - Risk factors
 - Examination
 - Surgery
 - Drugs
 - Radiation
 - Sample
 - Slide
 - Specific histological features
 - Analyte
 - Aliquote
 - Donor notes
- Gene Expression (probe-level data)
- Raw genotype calls
- Gene-sample identifier links
- Genome sequence files

Abbildung: Datenkategorien und Zugangsbeschränkungen (vgl. ICGC, Updates to Goals, Structure Policies and Guidelines, Section E.1, December 2012, S. 7. Siehe auch ICGC Data Submission Manual, Document Version 0.6a, September 2011, S. 41ff.)

LITERATURVERZEICHNIS

American College of Medical Genetics and Genomics (2013), ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing.

Bartram, C. R. (2012), Aktuelle Aspekte der Humangenetik. *In:* Ders. et al. (Hrsg.), Der (un)durchsichtige Mensch. Wie weit reicht der Blick in die Person? Heidelberg, Universitätsverlag Winter: 153-171.

Beauchamp, T. L. und Childress, J. F. (2008), Principles of Biomedical Ethics, 6. Aufl. Oxford, Oxford University Press.

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2009), Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg, Forum W – Wissenschaftlicher Verlag.

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2013), Neue Sequenzierungstechniken: Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung. Ad-hoc-Stellungnahme.

BGH, Urteil vom 12.03.1991 – VI ZR 232/90.

BGH, Urteil vom 14.03.2006 – VI ZR 279/04.

BVerfG 13.02.2007, 1 BvR 421/05.

BVerfG 2.3.2010, 1 BvR 256/08.

BVerfG 23.04.1986, 2 BvR 487/80.

bio-pro (2013), DKFZ-HIPO – das Heidelberger Zentrum für personalisierte Onkologie, vom 04.02.2013, *Quelle:* <http://www.bio-pro.de/medtech/biopharma/aktuelles/index.html?lang=de&artikelid=/artikel/09012/index.html> (aufgerufen am 04.06.2013).

Boos, J., Spranger, T. M. und Heinrichs, B. (Hrsg.) (2010), *Forschung mit Minderjährigen. Medizinische, rechtliche und ethische Aspekte.* Freiburg, Alber.

von Bose, H. (2011), *Genetisches Wissen im Recht.* In: Moos, T. et al. (Hrsg.), *Genetisches Wissen. Formationen und Übersetzungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft.* St. Ingbert, Röhrig: 193-216.

Brownsword, R. (2004), *The Cult of Consent: Fixation and Fallacy.* *King's Law Journal* 15(2): 223-251.

Christman, J. (2011), *The Politics of Persons. Individual Autonomy and Sociohistorical Selves.* Cambridge, Cambridge University Press.

Collins, F. S., Morgan, M. und Patrinos, A. (2003), *The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology.* *Science* 300(5617): 286-290.

van den Daele, W. (2007), *Droht präventiver Zwang in Public Health Genetics?* In: Schmidtke, J. et. al. (Hrsg.), *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung.* Limburg, Forum W – Wissenschaftlicher Verlag.

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, acatech und Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2010), *Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention.* Stellungnahme, Berlin.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2013), *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung.*

Deutscher Bundestag, Drucksache 16/3233 vom 03.11.2006 (BT-Drs. 16/3233).

Deutscher Bundestag, Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008 (BT-Drs. 16/10532).

Deutscher Bundestag, Drucksache 16/12000 vom 17.02.2009 (BT-Drs. 16/12000).

Deutscher Ethikrat (2010), Humanbiobanken für die Forschung. Stellungnahme, Berlin.

Deutscher Ethikrat (2012), Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer? Tagungsdokumentation, Berlin.

Deutscher Ethikrat (2013), Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme, Berlin.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg.) (1998), Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft“. Weinheim, WILEY-CH.

Donchin, A. (2000), Autonomy and Interdependence. Quandaries in Genetic Decision Making. *In*: Mackenzie, C. und Stoljar, N. (Hrsg.), Relational Autonomy. Feminist Perspectives on Autonomy, Agency, and the Social Self. Oxford, Oxford University Press: 236-258.

Europarat (1981), Convention for the Protection of Individuals with regard to Automatic Processing of Personal Data.

Europarat (1992), Recommendation No. R (92) 3 on Genetic Testing and Screening for Health Purposes 1992, Adopted by the Committee of Ministers on 10 February 1992 at the 470th meeting of the Ministers' Deputies.

Europarat (1997), Recommendation No. R (97) 5 on the Protection of Medical Data, Adopted by the Committee of Ministers on 13 February 1997 at the 584th meeting of the Ministers' Deputies.

Evans, J. P. et al. (2011), Genomics. Deflating the genomic bubble. *Science* 331(6019): 861-862.

Di Fabio, U. (2013), *In: Maunz/Dürig, Grundgesetz-Kommentar*, 67. Ergänzungslieferung 2013, Lfg. 39 Juli 2001, GG Art. 2.

Forgó, N. et al. (2010), *Ethical and Legal Requirements for Transnational Genetic Research*. München, Beck.

GEKO (2011), Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG, Bundesgesundheitsblatt. 54: 1257-1261.

Gercke, B. (2009), § 53 und § 53 a StPO, in: K.-P. Julius et al., *Strafprozessordnung*, 4. Aufl.

Görtz-Leible, M. (2000), *Die Beschlagnahmeverbote des § 97 Abs. 1 StPO im Lichte der Zeugnisverweigerungsrechte*, Tübingen, Mohr Siebeck.

Green, E. D., Guyer, M. S. und National Human Genome Research Institute (2011), Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 470(7333): 204-213.

Greely, H. (2011), Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Meeting 4, Session 3, February 28, 2011, 9-20, *Quelle: <http://bioethics.gov/sites/default/files/Meeting%204%20-%20Session%203.pdf>* (aufgerufen am 04.06.2013).

Griese, T (2013), *In: Küttner, Personalbuch*, 20. Auflage, Stand: 01.03.2013, Datenschutz, Rn 1.

Gymrek, M. et al. (2013), Identifying personal genomes by surname inference. *Science* 339(6117): 321-324.

Habermas, J. (2001), *Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?* Frankfurt am Main, Suhrkamp.

ten Have, H. (2007), The Need and Desirability of an (Hippocratic) Oath or Pledge for Scientists, *In: Schroots, J. und Engelbrecht, J. (Hrsg.), ALLEA Biennal Yearbook 2006 – New Perspectives in Academia*. Amsterdam, ALLEA: 19-30.

Hubbard, R. (1993), *Predictive Genetics and the Construction of the He-*

alphy III. *Suffolk Univ Law Rev* 27(4): 1209-1224.

Human Genome Organisation (1996), Statement on the Principled Conduct of Genetics Research.

ICGC et al. (2010), International Network of Cancer Genome Projects. *Nature* 464(7291): 993-998.

ICGC (December 2012), Updates to Goals, Structure Policies and Guidelines, Section E.1.

ICGC (September 2011), Data Submission Manual, Document Version 0.6a.

Kaufmann, F.-X. (1992), *Der Ruf nach Verantwortung. Risiko und Ethik in einer unüberschaubaren Welt.* Freiburg i. Br., Herder.

Kenen, R. H. (1996), The At-Risk Health Status and Technology: A Diagnostic Invitation and the ‚Giff‘ of Knowing. *Social Science & Medicine* 42(11): 1545-1553.

Kirchhof, P. (2002), Genforschung und die Freiheit der Wissenschaft. In: Höffe, O. et al., *Gentechnik und Menschenwürde*, Köln, 9-35.

Knoppers, B.M. (2012), Paediatric Research and the Communication of Not-So Incidental Findings. *Paediatric Child Health Journal* 17(4): 190-192.

Knoppers, B. M. et al. (2011), Towards a Data Sharing Code of Conduct for International Genomic Research. *Genome Medicine* 3(7): 46.

Kollek, R. und Lemke, T. (2008), *Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen prädiktiver Gentests*, Frankfurt a. M., Campus.

Krawczak, M. und Freudigmann, M. (Hrsg.) (2011), *Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten.* Berlin, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsanstalt.

Laufs, A., Katzenmeier, C., Lipp, V. (2009), *Arztrecht.* München, Beck.

Levy, S. et al. (2007), The Diploid Genome Sequence of an Individual Human. *Public Library of Science Biology* 5(10): e254.

Lichter, P. (2012), Die Bedeutung der Totalsequenzierung des mensch-

lichen Genoms für Krebsforschung und Onkologie. *In*: Bartram, C. R. et al. (Hrsg.), *Der (un)durchsichtige Mensch. Wie weit reicht der Blick in die Person?* Heidelberg, Universitätsverlag Winter: 173-182.

Maio, G. (2002), *Ethik der Forschung am Menschen.* Stuttgart-Bad Cannstatt, Frommann-Holzboog.

Manson, N. C. und O'Neill, O. (2007), *Rethinking Informed Consent in Bioethics.* Cambridge, Cambridge University Press.

Max-Planck-Gesellschaft (2010), *Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken.*

MBO-Ä (1997), (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel.

McGuire, A. L., Caulfield, T. und Cho, M. K. (2008), *Research Ethics and the Challenge of Whole-Genome Sequencing.* *Nature Reviews. Genetics* 9(2): 152-156.

Meyer-Goßner, L. (2010), *Strafprozessordnung mit GVG und Nebengesetzen,* 53. Aufl, München, Beck.

Molnár-Gábor, F. und Weiland, J. (2013), *Die Totalsequenzierung des menschlichen Genoms als medizinischer Eingriff – Bewertung und Konsequenzen* (1. Februar 2013), *Zeitschrift für medizinische Ethik*, im Erscheinen, verfügbar unter <http://ssrn.com/abstract=2269649>.

OLG Oldenburg, Urteil vom 25.06. 2008 – 5 U 10/08.

PHG Foundation (2011), *Next Steps in the Sequence. The Implications of Whole Genome Sequencing for Health in the UK.* Cambridge.

Plessner, H. (1976), *Homo absconditus.* *In*: Ders. (Hrsg.), *Die Frage nach der Conditio humana. Aufsätze zur philosophischen Anthropologie.* Frankfurt am Main, Suhrkamp: 138-150.

Pommerening, K. et al., *Pseudonymisierung in der medizinischen Forschung – das generische TMF-Datenschutzkonzept,* *In*: *GMS Medizinische*

Informatik, Biometrie und Epidemiologie; 1(3): Doc17, S. 1-6.

Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues (2012), Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing.

Ramsey, P. (1970), *The Patient as Person. Explorations in Medical Ethics.* New Haven, Yale University Press.

Reng, C.-M. et al. (2006), *Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin.* Berlin, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Rodriguez et al. (2013), Research Ethics. The Complexities of Genomic Identifiability. *Science* 339(6117): 275-276.

Varmus, H. (2010), Ten Years On – The Human Genome and Medicine. *The New England Journal of Medicine* 362(21): 2028-2029.

Wiestler, O. D. (2012), Gesamtgenomanalyse von Tumoren auf dem Weg in die klinische Routine. Online-Zeitung Mensch und Krebs, *Quelle:*<http://www.mensch-und-krebs.de/index.php/kongresse/krebs-kongress-2012/115-forschen-fuer-den-patienten.html?tmpl=component&print=1&layout=default&page=> (aufgerufen am 04.06.2013).

REFERENZTEXTE DES FORSCHERKODEX

1. Allgemeine Erklärung der Menschenrechte vom 10. Dezember 1948 (A/RES/217 A(III))
2. Konvention des Europarates zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten vom 4. November 1950 in der Fassung des Protokolls Nr. 11 Rom (SEV Nr. 005)
3. Internationaler Pakt der Vereinten Nationen vom 16. Dezember 1966 über bürgerliche und politische Rechte (A/RES/2200 A (XXI), amtliche Fassung für Deutschland: BGBl. 1973 II S. 1553)
4. Internationaler Pakt der Vereinten Nationen vom 16. Dezember 1966 über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte (A/RES/2200 A (XXI), amtliche Fassung für Deutschland: BGBl. 1973 II S. 1570)
5. Empfehlung der UNESCO zur Stellung der wissenschaftlichen Forscher vom 20. November 1974 (Records of the UNESCO-General Conference, 18th Session, Paris, 17.10.-23.11.1974, Vol. 1, 169)
6. Erklärung über die Nutzung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts im Interesse des Friedens und zum Wohl der Menschheit vom 10. November 1975 (A/RES/3384(XXX))

7. Übereinkommen des Europarates zum Schutz des Menschen bei der automatischen Vereinbarung personenbezogener Daten 1981, SEV Nr. 108
8. Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte (Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights v. 11.11.1997, Records of the General Conference, 29th Session, Paris, 21.10.-12.11.1997, Vol. 1, 41)
9. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Safeguarding Good Scientific Practice, Denkschrift, 1998. http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/empfehlung_wiss_praxis_0198.pdf
10. Übereinkommen des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (SEV Nr. 164, 1997 angenommen und 1999 in Kraft getreten) Bereits in Kraft getretene Zusatzprotokolle: Zusatzprotokoll zum Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin über das Verbot des Klonens von menschlichen Lebewesen (SEV Nr. 168); Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin bezüglich der Transplantation von menschlichen Organen und Gewebe (SEV Nr. 186); Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin betreffend biomedizinische Forschung (SEV Nr. 195); Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken (SEV Nr. 203)
11. UNESCO (1999), Declaration on Science and the Use of Scientific Knowledge. Science Agenda – Framework for Action. World Conference on Science, Budapest, 26.6.-1.7.1999, (Records of the General Conference, 30th Session, Paris, 26.10.-17.11.1999, Vol. 1, 43).
12. Charta der Grundrechte der Europäischen Union vom 7. Dezember 2000 (2000/C 364/01).
13. Internationale ethische Richtlinien für die biomedizinische Forschung am Menschen des Rates für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften (CIOMS) (1982 angenommen, 1993 und 2002 revidiert)

http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm

14. Internationale Erklärung über humangenetische Daten (International Declaration on Human Genetic Data v. 16.10.2003, UNESCO-General Conference, 32nd Session, Paris, 29.9.-17.10.2003, 39)
15. Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte (Universal Declaration on Bioethics and Human Rights v. 19.10.2005, Records of the UNES-CO-General Conference, 33rd Session, Paris, 3.-21.10.2005, 74)
16. Richtlinien des Internationalen Krebs Genom Konsortiums (ICGC) International Cancer Genome Consortium, Goals, Structure, Policies and Guidelines, April 2008. http://icgc.org/files/icgc/ICGC_April_29_2008_en.pdf
17. Deklaration über ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen von Helsinki, Weltärztebund (WMA), verabschiedet von der 18. WMA Generalversammlung, Juni 1964, Helsinki (Finnland) und zuletzt revidiert durch die 59. WMA- Versammlung im Oktober 2008, Seoul (Korea). http://www.uibk.ac.at/rtf/medizinrecht/helsinki_dek.pdf
18. Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Max-Planck-Gesellschaft, beschlossen vom Senat der Max-Planck-Gesellschaft am 24. November 2000, geändert am 20. März 2009. http://www.mpg.de/229457/Regeln_guter_wiss_Praxis__Volltext-Dokument_.pdf
19. Hinweise und Regeln der Max-Planck-Gesellschaft zum verantwortlichen Umgang mit Forschungsfreiheit und Forschungsrisiken 2010. http://www.mpg.de/200127/Regeln_Forschungsfreiheit.pdf

IMPRESSUM

Herausgeber:

Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg
Hauptstr. 232-234
69117 Heidelberg

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme der Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf fotomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben vorbehalten.

Herausgeber und Autoren übernehmen keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler.

Die Aktivitäten der EURAT-Gruppe sowie der Druck dieser Stellungnahme wurden ermöglicht durch die Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder.

Gestaltung und Satz:

Designbüro Waldpark

Druck:

NINO Druck GmbH

© Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg und EURAT-Gruppe

DOI: 10.11588/fmk.2015.0.25907

ISSN: 2196-2839

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

