

Bonnes pratiques

Für die klinische Anwendung der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)

**Schweizerisches Konsensdokument der Schweizerischen Gesellschaft für
Medizinische Genetik (SGMG)**

Version 1

Dezember 2014

Inhaltsverzeichnis

1. **Allgemeine Einleitung**
2. **Die mendelschen Erkrankungen und die Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS): Anwendungen und Handlungsfeld**
3. **Genetische Beratung, Verordnung und informierte Zustimmung**
 - 3.1. **Einleitung**
 - 3.2. **Genetische Beratung vor der HDS-Untersuchung**
 - 3.3. **Informierte Zustimmung des Patienten zu einer HDS-Untersuchung**
 - 3.4. **Genetische Beratung nach der HDS-Untersuchung**
4. **Spezifische Qualitätsstandards für die Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)**
 - 4.1. **Einleitung**
 - 4.2. **Das Territorialprinzip**
 - 4.3. **Praktische Aspekte der Laborarbeit**
 - 4.4. **Bioinformatische Analyse**
 - 4.4.1. **Einleitung**
 - 4.4.2. **Definition der Region of interest**
 - 4.4.3. **Datenqualität und Coverage**
 - 4.4.4. **Annotation der Varianten**
 - 4.5. **Qualitätskontrolle**
5. **Zwischenbericht und Schlussbericht der Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)**
6. **Aufbewahrung der Daten**
7. **Referenzen**
8. **Anhänge: Muster informierte Zustimmung des Patienten**
 - 8.1. **Formular «Patienteninformation»**
 - 8.2. **Formular «Informierte Zustimmung für eine oder mehrere genetische Untersuchungen»**

Redaktionskommission: Dr. Albarca Aguilera (PhD), Prof. Antonarakis (MD, PhD, FMH, FAMH), Dr. Blouin (PhD, FAMH), Dr. Fokstuen (MD, FMH), Prof. Gallati Kraemer (PhD, FAMH), Dr. Guipponi (PhD), Dr. Hammar (PhD), Prof. Hurst (MD, PhD), Dr. Makrythanasis (MD, PhD), Prof. Mauron (PhD).

Prüflektüre: Dr. Filges (MD, FMH, FAMH)

Version originale en français. Ins Deutsche übersetzt von den Mitgliedern des Vorstandes der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG).

Prüflektüre der Übersetzung: M. Locher (FAMH).

1. Allgemeine Einleitung

Die rasante technische Entwicklung in den vergangenen Jahren hat dazu geführt, dass mit der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS) mehrere Gene, das gesamte Exom oder sogar das gesamte Genom gleichzeitig sequenziert werden kann, was die molekulare Analyse noch effizienter, schnell und kostengünstiger macht.

Die Entwicklung der HDS wurde unter anderem möglich dank der Entwicklung neuer Sequenziergeräte, welche die Fähigkeit haben, im «Hochdurchsatz» mehrere Millionen Sequenzen parallel zu lesen. Es existieren auf dem Markt verschiedene Typen von Hochdurchsatz-Sequenziergeräten mit geringeren oder höheren Kapazitäten. Diese Fortschritte erlauben uns heutzutage eine klinische Anwendung von HDS zur Diagnose von mendelschen genetischen Erkrankungen. In naher Zukunft werden sie im klinischen Alltag den Einsatz der Hochdurchsatz-Sequenzierung bei multifaktoriellen/polygenen genetischen Erkrankungen im Rahmen einer prädiktiven und personalisierten Medizin ermöglichen.

Verglichen mit der klassischen Sequenzier-Methode nach Sanger oder den verschiedenartigen Chromosomenuntersuchungen ist die Hochdurchsatz-Sequenzierung bei weitem die anspruchsvollste genetische Untersuchung. Kenntnisse und ein vertieftes Fachwissen über die Technik an sich, aber auch über das menschliche Genom und die medizinische Genetik sind notwendig für eine sachgerechte genetische Beratung und für die Analyse, Interpretation und bioinformatische Prozessierung der Resultate. Zudem müssen Verwaltung und Aufbewahrung der in den Analysen generierten Daten (in der Grössenordnung von Terabytes – 10^{12} Bytes) den Bedürfnissen der HDS-Untersuchungen angepasst werden. Infolgedessen müssen Leitlinien erstellt werden, welche garantieren, dass die klinische Anwendung der Hochdurchsatz-Sequenzierung für Patienten einen tatsächlichen Nutzen bietet.

Das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)¹ und die Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV)² definieren den allgemeinen gesetzlichen Rahmen für die genetischen Untersuchungen in der Schweiz. Das Referenzdokument für die Verrechnung der Laborleistungen im Rahmen des Krankenversicherungsgesetzes (KVG, 832.10)³ ist die Analysenliste (siehe Anhang 3 der Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung, 832.112.31)⁵. Das vorliegende Dokument wurde im Zusammenhang mit der Einführung der HDS in die Analysenliste ausgearbeitet. Es basiert sowohl auf den in der Schweiz gemachten praktischen Erfahrungen als auch auf Richtlinien, welche bereits in verschiedenen anderen Ländern, wie z.B. in Grossbritannien, den USA und in Belgien.⁶⁻⁸

Angesichts der ständigen und schnellen Weiterentwicklung dieser Technik kann das vorliegende Dokument, welches sich spezifisch auf die klinische Anwendung der Hochdurchsatz-Sequenzierung bei mendelschen genetischen Erkrankungen bezieht und deren Rahmen im nachfolgenden Kapitel beschrieben ist, keine langfristige Antworten geben und muss regelmässig überarbeitet werden.

2. Die mendelschen Erkrankungen und die Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS): Anwendungen und Handlungsfeld

Das Hauptziel einer Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung ist die Beantwortung einer spezifischen klinischen Fragestellung, die sich aus dem Krankheitsbild des Patienten ergibt. Die Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS) kann in der klinischen Praxis in Betracht gezogen werden, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Es handelt sich um eine mendelsche Erkrankung, welche durch verschiedene Mutationen in einem grossen Gen (>10 Exone) verursacht wird. Beispiel: Duchenne Muskeldystrophie
- Es handelt sich um eine heterogene mendelsche Erkrankung (das heisst verursacht durch verschiedene Mutationen in mindestens zwei Genen). Beispiele: Retinitis pigmentosa, vererbter Darmkrebs, vererbter Brust- und/oder Eierstockkrebs.
- Das Krankheitsbild lässt eine mendelsche Erkrankung vermuten, aber der Phänotyp erlaubt keine präzise klinische Diagnose und/oder es konnte keine Diagnose mit Hilfe der konventionellen Methoden wie der Sanger-Sequenzierung und der vergleichenden genomischen Hybridisierung Array-CGH gestellt werden. Beispiel: Syndrome mit Wachstumsstörungen.

Das klinische Handlungsfeld der HDS für die mendelschen Erkrankungen bezieht sich immer auf eine Auswahl gut definierter Gene deren Pathogenität klar etabliert ist. Diese Genauswahl erlaubt eine Minimierung des Risikos, unerwartete Nebenbefunde zu erhalten und sie muss vor der Durchführung der Sequenzierung getroffen worden sein.

In der Praxis können zwei Ansätze verwendet werden:

1. Sequenzierung von nur ausgewählten Genen (zusammengestellt als Gen-Panel), die spezifisch für die mendelsche Krankheit oder die Krankheitsgruppen des Patienten sind, gefolgt von der bioinformatischen Analyse der in Frage kommenden Sequenzen, oder
2. Sequenzierung des gesamten Exoms oder Genoms des Patienten, gefolgt von einer gezielten bioinformatischen Analyse für Sequenzen von Genen, welche ausgewählt wurden, da sie bekannt dafür sind, dass sie in die mendelsche Erkrankung des Patienten involviert sind. Die nicht ausgewählten Sequenzen des Exoms (oder des Genoms) werden nicht analysiert.

Angesichts der raschen Fortschritte in der Forschung und der anhaltenden Entdeckung von neuen krankheitsverursachenden Genen, welche in heterogene mendelsche Erkrankungen involviert sind, kann die Anzahl zu analysierender Gene nach einer Hochdurchsatz-Sequenzierung des gesamten Exoms oder Genoms fortlaufend erweitert werden. Folglich, wenn nach einer ersten bioinformatischen Analyse keine ursächliche Variante gefunden werden konnte, die das Krankheitsbild des Patienten erklärt, besteht die Möglichkeit aus Rohdaten der initialen Hochdurchsatz-Sequenzierung des Exoms oder Genoms eine zweite bioinformatische Analyse an einer vergrösserten Auswahl an Genen vorzunehmen.

Wichtig: Die Verwendung der HDS zur Identifizierung von einem oder mehreren neuen Gen(en) einer mendelschen genetischen Erkrankung gehört in das Gebiet der Forschung und ist also nicht Teil der klinischen Anwendung dieser Technik.

3. Genetische Beratung, Verordnung und informierte Zustimmung

3.1. Einleitung

Rechtliche Grundlage

Laut Artikel 13 und 14 des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG)¹ muss der Arzt, der eine genetische Untersuchung verordnet, für eine adäquate und nicht-direktive genetische Beratung sorgen. Letztere muss eine qualifizierte Person durchführen und sie muss dokumentiert sein.

Des Weiteren *«darf die Beratung nur der individuellen und familiären Situation der betroffenen Person und nicht allgemeinen gesellschaftlichen Interessen Rechnung tragen. Sie muss die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen des Untersuchungsergebnisses auf die betroffene Person und ihre Familie berücksichtigen»*.

Genetische Beratung bei HDS-Untersuchungen

Da es sich bei der Hochdurchsatz-Sequenzierung um eine besonders anspruchsvolle genetische Untersuchung handelt, sind unabhängig von der Anzahl der analysierten Gene vor **und** nach der Untersuchung für jede HDS-Untersuchung genetische Beratungen obligatorisch, welche die Besonderheiten der HDS angemessen abdecken.

Verordnung einer HDS-Untersuchung

Generell führt der Arzt, welcher die Untersuchung verordnet, auch die genetischen Beratungen vor und nach der Untersuchung durch. Falls der Arzt, der die genetische Beratung durchführt, nicht der gleiche ist, wie derjenige, der die Untersuchung verordnet, muss dies angegeben werden und sein Name muss im Auftragsformular und im Schlussbericht stehen.

Da für die klinische Anwendung von HDS spezielles genetisches Wissen notwendig ist, um eine medizinische Leistung zu garantieren, die konform mit den Anforderungen des gesetzlichen Rahmens in der Schweiz ist, muss der verordnende Arzt vertiefte Kenntnisse der Technik selbst, des menschlichen Genoms, in der medizinischen Genetik und in der Durchführung der genetischen Beratung besitzen.

Es ist daher vorgesehen, dass eine Untersuchung von einem bis zu zehn Genen durch einen Arzt verordnet wird, der entweder Titelträger des eidgenössischen Weiterbildungstitel (FMH) in Medizinischer Genetik oder eines eidgenössischen Weiterbildungstitel im engsten fachlichem Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit (nach dem Gesetz über die Medizinalberufe MedBG, SR 811.11) ist. Eine Untersuchung von mehr als zehn Genen kann nur von einem Arzt verordnet werden, der Titelträger des eidgenössischen Weiterbildungstitels (FMH) für Medizinische Genetik ist.

3.2. Genetische Beratung vor der HDS-Untersuchung

Während der genetischen Beratung vor einer Untersuchung muss der Patient über folgende Aspekte der HDS aufgeklärt werden:

- Die Anwendung der HDS bezüglich seiner klinischen Situation
- Die Vorteile und die Grenzen dieser Untersuchung
- Die Anzahl der Gene, die im Zusammenhang mit der fraglichen mendelschen Erkrankung untersucht werden
- Die Gene, deren Pathogenität bekannt ist
- Der Erbgang/die Erbgänge der fraglichen mendelschen Erkrankung
- Sensitivität und Spezifität (wenn bekannt) der vorgeschlagenen Untersuchung (untere Grenzen der Detektionsrate)
- Die verschiedenen Punkte des Dokumentes «Informierte Zustimmung» (siehe Punkt 3.3. informierte Zustimmung)
- Die verschiedenen Kategorien von Resultaten (siehe Punkt 3.3. Informierte Zustimmung des Patienten)
- Die Kosten der Untersuchung und Modalitäten der Rückerstattung
- Die geschätzte Dauer bis zum Erhalt der Resultate

Während der genetischen Beratung vor der Untersuchung müssen die Formulare «Patienteninformation» und «Informierte Zustimmung» dem Patienten ausgehändigt werden. Der Patient hat das Anrecht auf eine genügend lange Bedenkzeit bis zur Zustimmung oder Ablehnung der vorgeschlagenen genetischen Untersuchung mittels HDS und der Rückgabe des ausgefüllten Formulars «Informierte Zustimmung». Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) empfiehlt die Verwendung der Formulare «Patienteninformation» und «Informierte Zustimmung zu einer oder mehreren genetischen Untersuchungen», die sich im Anhang dieses Dokumentes befinden. Diese Formulare können von der Webseite der SGMG heruntergeladen werden.

3.3. Informierte Zustimmung des Patienten zu einer HDS-Untersuchung

Wie bei jeder genetischen oder pränatalen Untersuchung darf eine HDS-Analyse nur durchgeführt werden, sofern die betroffene Person frei und nach hinreichender Aufklärung zugestimmt hat (Art. 5 GUMG)¹.

Die Zustimmung kann jederzeit, in vollständiger Wahlfreiheit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Allerdings werden die Folgen eines Widerrufs abhängig vom Zeitpunkt (vor, während oder nach der HDS) nicht dieselben sein. Erfolgt der Widerruf nach Beginn der HDS-Untersuchung oder wenn diese bereits durchgeführt wurde, so können die Resultate gemäss Art. 16 der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV)² nicht vernichtet werden.

Das Risiko eines nicht eindeutigen oder unerwarteten Resultates («incidental findings») ist bei Anwendung von den weiter oben beschriebenen (siehe Punkt 2) gezielten Ansätzen minimal, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zu dieser Kategorie von unerwarteten Resultaten können Varianten zählen, die von unklarer klinischer Bedeutung sind und/oder Varianten, die unabhängig von der klinischen Fragestellung bedeutsam sind:

- 1) Veranlagung für eine Erkrankung deren Symptome behandelt und deren Auftreten und Verlauf überwacht und/oder medikamentös beeinflusst werden kann
- 2) Veranlagung für eine Erkrankung für die es zur Zeit keine Behandlung gibt
- 3) Trägerschaft (gesund) für eine rezessive Erkrankung, die bei den Nachkommen oder Verwandten auftreten könnte
- 4) Nachweis von unerwarteten Varianten deren pathogene Bedeutung nicht (klar) etabliert ist

Der Patient muss den Unterschied zwischen den verschiedenen, oben genannten Resultatkategorien sowie deren Folgen gut verstanden haben und sich nach erfolgter Aufklärung äussern können, ob er solche Resultate mitgeteilt bekommen möchte oder nicht (siehe Art. 6 GUMG: Recht auf Nichtwissen). Der Patient muss auch auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass er die Resultate mit zeitlicher Verzögerung erhalten kann. Zudem muss er darüber informiert werden, dass das Wissen rasch voranschreitet und dass Varianten von unklarer Bedeutung zu einem späteren Zeitpunkt aufgeklärt werden könnten.

Desweiteren muss der Patient angeben, ob er wünscht, dass seine Probe und die Sequenzierdaten für eine allfällige weitere Analyse aufbewahrt werden sollen. Eine solche wird nur in seinem Interesse und ausschliesslich nach seinem Einverständnis durchgeführt. Weiter muss er auch angeben, ob er mit einer allfälligen Verwendung seiner Probe und seiner Sequenzierdaten für die Forschung einverstanden ist. Die Weiterverwendung von biologischem Material und von genetischen Daten für die Forschung untersteht dem Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Art. 32)⁹. Konkret wird für die Weiterverwendung von letzteren verlangt:

- 1) eine informierte Zustimmung zu einem spezifischen Forschungsprojekt, wenn diese unverschlüsselt verwendet werden
- 2) eine informierte Zustimmung zu Forschungszwecken im Allgemeinen genügt, wenn diese verschlüsselt verwendet werden
- 3) Das biologische Material und die genetischen Daten dürfen in anonymisierter Form für Forschungszwecke gebraucht werden, wenn die betroffene Person oder gegebenenfalls ihr gesetzlicher Vertreter oder ihre Angehörige sich nicht dagegen stellten, nachdem sie informiert worden sind.

Ist die betroffene Person urteilsunfähig, so erteilt an ihrer Stelle der gesetzliche Vertreter in voller Kenntnis der Sachlage die Zustimmung. Im medizinischen Bereich ist die Zustimmung gemäss den Bestimmungen Art. 10 Abs. 2 im GUMG zu erteilen: *«Bei einer urteilsunfähigen Person darf eine genetische Untersuchung nur durchgeführt werden, wenn sie zum Schutz ihrer Gesundheit notwendig ist. Ausnahmsweise ist eine solche Untersuchung zulässig, wenn sich eine schwere Erbkrankheit in der Familie oder eine entsprechende Anlagetragerschaft auf andere Weise nicht abklären lässt und die*

Belastung der betroffenen Person geringfügig ist». Bei einer urteilsunfähigen Person wird eine Untersuchung nur dann durchgeführt, wenn diese unmittelbare medizinische Folgen für die Letztere hat. In jedem Fall haben die Interessen urteilsunfähiger Personen Vorrang gegenüber Familieninteressen.

3.4. Genetische Beratung nach der HDS-Untersuchung

In der genetischen Beratung nach der Untersuchung muss der Patienten die Möglichkeit erhalten, klare und verständliche Antworten zum Bericht und zu den verschiedenen, festgestellten Varianten zu bekommen. Die Wahl des Arztes, gewisse Resultate mitzuteilen und andere nicht, hängt von der Art der letzteren und den Wünschen des Patienten ab, welche er während der genetischen Beratung vor der Untersuchung äusserte und welche im Dokument «Informierte Zustimmung» vermerkt sind.

Im Allgemeinen hat jede Person das Recht, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut zu verweigern (Art. 6 GUMG), ausser wenn die Untersuchungsergebnisse eine unmittelbare physische Gefahr für die betroffene Person oder deren familiären Umfeld, einschliesslich des Embryos oder des Fötus (Art. 18 Abs. 2 GUMG) darstellen. Wie in Abschnitt 3.3. vermerkt, kann der Patient auch verlangen, Informationen zeitlich verzögert zu einem Zeitpunkt, der ihm am geeignetsten erscheint, zu erhalten.

Gemäss Artikel 19 «Mitteilung genetischer Daten» im GUMG *«darf der Arzt das Ergebnis einer genetischen Untersuchung nur der betroffenen Person oder, falls diese urteilsunfähig ist, ihrem gesetzlichen Vertreter mitteilen»*. Desweiteren *«darf er mit ausdrücklicher Zustimmung der betroffenen Person das Untersuchungsergebnis den Verwandten, der Ehegattin oder dem Ehegatten, der Partnerin oder dem Partner mitteilen»*. Verweigert die betroffene Person die Zustimmung, so kann die Ärztin oder der Arzt *dennoch «bei der zuständigen kantonalen Behörde die Entbindung vom Berufsgeheimnis beantragen, sofern dies zur Wahrung überwiegender Interessen der Verwandten, der Ehegattin oder des Ehegatten, der Partnerin oder des Partners notwendig ist. Die Behörde kann die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen um Stellungnahme ersuchen»*.

4. Spezifische Qualitätsstandards für die Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)

4.1. Einleitung

Das Labor, welches den Auftrag des verordnenden Arztes erhält, somit das Labor welches für die Gesamtheit der Analyseschritte verantwortlich ist, muss ein Labor sein, welches die Anforderungen im Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG SR 832.10)³ erfüllt. Gemäss der Verordnung über das schweizerische Akkreditierungssystem und die Bezeichnung von Prüf-, Konformitätsbewertungs-, Anmelde- und Zulassungsstellen (AkkBV SR 946.512)¹¹ muss es zudem von der Schweizerischen Akkreditierungsstelle SAS nach den ISO-Normen 15189 und/oder ISO/IEC 17025 für die in diesem Dokument erwähnten Analysen akkreditiert sein¹⁶. Die betreffenden Laboratorien müssen die nötigen Massnahmen ergreifen, damit sie bis zum 31. Dezember 2017 akkreditiert sind. Wie alle genetischen Untersuchungen, welche kommerzielle in vitro Diagnostik wie auch «in house» Tests umfassen, sind die genetischen Untersuchungen mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung durch das Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG)¹² sowie die Medizinprodukteverordnung (MepV SR 812.213)¹³ geregelt. Weiterführende Angaben zu diesem Thema sind auf dem Informationsblatt über genetische Tests der Swissmedic vom 27. August 2012 zu finden¹⁴. Der Laborleiter, welcher den Auftrag vom verordnenden Arzt erhält, muss die Verantwortung für sämtliche Schritte der Hochdurchsatz-Sequenzierung, inklusive der Erstellung des Schlussberichts und der Rechnungsstellung, übernehmen.

Wie weiter oben erwähnt, bedürfen HDS, die bioinformatische Sequenzanalyse, die Varianteninterpretation Wissen und vertieftes Verständnis auf dem Gebiet der medizinischen Genetik und für den Aufbau des menschlichen Genoms sowie einer spezifischen Ausbildung in dieser Technik. Zudem befindet sich die HDS noch immer in einer Phase intensiver Weiterentwicklung, sowohl was neue Sequenziergeräte und Reagenzien angeht, als auch was die Entwicklung von neuen Programmen für die bioinformatische Analyse betrifft. Wenn einmal die Anforderungen an die Hochdurchsatz-Sequenzierung-Technik, die Datenaufbewahrung, die bioinformatische Analyse, sowie die Varianteninterpretation ausreichend etabliert sind und entsprechende internationale Leitlinien erstellt wurden, kann die Möglichkeit ins Auge gefasst werden, die spezifischen technischen Kenntnisse in die Ausbildung von nicht genetischen FAMH-Spezialisten zu integrieren, um ihnen die Möglichkeit zu geben, HDS-Untersuchungen durchführen zu können. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen die HDS-Untersuchungen nur in Laboratorien durchgeführt werden, deren Leiter Titelträger eines FAMH-Titels in Medizinischer Genetik ist.

4.2. Das Territorialprinzip

Das Territorialprinzip des KVG gilt auch für die HDS-Untersuchungen: Sämtliche Schritte der HDS-Untersuchungen müssen in der Schweiz durchgeführt werden. Jedoch können die verschiedenen Schritte dieser Untersuchungen an verschiedenen auf Schweizer Boden befindlichen Institutionen stattfinden. Die Orte, an welchen die verschiedenen Analyseschritte durchgeführt wurden, werden in den Zwischen- und Schlussberichten angegeben und die Verantwortung über den gesamten Prozess obliegt dem Leiter des Labors, welches den Auftrag erhalten hat. Ein Verstoss gegen das Territorialprinzip ist nur in den Fällen zulässig, die ausdrücklich in der Analysenliste erwähnt sind.

4.3. Praktische Aspekte der Laborarbeit

Qualität und Quantität der DNA müssen angemessen sein und den Werten entsprechen, welche in der Anleitung des Kitanbieters zur Vorbereitung der Sequenzierung angegeben sind. Kommerzielle Kits müssen vor Ort validiert werden: Sie sollen robuste Resultate und eine gute Reproduzierbarkeit gewährleisten.

Die üblichen Standards zur Amplifikation der DNA müssen eingehalten werden. Insbesondere soll Nativ-DNA verwendet werden und die DNA darf nicht aus einer Gesamtgenom-Amplifikation stammen (da diese Technik ein Risiko birgt, dass artifizielle Varianten entstehen).

Die Herstellung von Libraries und/oder das Capturing müssen in dafür geeigneten Laborräumen durchgeführt werden. Solche Arbeitsplätze müssen auf eine ausreichende Anzahl geschlossener Räume aufgeteilt werden, welche eine angemessene Lüftung und einen geeigneten Luftdruck aufweisen (Überdruck/Unterdruck). Es wird empfohlen, folgende verschiedene Arten von geschlossenen Räumen zu verwenden:

- Räume, in denen es keine amplifizierte Produkte hat (Herstellung von Reagenzien-Mixe, DNA-Zugabe, Überdruck wünschenswert).
- Räume, welche schwach amplifizierte DNA enthalten (fakultativ, aber wünschenswert für die Handhabung nach ersten Amplifizierungszyklen, zur Reinigung und Hybridisierung)
- Räume, welche für die Handhabung von Produkten nach der letzten Amplifikation vorgesehen sind. Die Vorbereitung der ersten Schritte in der Herstellung der Libraries (Fragmentierung, Ligation der Adaptoren, Vorbereitung der Amplifikation-Phasen, Unterdruck) darf nicht in diesen Räumen stattfinden.
- Allgemein muss die Vorbereitung der Prä-PCR-Mixe in erstgenannten Räumen (Prä-PCR) vorgenommen werden, während die amplifizierten Produkte im Post-PCR-Raum bleiben müssen.

Generell gilt, dass Vorgehen und Anweisungen, die bei einer Hochdurchsatz-Sequenzierung zu befolgen sind, in der Betriebsanleitung des Herstellers enthalten und spezifisch für den jeweiligen vom Labor verwendeten Hochdurchsatz-Sequenzierer sind.

4.4. Bioinformatische Analyse

4.4.1. Einleitung

Eine adäquate bioinformatische Analyse ist bei Untersuchungen mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung angesichts der Menge und der Komplexität der durch diese Technik produzierten Daten besonders entscheidend. Die verwendeten Programme während für die verschiedenen Stadien der bioinformatischen Analyse wie das «Mapping» oder die Aufteilung der Daten, die Umwandlung von Files sowie die Detektion und Annotation der Varianten können entweder kommerziell verfügbare Programme oder «open source» (oder «open-source code») Algorithmen sein. Es wird allerdings empfohlen, häufig gebrauchte und häufig in wissenschaftlichen Publikationen zitierte Programme und Algorithmen zu verwenden, welche sich spezifisch für die Technik der Hochdurchsatz-Sequenzierung und das im Labor verwendete Sequenziergerät eignen. Wie weiter unten (Punkt 5) erwähnt, müssen alle bioinformatischen Programme, die Version sowie die Einstellungsparameter im Schlussbericht der Untersuchung angegeben werden.

Wenn «open source» Algorithmen benutzt werden, ist es wichtig vor der Verwendung diese intern zu validieren. Diese Validierung muss nach Installation jedes neuen Algorithmus und jeder neuen Algorithmus-Version wiederholt werden.

4.4.2. Definition der Region of interest

Vor Beginn jeder Untersuchung, müssen die Gene und/oder die Region of Interest bestimmt werden bevor zur bioinformatischen Analyse weitergegangen wird. Für die Bestimmung der Gene, die (im sequenzierten Exom oder Genom) von Interesse sind, müssen RefSeq-Referenzen verwendet werden, und die verwendete RefSeq-Version muss im Schlussbericht angegeben werden. Für die Analyse von nicht-exonischen Regionen muss die absolute Position im

Chromosom angegeben werden. Die Version des verwendeten Referenzgenoms muss ebenfalls im Schlussbericht erwähnt werden. Die Gesamtgrösse der Zielregion muss in Basenpaaren geschätzt und angegeben werden.

4.4.3. Datenqualität und Coverage

Während der Datenprozessierung werden Scores zur Qualität der Sequenzierung generiert. Für jede Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierungs müssen folgende Angaben im Analysebericht aufgeführt werden:

- Die Qualitäts-Scores für jede Probe als Prozentzahl sequenzierter Basen die einen phred-Score höher oder gleich 30 haben (Score, welches die Sequenzierqualität für jedes Nukleotid angibt). Ein phred-Score von 30 bedeutet eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 1/1000.
- Die minimale Coverage bei der die Sequenzierung einer Region noch genügend genau («genügend abgedeckt») ist, muss von jedem Labor bestimmt und definiert werden. Dieser Wert für die minimale Coverage hängt von dem im Labor verwendeten Hochdurchsatz-Sequenziergerät ab.
- Im Bericht muss die Prozentzahl der Regions of Interest, welche abgedeckt sind (8; 10; 20; 30; 50 und/oder 100-fach – die Höhe der zu mitteilenden Coverage, ist dem Sequenziergerät und dem verwendeten Protokoll anzupassen) angegeben werden. Der Bericht kann auch andere Coverage-Angaben enthalten, falls diese Information als wichtig erachtet wird.

4.4.4. Annotation der Varianten

Die Annotation der Varianten während der Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung muss in der gleichen Weise wie bei jeder konventionellen molekulargenetischen Analyse durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die Vorgaben der Human Genome Variation Society (HGVS) zu befolgen. Jedes mögliche Annotations-Programm, welches die Aufdeckung von pathogenen Varianten erlaubt, kann verwendet werden, wobei letzteres in den Berichten erwähnt werden muss. Auch die Filtrier-Schritte müssen erwähnt werden und die verwendeten Filter bei der Aufdeckung der für den Phänotypen ursächlichen Varianten («Kandidaten- Varianten») müssen im Bericht angegeben werden.

4.5. **Qualitätskontrolle**

Die gesetzlichen Grundlagen bezüglich Qualitätssicherung zur Kostenrückerstattung der Untersuchungen im Rahmen des KVG werden durch die QUALAB (Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor)¹⁵, das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)¹, sowie Art. 15 der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV)² vorgegeben. Die Gesamtheit des Analyseprozesses, welcher Probenempfang und -vorbereitung, die Hochdurchsatz-Sequenzierung, die bioinformatische Analyse, die Datenaufbewahrung sowie die Berichtserstellung umfasst, müssen durch ein standardisiertes Vorgehen vorgegeben sein (SOP -Standard operation procedure) welches im Rahmen einer Inspektion der SAS bzw. der Swissmedic gutgeheissen wird. Nachfolgend weitere spezifische Empfehlungen zu den HDS-Untersuchungen:

- Falls während der HDS-Untersuchung eine oder mehrere relevante Varianten aufgedeckt wurden, müssen diese durch eine zweite Untersuchung, die unabhängig von der ersten ist, bestätigt werden (zum Beispiel durch Verwendung der Sanger Sequenzier-Methode).
- Mehrere Referenzproben sollten bestimmten werden und als interne Qualitätskontrollen verwendet werden.

- Die Laboratorien, welche HDS-Untersuchungen durchführen, müssen an entsprechenden externen Qualitätskontrollen teilnehmen, wenn möglich an solchen, welche von anerkannten Qualitätskontrollzentren angeboten werden. Die Qualitätskontrollen müssen im Rahmen des Möglichen auch die Interpretation der Resultate beinhalten.
- Falls (noch) keine entsprechenden externen Qualitätskontrollen für die HDS-Untersuchungen angeboten werden, müssen die Laboratorien andere Formen von externen Qualitätskontrollen durchführen, zu bevorzugen zur Testung der Technik ist die Teilnahme an Probenaustauschen zwischen den Labors.

5. Zwischenbericht und Schlussbericht der Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)

Der Zwischenbericht ist ein Laborbericht, welcher alle Details zur durchgeführten Analyse enthält der auf Anfrage dem verordnenden Arzt weitergeleitet werden kann und der falls nötig die Rückverfolgbarkeit aller Analyseschritte ermöglicht. Angaben, die im Zwischenbericht aufgeführt werden sollten, sind zum Beispiel DNA-Konzentration, DNA-Qualität, die Grösse der hergestellten DNA-Library, die Resultate sämtlicher Schritte, sowie alle detektierten Varianten (auch die, welche nicht bestätigt wurden).

Der Schlussbericht der HDS-Untersuchung ist ein Bericht der von einem Laborverantwortlichen, der Titelträger eines FAMH Titel für medizinische Genetik ist, genehmigt und validiert wurde und welcher sich an den Arzt richtet, der die Untersuchung in Auftrag gegeben hat. Dieser Bericht enthält ausschliesslich Kategorien von Resultaten (siehe weiter unten) die zu kennen, vom Patienten oder seinem gesetzlichen Vertreter in der informierten Zustimmung gewünscht wurden.

Der Schlussbericht sollte folgende Angaben enthalten:

- **Indikationen:** Bereich in dem die medizinische Indikation, welche zur Verordnung der Sequenzierungsanalyse führte, angegeben ist,
- **Auftrag:** Bereich, in dem die zu untersuchenden Gene oder Genpanel(s) angegeben sind
- **Analysiertes Material:** Hier wird Art und Herkunft des analysierten Probenmaterials (zum Beispiel: DNA, extrahiert aus venösem Blut) sowie Probenreferenznummern angegeben
- **Methoden:** Angegeben werden in diesem Bereich die verwendeten Methoden oder Kits für:
 - die DNA-Extraktion
 - die Auswahl der Gene
 - die Herstellung der Library
 - den Ablauf der Sequenzierung (verwendete Maschine, etc..)
 - die Rohdatenbearbeitung mit Angabe der verwendeten Alignment-, Variantendetektier-, Annotierungs- und Varianten-Filtrieralgorithmen sowie deren verwendete Versionen. Sämtliche bioinformatische Analyseprogramme, die verwendeten Versionen sowie die Einstellungsparameter müssen im Bericht angegeben werden (siehe Punkt 4.4. Bioinformatische Analyse)
 - die konsultierten Datenbanken sowie die bei der Variantendetektion verwendeten Versionen
 - die (falls nötig) zur Bestätigung der Resultate verwendeten Methoden (Sanger, PCR, ..)
- **Resultate :** Nur die Varianten (oder die Kategorie von Varianten, siehe weiter unten) welche durch eine andere unabhängige Untersuchungsmethode (wie die Sanger-Sequenzierung) bestätigt wurden, deren Mitteilung vom Patienten im Beratungsgespräch vor der Untersuchung gewünscht wurden und die im Dokument «Informierte Zustimmung» aufgeführt sind, werden in diesem Bereich aufgeführt und dem Patienten mitgeteilt. Die Mutationen und Varianten dürfen ausschliesslich nach der gültigen Nomenklatur HGVS (siehe Webseite HGVS) berichtet werden und es sollen, falls vorhanden, die Veränderungen der Nukleotidsequenz, der Amniosauresequenz und/oder die SNP Referenznummer (rs Nummer) sowie die Allelfrequenzangabe (minor allele frequency, MAF) aufgeführt werden. Die Nummer der für die Annotation verwendeten Referenzsequenz muss ebenfalls erwähnt werden. Falls mit der HDS-Untersuchung keine ursächliche(n) Variante(n) detektiert werden konnte(n), sollte dies ebenfalls in diesem Abschnitt angegeben werden.

Auch muss berücksichtigt werden, dass der Patient zu einem späteren Zeitpunkt Angaben zu weiteren Varianten verlangen könnte. Deshalb sollte die Möglichkeit bestehen, dass relevante Informationen aufbewahrt werden, ohne dass sie dem Patienten direkt mitgeteilt werden müssen.

- **Interpretation der Varianten:** Hier wird die Ursächlichkeit (wahrscheinlich oder sicher) der beobachteten Variante(n) für das klinische Erscheinungsbild des Patienten angegeben.

Der zu berücksichtigende Ablauf in der bioinformatischen Interpretation der Resultate wird weiter oben präzisiert (im Punkt 4.4. Bioinformatische Analyse). Wenn die bioinformatische Voraussage mittels verschiedenen Programmen durchgeführt wurde, müssen die Details der bioinformatischen Voraussage zur Funktion der Varianten aufbewahrt und dem Patienten zur Verfügung gestellt werden, wenn dieser es wünscht.

Die Interpretation jeder festgestellten Variante soll gemäss einer Hierarchie erfolgen, die nach der Ursächlichkeit für die Pathologie geordnet ist:

1) Resultat(e) mit direktem Zusammenhang zu der untersuchten Pathologie: Die detektierten Mutationen sind bekannt als pathogen (bereits beschrieben im Zusammenhang mit der Pathologie), oder wahrscheinlich pathogen (gemäss dem Score der Voraussagealgorithmen, welche Bericht erwähnt werden müssen), befinden sich in einem oder mehreren Gen(en) mit einer Funktion, welche mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten vereinbar ist;

2) Resultat(e) mit unklarer Bedeutung und unklarem Zusammenhang zur Pathologie. Es handelt sich um Varianten (VUS), bei denen die Voraussage widersprüchlich ist, welche als intermediär zwischen «benigne» und «pathogen» zu klassifizieren sind und/oder deren Frequenz in der Normalbevölkerung unbekannt ist, da sie nicht in Datenbanken aufgeführt sind oder eher selten sind. Diese Varianten können mitgeteilt werden, wenn sie sich in einem oder mehreren Gen(en) mit einer Funktion befinden, welche mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten vereinbar ist;

3) Zufallsbefunde werden je nach in der informierten Zustimmung festgehaltenen Wahl des Patienten berichtet.

Die klinischen Folgen der Resultate sowie allenfalls Angaben zu ergänzenden Informationen, welche die Interpretation letzterer ermöglichen müssen ebenfalls im Schlussbericht erwähnt werden.

Diverses: Falls die verschiedenen Analyseschritte einer HDS-Untersuchung in verschiedenen Instituten durchgeführt wurden, muss der Schlussbericht alle an der Untersuchung beteiligten Institute inklusive Ortsangabe ausweisen und es muss nachvollziehbar sein, in welchem Institut welcher Schritt durchgeführt wurde.

6. Datenaufbewahrung

Rechtlich ist die Datensicherung durch das Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG)¹⁷ geregelt. Prozesse und Bearbeitungssysteme sowie die Datenspeicherung müssen den ISO Normen ISO/IEC 27001:2013-11 (Informationstechnologie - Sicherheitstechnik - Informationssicherheits-Managementsystem – Anforderungen) und ISO/IEC 27002:2013-11 (Informationstechnik - IT-Sicherheitsverfahren - Leitfaden für Informationssicherheitsmassnahmen) entsprechen.

Das Labor, welches den ärztlichen Auftrag entgegennimmt, ist dafür verantwortlich, dass eine Vorschrift zu der Datenbearbeitung erstellt wird, die regelmässig aktualisiert wird und mit dem Artikel 11 der Verordnung zum Bundesgesetz über den Datenschutz (VDSDG)¹⁸ konform ist. Falls das Labor nicht selber ISO 27001 zertifiziert ist, müssen Systeme und Prozesse regelmässig von einer spezialisierten Kontrollstelle überprüft werden. Diese Stelle ist entweder ISO 9001 zertifiziert oder von der Schweizerischen Akkreditierungsstelle SAS als Kontrollstelle akkreditiert.

Falls die verschiedenen Analyseschritte der HDS-Untersuchung in verschiedenen Institutionen durchgeführt wurden, ist der Laborleiter, welcher den Auftrag erhalten hat, verantwortlich für die Datenaufbewahrung der gesamten Untersuchung.

7. Referenzen

1. **Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/index.html>
Französisch (LAGH): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011087/index.html>
2. **Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV, SR 810.122.1)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20051790/index.html>.
Französisch (OAGH): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051790/index.html>
3. **Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG, SR 832.10)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19940073/index.html>
Französisch (LAMal): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940073/index.html>
4. **Analyseliste über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (AL)**
<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=de>Französisch
(LA) : <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=fr>
5. **Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (KLV)**

Französisch (OPAS):
<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/04308/index.html?lang=fr>
6. **ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing.** Genetics in Medicine, vol 15; 733-747 (2013)
7. **Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation.** Clinical Molecular Genetics Society (CMGS) (2012).
8. **Whole-genome sequencing in health care – Recommendations of the European Society of Human Genetics.** Van El CG et al., European Journal of Human Genetics vol 21; 580-584 (2013)
9. **Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG, SR 810.30)** <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html>
Französisch (LRH): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html>
10. **Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche (HFV, SR 810.301)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121177/201401010000/810.301.pdf>
Französisch
(ORH): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121177/201401010000/810.301.pdf>
11. **Verordnung über das schweizerische Akkreditierungssystem und die Bezeichnung AkkBV (SR 946.512)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19960291/index.html>
Französisch (OAccD): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19960291/index.html>

12. **Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG, SR 812.21) :**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20002716/index.html>
Französisch (LPT): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html>
13. **Medizinprodukteverordnung (MepV, SR 812.213)**
<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04680/index.html?lang=de>.
Französisch (ODim) : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04680/index.html?lang=fr>
14. **Informationsblatt zu Gentests**, Swissmedic, 27. August 2012.
15. **Webseite QUALAB (Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im Medizinischen Labor)**
<http://www.qualab.ch>
16. **Webseite Schweizerische Akkreditierungsstelle (SAS)**
<http://www.seco.admin.ch/sas>
17. **Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG, SR 235.1)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19920153/index.html>
Französisch (LPD): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19920153/index.html>
18. **Verordnung zum Bundesgesetz über den Datenschutz (VDSG, SR 235.11)**
<http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19930159/index.html>
Französisch (OLPD): <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19930159/index.html>
19. **Eidgenössischer Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragter (EDÖB) : « Erläuterungen zu Cloud Computing »** (Oktober 2011)
20. **Nutzung von Cloud-Diensten im medizinischen Alltag**. Schweizerischen Ärztezeitung ; 94 :37, Seite 1404 (2013).

8. Anhänge: Muster Informierte Zustimmung des Patienten

8.1. Formular «Patienteninformation»

8.2. Formular «Informierte Zustimmung für eine oder mehrere genetische Untersuchungen»

Patienteninformation: Gendiagnostische Untersuchungen und Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)

Im Allgemeinen besteht eine genetische Untersuchung aus einer medizinischen Laboruntersuchung, die dazu bestimmt ist, bei einer Person das Vorhandensein einer genetischen Krankheit oder einer genetischen Veranordnung mit einer direkten oder indirekten Analyse seines Erbgut (Chromosomen, Gene) nachzuweisen oder auszuschliessen.

Das menschliche Erbgut ist im **Kern** aller Körperzellen vorhanden. Es besteht bei der Frau und beim Mann aus 22 identischen Chromosomenpaaren sowie aus einem Paar Geschlechtschromosomen: XX bei der Frau, XY beim Mann. Die Geschlechtszellen, Spermien und Eizellen, tragen dagegen nur eine Kopie von jedem Paar damit diese bei der Befruchtung verschmelzen können. Die **Gene** repräsentieren die vererbaren Einheiten und bestehen aus **DNA**, sie sind aneinandergereiht und bilden die Chromosomen, ihre Zahl wird auf etwa **21'000** geschätzt. Es gibt ebenfalls eine kleine Anzahl von Genen, die sich ausserhalb des Zellkerns in kleinen Organellen, den Mitochondrien, befinden und eine variable Kopienzahl aufweisen können: Es handelt sich um **mitochondriale DNA**. Die Gene (das Genom) bilden den Plan unserer physikalischen Existenz, indem sie zum Beispiel für die Proteinstruktur des Gewebes und die Enzyme codieren.

Es existieren zwei Ebenen von genetischen Veränderungen:

Die chromosomalen Veränderungen *Änderungen in der Anzahl oder der Struktur der Chromosomen werden mit einem «Standard Karyotyp» (Bild/Foto der Chromosomen) detektiert. Gewisse Änderungen sind hingegen zu klein, um mit dieser Methode detektiert zu werden. In diesen Situationen kann man die Methode der molekularen Karyotypisierung oder des Array CGHs vorschlagen, welche es erlauben, kleinste chromosomale Anomalien zu suchen, welche mit dem Standard Karyotyp unsichtbar sind.*

Die molekularen Veränderungen *Änderungen auf dem Niveau eines einzigen Gen oder mehrerer Gene werden «Mutationen der DNA oder Genmutation» genannt und werden durch molekularbiologische Techniken untersucht. Die Auswahl der verwendeten Technik ist spezifisch von den Mutationen abhängig, welche die gefragte Krankheit verursachen. Die molekulargenetischen Analysen werden mit dem Ziel durchgeführt, eine Antwort auf eine spezifische Frage betreffend dem Krankheitsbild des Patienten zu geben.*

Folgen

Gentests können hochvertrauliche Informationen generieren und benötigen Ihre Zustimmung. Sie ermöglichen es festzustellen, ob eine Person eine Mutation trägt, welche vererbt werden und bei den Nachkommen eine Krankheit auslösen kann. Gentests können zeigen, dass eine Person von einem bestimmten genetischen Leiden betroffen ist oder ein erhöhtes Risiko hat, zu einem unbestimmten Zeitpunkt in der Zukunft ein solches zu entwickeln. Sie können auch ein erhöhtes Risiko für andere Familienmitglieder oder für eine laufende Schwangerschaft aufdecken.

Deshalb sind für die Untersuchungen mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung genetische Beratungen vor und nach dem Test obligatorisch.

Genetische Beratung

Wie bei jedem diagnostischen Verfahren muss einem genetischen Test frei zugestimmt werden und die Einwilligung muss nach hinreichender Aufklärung erfolgen. Sie können sich die Zeit zu nehmen, um alle Ihre Fragen zu stellen und

eine persönliche Wahl zu treffen. Es kann sein, dass Sie wünschen, Ihre Entscheidung nochmals zu überdenken und dass Sie ein zweites Gespräch zu verlangen.

Untenstehend finden Sie gewisse Aspekte, welche in einer leicht verständlichen Sprache besprochen werden sollen, bevor Sie sich für oder gegen einen Gentest entscheiden.

1. **Medizinische Aspekte** einschliesslich der genauen Diagnose, der Prognose, der Präventionsmassnahmen und der Behandlung der zu untersuchenden Krankheit. Auch wenn die Diagnose einer gegebenen Krankheit durch einen genetischen Test bestätigt werden kann, ist es nicht immer möglich zu intervenieren und diese Krankheit zu behandeln.
2. **Die miteinbezogenen genetischen Aspekte**, einschliesslich des potentiellen Risikos für andere Familienangehörige.
3. **Die Wahrscheinlichkeit**, dass der Test ein Resultat, eine korrekte Vorhersage oder ein unklares oder unvorhergesehenes Resultat ergibt. Tatsächlich ist es nicht immer möglich eine genetische Erklärung für eine Krankheit zu erhalten. Das kann verschiedene Gründe haben: Der Test steht noch nicht zur Verfügung, oder die genetische Ursache der Krankheit ist noch nicht bekannt, etc.
4. Das Risiko, ein **ungünstiges Resultat** zu erhalten und die möglichen Folgen für Ihre Familie. Im Falle einer pränatalen Diagnose kann dies bedeuten, sich mit der Wahl für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch auseinandersetzen zu müssen. Die Entscheidung eine Schwangerschaft fortzusetzen oder nicht, ist völlig unabhängig von der Entscheidung, einen Test durchzuführen.
5. **Andere Optionen** als die des Gentests.
6. Ihr **Recht, einen Test abzulehnen**.
7. Die potentiellen Vor- und Nachteile eines Gentests einschliesslich **offener Fragen** bezüglich Vertraulichkeit im Umgang mit Versicherungen, Banken und der Arbeitsgeber.
8. Die **Betreuung**, die Sie erhalten, wird in keiner Weise durch Ihre Entscheidung oder derjenigen Ihrer Familie beeinflusst werden.
9. **Aufbewahrung Ihrer Probe und der durch den Test produzierten Daten**. Ihre Probe kann für eine weitere nachträgliche Analyse aufbewahrt werden, welche aber nur mit Ihrem Einverständnis oder auf Ihre Anfrage hin durchgeführt wird.
10. **Verwendung Ihrer Probe und der Daten für die Forschung** wird nur mit Ihrem Einverständnis stattfinden.
11. **Weiterverwendung des biologischen Materials und der genetischen Daten für die Forschung**. Konkret sind für die Weiterverwendung letzterer folgende Anforderungen nötig:
 - Eine informierte Zustimmung zu einem spezifischen Forschungsprojekt, wenn sie **unverschlüsselt** verwendet werden.
 - Eine informierte Zustimmung zu Forschungszwecke (nicht spezifiziert), wenn sie **verschlüsselt** verwendet werden.
 - Das biologische Material und die genetischen Daten dürfen in **anonymisierter** Form für Forschungszwecke verwendet werden, wenn die betroffene Person oder gegebenenfalls ihr gesetzlicher Vertreter oder ihre Angehörige sich nicht dagegen stellten, nachdem sie informiert worden sind.
12. Informationen bezüglich der **Kosten** und der Übernahme oder nicht durch die Krankenkasse/Versicherung.
13. Die Resultate eines Gentests decken manchmal «Familiengeheimnisse» bezüglich Vaterschaft und Adoption auf.

Ergänzende Informationen spezifisch zu den Untersuchungen mittels Hochdurchsatz Sequenzierung.

Die Hochdurchsatz-Sequenzierung ist eine Technik, die es erlaubt, mehrere Gene gleichzeitig, die Gesamtheit der exprimierten Gene (das Exom), oder sogar das gesamte Genom zu sequenzieren. Aktuell wird diese Technik in der klinischen Praxis gezielt für Gene angewandt, welche in Verbindung mit mendelschen genetischen Krankheiten stehen. Dies minimiert das Risiko genetische Zufallsbefunde aufzudecken, das heisst genetische Modifikationen, die nicht erwartet wurden und nach denen nicht gesucht wurde. Hingegen bei der Anwendung eines nicht gezielten Ansatzes ist dieses Risiko erhöht.

Nachfolgend die verschiedenen Kategorien von Resultaten, welche mit der Hochdurchsatz-Sequenzierung erzeugt werden können:

- 1) Resultate, die in einem direkten Zusammenhang mit der untersuchten Pathologie stehen: Bekannte pathogene Mutationen (von denen man bereits weiss, dass sie mit der Pathologie verknüpft sind), oder Varianten, die wahrscheinlich pathogen sind, welche mit der oder mehreren Krankheiten des Patienten vereinbar sind.
- 2) Resultate, deren Bedeutung und Verknüpfung mit der Pathologie ungewiss sind. Es handelt sich um genetische Varianten, deren Auswirkung noch nicht gut bekannt ist. Zusätzliche Tests des Patienten und/oder anderer Familienmitglieder können empfohlen werden, um zu helfen, die Bedeutung des Resultats klären zu können. Andererseits muss man sich bewusst sein, dass das Wissen in der Genetik schnell voranschreitet und man erwarten kann, dass die klinische Bedeutung gewisser genetischer Modifikationen in der Zukunft aufgedeckt werden können.
- 3) Zufallsbefunde (nicht erwartete und nicht gesuchte), welche keinen Zusammenhang mit dem beobachteten Krankheitsbild haben. Das Risiko solche Resultate zu erhalten ist bei Untersuchungen mittels nicht gezielter Hochdurchsatz-Sequenzierung besonders erhöht. Ein solches Resultat kann Informationen über das Risiko liefern, eine genetische Krankheit zu entwickeln, die unterschiedlich von derjenigen ist, für welche Sie die Analyse durchgeführt haben und für welche bereits heute, oder noch nicht, Anzeichen und Symptome vorliegen. Wie andere genetische Informationen können diese einen Einfluss auf das Leben von Verwandten oder zukünftigen Nachkommen haben.

In dieser Kategorie von Resultaten sind mehrere Szenarien möglich:

- a) Es handelt sich um eine genetische Anomalie, welche auf eine Veranlagung für eine Krankheit hinweist, deren Symptome behandelt, deren Auftreten und Verlauf überwacht und/oder medikamentös beeinflusst werden kann.
- b) Es handelt sich um eine genetische Anomalie, welche auf eine Veranlagung für eine Krankheit hinweist, für die es derzeit keine Behandlung oder Prävention gibt.
- c) Es handelt sich um eine genetische Modifikation, welche darauf hinweist, dass Sie Träger (gesund) einer rezessiven Krankheit sind, die bei Ihren Nachkommen oder bei Verwandten auftreten könnte.
- d) Es handelt sich um eine genetische Modifikation, welche die Gesundheit nicht beeinflusst.

Sie sollen entscheiden in welchem Umfang und zu welchem Zeitpunkt Sie über das/die erhaltene(n) Resultat(e) informiert werden möchten und auch angeben, welche Art von Resultaten Sie erfahren möchten. Zum Beispiel können Sie durchaus verlangen, über eine bestimmte Kategorie von Resultaten zu einem späteren Zeitpunkt zu erfahren, der Ihnen als günstiger erscheint. Sie können auf dem Dokument «Informierte Zustimmung» Ihre Wahl angeben.

Ebenso können Sie jederzeit auf Ihre Entscheidung zurückkommen, ohne dafür Gründe angeben zu müssen. Sobald die Untersuchung durchgeführt worden ist, müssen allerdings die Daten aufbewahrt werden und sie können dann nicht

mehr zerstört werden. Aus Gründen der **Komplexität der Resultate von Untersuchungen mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung**, wie auch ihrer empfindlichen Natur wegen, werden die Resultate ausschliesslich dem Arzt, der die Untersuchung angefordert hat, übergeben. Die Resultate, welche Sie betreffen, können nicht ohne Ihr schriftliches Einverständnis an eine andere Person weitergegeben werden. Alle Rohdaten der Sequenzierung sind vertraulich und werden gemäss den gesetzlich gültigen Normen gesichert aufbewahrt.

Verfahren

Für die genetischen Analysen wird eine kleine Menge an venösem Blut (ca. 3 ml) benötigt und es ist nicht nötig, für die Blutentnahme nüchtern zu sein. Das genetische Material kann auch aus einer anderen Quelle extrahiert werden (Haut, Muskel, Fruchtwasser, etc.).

Rechtlicher Rahmen

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG)

Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG)

INFORMIERTE ZUSTIMMUNG ZU EINER ODER MEHREREN GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN

(Molekularer Karyotyp und/oder Hochdurchsatz-Sequenzierung)

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum : _____

Hiermit bestätige ich, dass ich über die verschiedenen Aspekte der genetischen Untersuchungen, welche im Formular « Patienteninformation » beschrieben sind, aufgeklärt worden bin und dass mir genügend Frage- und Bedenkzeit eingeräumt worden ist.

Ich wünsche die Durchführung der unten angegebenen angezeigten genetischen Untersuchung:

Molekularer Karyotyp (aCGH): pränatal postnatal

Hochdurchsatz-Sequenzierung bezüglich (Name der Erkrankung) : _____

Aus folgendem Untersuchungsmaterial: _____

Mein Entscheid zur Mitteilung von möglichen Resultaten, welche bei Verordnung der genetischen Untersuchung nicht erwartet wurden.

Ich möchte über mögliche genetische Veränderungen der folgenden Kategorien informiert werden:

- Veranlagung für eine Erkrankung deren Symptome behandelt werden können und bei welcher das Auftreten und der Verlauf überwacht und/oder medikamentös beeinflusst werden kann: JA NEIN
- Veranlagung für eine Erkrankung für die es zur Zeit noch keine Behandlung gibt: JA NEIN
- Trägerschaft (gesund) für eine rezessive Erkrankung, die bei Nachkommen oder Verwandten auftreten könnte: JA NEIN

Anderes: _____

Mein Entscheid zur Aufbewahrung der Probe(n) und den Daten der Sequenzierung.

- Mit Ihrem Einverständnis werden Ihre Proben und die Daten der Sequenzierung aufbewahrt, damit sie eventuell später mit einer zusätzlichen geeigneten Analyse untersucht werden können. In gegebenen Fall, werden nur Untersuchungen in Ihrem Interesse und nach Einholung Ihres Einverständnisses durchgeführt.
 - Ich bin einverstanden, dass meine Proben und die Daten der Sequenzierung für eine mögliche Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt aufbewahrt werden JA NEIN
- Um die Qualität der genetischen Untersuchungen zu sichern, ist es wichtig dass Probenmaterial und Daten anonym weiterverwendet werden können. Mit Ihrem Einverständnis, werden Ihre Proben und die Daten der Sequenzierung zu diesem Zwecke aufbewahrt.
 - Ich bin einverstanden, dass meine Proben und die Daten der Sequenzierung anonym aufbewahrt und verwendet werden, um die Qualität von genetischen Untersuchungen zu sichern. JA NEIN

Verwendung meiner Probe und meiner Daten für die Forschung.

Darüberhinaus können Ihre Proben und Ihre Daten der Forschung dienen. Wenn Sie daran interessiert sind, Teil eines Forschungsprojektes zu sein, können Sie es hier angeben. Im gegebenen Fall, werden wir sie kontaktieren, um Ihnen mehr Informationen zu geben. Zum jetzigen Zeitpunkt ist Ihre **Antwort nicht verbindlich**.

- Im Allgemeinen bin ich einverstanden damit, dass meine Probe und die Daten der Sequenzierung aufbewahrt und für die Forschung verwendet werden. JA NEIN

Anderes: _____

Unterschrift: _____ Ort und Datum: _____ (Eltern / rechtlicher Vertreter wo nötig)

Zuweisender Arzt :

Gemäss dem Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) habe ich der oben genannten Person die angeforderte Untersuchung inklusive Grenzen auf angemessene Weise erklärt und bin auf Ihre Fragen eingegangen.

Name: _____ Vorname: _____

Unterschrift: _____ Ort und Datum: _____ Stempel: