

Leitlinien zur Gestaltung der Patienten- bzw Probandeninformation und der Einverständniserklärung bei genetischen Studien (inklusive Pharmako-Genetik)

Christine Mannhalter, Christiane Druml und Ernst A. Singer

Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien-AKH,
Wien, Österreich

Einleitung

Die Anzahl der bei Ethikkommissionen eingereichten Projekte/Anträge, die genetische Untersuchungen/Genanalysen zum Inhalt haben, ist in der letzten Zeit sprunghaft gestiegen. Die Durchführung von molekularbiologischen Untersuchungen wird immer einfacher und die Anwendungsgebiete werden immer vielfältiger. Da eine große Unsicherheit bei den Antragstellern, seien sie aus dem akademischen, seien sie aus dem industriellen Bereich, besteht, unter welchen Voraussetzungen derartige Untersuchungen durchgeführt werden können, erschien die Erstellung von Leitlinien zur Gestaltung der Patienten/Probandeninformation dringend geboten.

Selbstverständlich sind jedenfalls alle einschlägigen nationalen Gesetze wie auch internationale Richtlinien zum Schutz des Patienten bzw. Probanden strikt zu beachten¹. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien-AKH hat im Rahmen einer interdisziplinären Arbeitsgruppe² unter Beiziehung externer Experten die rechtlichen und ethischen Grundlagen und Erfordernisse dieser Studien eingehend diskutiert. Die nachstehenden Leitlinien zur Gestaltung der Patienten- bzw Probandeninformation und der Einverständniserklärung bei genetischen Studien (inklusive Pharmakogenetik) sind das Ergebnis dieser Gesprächsrunden. Die Leitlinien nehmen darauf Rücksicht, dass die Autonomie, Integrität und Würde des einzelnen Individuums bewahrt werden.

Die Leitlinien beziehen sich sowohl auf molekulargenetische Studien zu wissenschaftlichen als auch zu medizinischen Zwecken, wobei Untersuchungen zum Nachweis von Erkrankungen, wie auch pharmakogenetische Analysen inkludiert sind. Nicht erfasst sind Studien mit bereits archiviertem Material. Anzumerken ist, dass bei allen Studien zu medizinischen Zwecken, bei denen die Ab-

sicht besteht, den Patienten/Probanden Ergebnisse der genetischen Untersuchungen mitzuteilen, die Bestimmungen des § 65 *Gentechnikgesetz (GTG)* zur Anwendung kommen.

Diese sind:

Genetische Aufklärung vor und nach der Untersuchung, Durchführung der genetischen Analyse in zugelassenen Labors (Zulassung nach GTG), und besonderer Datenschutz.

Kinder können nur in Studien, die zu medizinischen Zwecken durchgeführt werden, eingeschlossen werden.

Die Einordnung, ob eine genetische Untersuchung zu medizinischen oder zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt wird, muss vom Studienleiter vorgenommen werden.

Datenbanken können nur mit kodierten Proben angelegt werden.

Gestaltung der Patienten/Probandeninformation bei genetischen Untersuchungen

Projekttitel

Aus dem Titel der geplanten Studie muss die Information hervorgehen, dass die Durchführung von *genetischen* Analysen geplant ist.

Die Formulierung der PatientInnen-Information sollte geschlechtsneutral abgefasst sein.

Name und Funktion der Studienleiterin bzw. des Studienleiters

Kooperationspartner (falls Kooperationen geplant sind)

Studienziele des Projekts

Angaben zum Forschungsziel und Forschungsinhalt

Information über das zu untersuchende Gen bzw. die zu untersuchenden Gene und deren Auswirkungen in einer für die Teilnehmer an der Studie verständlichen Form.

¹ Deschênes, Cardinal G, Knoppers BM, Class KC. Human genetic research, DNA banking and consent: a question of "form"? Clin Genet (2001) 59; 221–239

² Arbeitsgruppe zur Erstellung einer Patienteninformation für genetische Studien: C. Aufrecht, P. Bauer, M. Burgstaller, M. Gnant, H. Greinix, T. Guth-Wagner, C. Kopetzki, U. Körtnner, G. Luf, H. Schütz, M. Wolzt sowie Vertreter der Abteilung IX/9 des BM f. Soziale Sicherheit und Generationen

Beispiele zur Gestaltung:

Geplant sind Untersuchungen des Polymorphismus in Genen des CYP 2D6 (Cytochrom P 450), einem Enzymsystem, das dazu beiträgt, bestimmte Medikamente langsamer oder schneller im Körper umzusetzen, wodurch die Medikamentenwirkung im Blut beeinflusst wird

oder

Es ist beabsichtigt, die Rolle der Mutation R506Q im Gen des Gerinnungsfaktor V bei habituellen Aborten zu untersuchen. Es ist bekannt, dass diese Mutation in heterozygoter Form bei etwa 5% der weißen Bevölkerung vorkommt und das Risiko, ein thrombotisches Ereignis zu erleiden, 8–10-fach erhöht. Welche Rolle diese Mutation für den habituellen Abort spielt, soll in der geplanten Studie evaluiert werden.

Informationen, ob die genetischen Untersuchungen medizinischen Zwecken dienen sollen (d. h. die Ergebnisse diagnostisch/therapeutisch verwendet werden sollen) oder zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt werden.

Beispiel: Wir beabsichtigen, das Vorhandensein der wissenschaftlich gesicherten und medizinisch bedeutsamen genetischen Veränderung mitzuteilen und haben die Rahmenbedingungen für eine genetische Beratung geschaffen. Die Beratung wird an von Dr. durchgeführt werden.

Angaben zum Untersuchungsmaterial

Information über die geplante Maßnahme bei der Materialgewinnung (zB Blutabnahme in der Menge von x ml, Gewebe im Ausmaß von xx, Sammlung von Speichel,).

Information über die Art des körperlichen Eingriffs (zB Blutabnahme) und dessen allfällige Risiken und – wenn auch nur entfernt – mögliche Nebenwirkungen (die strengen Anforderungen der Aufklärung bei einem nicht-therapeutischen Eingriff müssen erfüllt werden).

Information über die Anzahl der Eingriffe und die Dauer der Studie

Welche genetischen Untersuchungen sind geplant, welche Methoden werden angewandt?

Information darüber, welche Art der Untersuchungen geplant sind in einer für die Teilnehmer an der Studie verständlichen Sprache.

Beispiele:

Gewinnung von Erbmaterial/DNA;

Durchführung von PCR-Analyse;

Sequenzierung.

Wo werden die genetischen Untersuchungen durchgeführt?

Information über den Ort, an dem die Analysen durchgeführt werden und das genetische Material (DNA) aufbewahrt wird, bzw. ob es sich um eine multizentrische Studie handelt und die Analysen auswärts erfolgen.

Die Untersuchungen werden im Institut/Klinik durchgeführt

oder

Verschiedene Forschungsinstitute werden an dem Forschungsprojekt teilnehmen und alle Untersuchungen

werden in einem zentralen Institut (.....) / an jeder teilnehmenden Einrichtung (.....) durchgeführt

oder

Die Untersuchungen zu medizinischen Zwecken werden in der für diese Untersuchungen zugelassenen Einrichtung (.....) durchgeführt.

Bei wievielen Patienten ist die Untersuchung geplant?

Eine Information über die Anzahl der Teilnehmer sowie über deren Einschlusskriterien muss gegeben werden.

Archivierung von Material

Information über die geplante Archivierung von Material.

Nach Durchführung der Ihnen hier vorgestellten Studie würden wir gerne Material für zukünftige Untersuchungen aufbewahren.

Information über den Zeitraum und die Art der Aufbewahrung der Proben (DNA).

Ihre DNA wird im Institut/Forschungszentrum für einen Zeitraum von unter der Verantwortlichkeit von aufbewahrt und am Ende dieses Zeitraums vernichtet

Ihre DNA wird im Institut/Forschungszentrum für einen Zeitraum von unter der Verantwortlichkeit von aufbewahrt

Ihre DNA wird in Form von Zellen, die unsterblich gemacht wurden, für einen unbegrenzten Zeitraum im Institut/Forschungszentrum unter der Verantwortlichkeit von aufbewahrt

Der Schutz vor dem Zugriff Unbefugter ist durch sichergestellt.

Sollten Sie mit der Aufbewahrung von Material nicht einverstanden sein, wird das Material nach Durchführung der in diesem Projekt geplanten Untersuchungen vernichtet. Die Verantwortung für die Vernichtung des Materials übernimmt Hr./Fr.

Angaben, ob weitere genetische Untersuchungen mit dem gewonnenen Material beabsichtigt sind

Angabe über die Art der zukünftigen Untersuchungen
Wir beabsichtigen, Ihr Material nach Ende dieses Forschungsprojekts für weitere Untersuchungen der Erkrankung X

oder

Erkrankungen, die mit der Erkrankung X assoziiert sind

zu verwenden

Anonymisierung der Proben

Information darüber, ob die Proben anonymisiert werden und auf welche Art der Anonymisierung erfolgt.

1. Proben werden *offen* untersucht (ihr Name steht auf der von Ihnen gewonnenen Probe)

2. Proben werden *anonymisiert*: Anonymisierung bedeutet, dass nachträglich für niemanden eine Verknüpfung des genetischen Materials mit der Identität des einzelnen Patienten/Probanden möglich ist. In diesem Zusammenhang erscheint ein Hinweis auf die

Folgen der Anonymisierung angezeigt (nach Anonymisierung hat auch der betreuende Arzt bzw. der Studienleiter keine Möglichkeit mehr, die Probe eines Einzelnen zu identifizieren. Spätere Änderungen einer einmal getroffenen Entscheidung sind *nicht* möglich).

3. Proben werden kodiert: Anonymisierung in Form der Kodierung bedeutet, dass die personenbezogenen Daten und die genetische Information nur an der jeweiligen Einrichtung von den Projektverantwortlichen mit dem Namen des Patienten/Probanden verknüpft werden können, d. h. der Schlüsselcode liegt beim Projektverantwortlichen und wird von diesem für xx Jahre aufbewahrt. Danach ist eine Zuordnung der genetischen Ergebnisse zu personenbezogenen Daten nicht mehr möglich.

Probenidentifikation

Es muss sichergestellt sein, dass die Daten der absoluten Geheimhaltung unterliegen und vor dem Zugriff Unbefugter geschützt sind. Der Patient/Proband darf in allfälligen Publikationen nicht individuell bestimmbar sein.

Mitteilung von Ergebnissen

Strenge Anonymisierung

Der Patient/Proband ist bei „strenger Anonymisierung“ darauf aufmerksam zu machen, dass die Mitteilung der Ergebnisse solcher Untersuchungen nicht möglich ist.

- Da alle Daten vollständig anonymisiert worden sind, ist es unmöglich Ihnen persönliche Ergebnisse mitzuteilen. Sie können aber vom Prüfarzt allgemeine Informationen über die Gesamtergebnisse der Studie bzw. den Status der Studie erhalten.

Kodierung

Bei Untersuchungen, die kodiert durchgeführt werden, sollen dem Patienten/Probanden Ergebnisse grundsätzlich nur dann mitgeteilt werden,

- wenn die Untersuchungen zu medizinischen Zwecken durchgeführt werden und der Untersuchungsparameter bereits wissenschaftlich validiert ist.
- wenn die im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Ergebnisse (auch unerwartete) für die Person von unmittelbarer klinischer Bedeutung und wissenschaftlich validiert sind.

Der Studienleiter hat im Fall der Mitteilung der Ergebnisse für die im §65 GTG geforderte genetische Beratung zu sorgen, den Studienteilnehmer auf die Beratung hinzuweisen und mitzuteilen, wo die Beratung durchgeführt wird.

- Der Patient/Proband sollte auf die Möglichkeit, auf die Information ausdrücklich zu verzichten, hingewiesen werden. Der Verzicht des Patienten/Probanden auf Mitteilung der Ergebnisse muss schriftlich festgehalten sein.

Folgende Varianten können dem Patienten bei Anonymisierung in Form der Kodierung angeboten werden:

- Der Prüfarzt wird Sie über die Gesamtergebnisse der Studie informieren. Individuelle Ergebnisse werden nicht mitgeteilt.

(Eingegangen am 27. September 2001)

- Der Prüfarzt wird Sie über den Status oder die Ergebnisse der Studie informieren. Für den Fall, dass wissenschaftlich gesicherte Ergebnisse von möglicher Bedeutung für Ihre Gesundheit vorliegen und dass die Untersuchungen in einem für die Analyse zugelassenen Labor durchgeführt werden, können Sie im Rahmen einer Beratung über die Ergebnisse informiert werden.

Im Rahmen der Beratung werden Sie über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der Ergebnisse aufgeklärt. Die Aufklärung wird von Dr. durchgeführt.

Wir ersuchen Sie, uns mitzuteilen, ob Sie informiert werden wollen

Ja/Nein

Rechte des Patienten/Probanden

Berücksichtigung der Patientenautonomie: Der Teilnehmer muss darauf hingewiesen werden, dass die Teilnahme an der Studie absolut freiwillig ist und dass jederzeit und ohne Nachteil die Möglichkeit des Rücktritts besteht.

Information über persönlichen Vorteil

- Es gibt für Sie persönlich aus der Studie keinen unmittelbaren Vorteil. Wir hoffen aber, dass Personen mit ähnlichen Problemen bzw. die Gesellschaft allgemein in Zukunft durch die Ergebnisse der Studie profitieren wird oder
- Die Ergebnisse, die wir in dieser Studie erheben, können für Sie bzw. für Mitglieder Ihrer Familie nützlich sein.

Einverständniserklärung

Die Einverständniserklärung ist integraler Bestandteil der Patienteninformation.

Eine ausdrückliche und schriftliche Zustimmung (Unterschrift) ist erforderlich. Der Name des Teilnehmers und der Name des Studienleiters/Prüfarztes muss leserlich auf dem Formular vermerkt werden.

Die Formulare sind separat von der Krankengeschichte aufzubewahren

Für eine gültige Zustimmung zur Materialgewinnung und Durchführung einer genetischen Untersuchung zu wissenschaftlichen Zwecken ist die Fähigkeit des Teilnehmers, die Bedeutung und Tragweite der Untersuchung einzusehen, erforderlich.

Bei Personen ab dem vollendeten 14. Lebensjahr ist dies zu vermuten. Eine vertretungsweise Zustimmung durch Eltern oder Sachwalter ist bei rein wissenschaftlichen Untersuchungen nicht möglich.

Korrespondenz: Prof. Dr. Christine Mannhalter, c/o Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und des Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien-AKH, Spitalgasse 23, A-1090 Wien, Österreich,
E-mail: christine.mannhalter@univie.ac.at