



Projektgruppe EURAT
*„Ethische und rechtliche Aspekte
der Totalgenomsequenzierung“*

Stellungnahme

**ZUR HERAUSGABE GENOMISCHER
ROHDATEN AN PATIENT_INNEN UND
STUDIEN TEILNEHMENDE**

Heidelberg, Dezember 2019



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG**



**NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG**

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg
Deutsche Krebsstiftung



**NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
PARTNERSTANDORT DRESDEN
UNIVERSITÄTS KREBSZENTRUM UCC**

getragen von:
Chemisches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden
Hans-Krebs-Stiftung Dresden-Rheinland



**DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT**

Forschen für ein Leben ohne Krebs

Stellungnahme

ZUR HERAUSGABE
GENOMISCHER ROHDATEN
AN PATIENT_INNEN UND
STUDIENANTEILNEHMENDE

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|----|--|
| 6 | Geleitwort von Prof. Dr. Bernhard Eitel |
| 8 | Geleitwort von Prof. Dr. Michael Baumann |
| 10 | Mitwirkende Autoren |
| 13 | Präambel |
| 14 | 1. Ziele dieser Stellungnahme und Empfehlungen |
| 15 | 2. Einführung |
| 17 | 2.1 Aktuelle Anwendungsgebiete der NGS-Technologien in der klinischen Genomik |
| 21 | 2.2 Hintergrund und Themenspektrum der Stellungnahme |
| 24 | 2.3 Begriffliche Klärungen |
| 24 | 2.3.1 Genomische Rohdaten |
| 28 | 2.3.2 Terminologie Patient_innen und Studienteilnehmende |
| 29 | 2.3.3 Abgrenzung und Übergänge von Behandlungs- und Forschungskontext |
| 29 | 2.3.4 Terminologie „genomisch“ und „genetisch“ |
| 30 | 2.3.5 Terminologie „Herausgabe“ |
| 30 | 2.4 Reichweite der Stellungnahme |
| 32 | 3. Rechtliche Rahmenbedingungen |
| 32 | 3.1 Informations- und Herausgaberechte der Patient_innen und Studienteilnehmenden auf genomische Rohdaten |
| 32 | 3.2 Mitteilung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen, § 11 GenDG |
| 34 | 3.3 Einsichtnahmerecht von Patienten_innen nach § 630g BGB |
| 35 | 3.4 Regelungen des Art. 15 DSGVO |
| 37 | 3.5 Verhältnis der zivil- und datenschutzrechtlichen Regelungen |
| 39 | 3.6 Zusammenfassung |

| | | | |
|----|--|----|---|
| 40 | 4. Ethische Aspekte | 63 | 6.3 Verantwortlichkeiten und Aufgaben |
| 40 | 4.1 Ethische Vorüberlegungen | 64 | 6.4 Voraussetzung – Personal |
| 42 | 4.2 Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung und die Herausgabe genomischer Rohdaten | 64 | 6.4.1 Treuhänder_in |
| 43 | 4.3 Fürsorgeüberlegungen | 65 | 6.4.2 Projektinterne verantwortliche Person |
| 47 | 4.4 Ärzt_innen und Forschende: Ansprüche und Verhältnismäßigkeit des Aufwands der Datenherausgabe | 65 | 6.5 Ablauf des Herausgabeprozesses |
| 47 | 4.4.1 Primärnutzungsrecht der sequenzierenden Stelle zu Forschungszwecken | 65 | 6.5.1 Wem sollten die genomischen Rohdaten ausgehändigt werden? |
| 48 | 4.4.2 Der Aufwand | 65 | 6.5.2 Welche Dateien/Datenformate sollten bereitgestellt werden? |
| 49 | 4.5 Schutz der Einrichtungen | 66 | 6.5.3 Durchführung |
| 50 | 4.6 Die Betroffenheit der Verwandten | 66 | 6.5.4 Zusammenfassende Kurzdarstellung – Grundlage für eine institutionelle Standardanweisung (SOP – Standard Operating Procedure) |
| 50 | 4.7 Ausblick auf gesellschaftliche Aspekte | 68 | 6.5.5 Die Handlungskette für die Herausgabe genomischer Rohdaten |
| 52 | 4.8 Zusammenfassung | | |
| 53 | 5. Empfehlungen zur Herausgabe genomischer Rohdaten – konkreter Ablauf und Beratungsprozess | 69 | 7. Anhang |
| 53 | 5.1 Beschreibung eines mehrstufigen Verfahrens für die Herausgabe von Rohdaten | 69 | 7.1 Muster für eine Aufklärungsschrift zur Herausgabe genomischer Rohdaten |
| 53 | 5.1.1 Ziele des Herausgabeverfahrens | 75 | 7.2 Muster für die Erklärung des/der Studienteilnehmenden/ Patient_in zum Informationsangebot und zu den herausgege- benen Rohdaten |
| 54 | 5.1.2 Erstes Gespräch mit dem/der anfragenden Studienteilnehmer_in | | |
| 56 | 5.1.3 Schriftliches Informationsmaterial | | |
| 58 | 5.1.4 Individuelles Beratungsgespräch | | |
| 59 | 5.1.5 Schriftliche Bestätigung der Studienteilnehmenden | | |
| 59 | 5.1.6 Herausgabe der Rohdaten an Studienteilnehmende | | |
| 60 | 5.2 Ist eine zusätzliche Überprüfung der genetischen Identität der Studienteilnehmenden für die Zuordnung der korrekten Rohdaten empfehlenswert? | | |
| 63 | 6. Kurzversion – Verfahrensablauf zur Herausgabe genomischer Rohdaten | | |
| 63 | 6.1 Zielsetzung | | |
| 63 | 6.2 Geltungsbereich | | |

GELEITWORT VON PROF. DR. BERNHARD EITEL

Die wissenschaftlichen und technologischen Fortschritte in den Lebenswissenschaften und in der Medizin sind beeindruckend und ermutigend – für die betroffenen Menschen und für die Gesellschaft als Ganze. Viele Menschen setzen große Hoffnungen in die biomedizinische Forschung. Auch aus diesem Grund tragen sie als Patient_innen und als Studienteilnehmende zum wissenschaftlichen Fortschritt bei. Andererseits werfen die Ergebnisse der lebens- und medizinwissenschaftlichen Forschung aber auch zahlreiche ethische, rechtliche und soziale Fragen auf, die in der Forschung oder bei der Anwendung der neuen Kenntnisse und Technologien bedacht werden müssen. Die Universität Heidelberg als forschungsorientierte Volluniversität folgt der Prämisse, dass Spitzenforschung mit der Verantwortung einhergeht, die normativen und gesellschaftlichen Auswirkungen zu bedenken, Chancen und Risiken zu erkennen und zu benennen sowie adäquate Regelungsvorschläge zu erarbeiten. Die enge Verzahnung von Grundlagenforschung, Translation und Reflexion gehört zum Selbstverständnis der Universität Heidelberg und ist deshalb integraler Teil ihres wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Auftrags. In den modernen Lebenswissenschaften und der medizinischen Forschung ist die gesellschaftliche Verantwortung besonders offensichtlich und sensibel, da hier neue Forschungsergebnisse in besonderer Weise geeignet sind, Hoffnungen auf Linderung, Heilung und Verbesserung der Lebensqualität von kranken oder mit Einschränkungen lebenden Menschen zu wecken.

Die im Rahmen eines Marsilius-Projekts entstandene Projektgruppe EURAT (Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms) ist ein hervorragendes Beispiel, wie diese Verzahnung zum Vorteil von Patient_innen, Ärzt_innen und Forscher_innen gelingen kann. Die Projektgruppe hat mit der 2013 veröffentlichten Stellungnahme „Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung“ (2., aktualisierte Auflage 2015) einen Vorschlag zur institutionellen Selbstregulierung der Ganzgenomsequenzierung vorgelegt. Dieses praxisnahe Regelwerk entfaltet seither weit über Heidelberg hinaus Wirkung und wird in zahlreichen wissenschaftlichen und öffentlichen

Diskussionen aufgegriffen. Grundlage dieses wegweisenden Dokuments war die Zusammenführung der Expertisen aus den Lebenswissenschaften, der Medizin, der Bioinformatik, der Rechtswissenschaft und der Ethik am Wissenschaftsstandort Heidelberg. Das Marsilius-Kolleg als interdisziplinäres Center for Advanced Study der Ruperto Carola bot den geeigneten Rahmen dafür, eine wissenschaftlich fundierte, ethisch und rechtlich angemessene und medizinisch praktikable Regelung zu finden.

Mit der vorliegenden Stellungnahme zur „Herausgabe genomischer Rohdaten an Patient_innen und Studienteilnehmende“ setzt die Projektgruppe EURAT diesen eingeschlagenen Weg fort und widmet sich der hochaktuellen Frage der informationellen Selbstbestimmung im Bereich der humangenetischen Forschung und Diagnostik. Sie setzt die Rechte von Patient_innen und Studienteilnehmenden in Beziehung zu den Aufklärungs- und Informationspflichten der involvierten ärztlichen und wissenschaftlichen Verantwortungsträger und entwickelt daraus ein angemessenes Gesamtverfahren. Die Stellungnahme stellt erneut unter Beweis, dass die intensive Kooperation von Wissenschaftler_innen unterschiedlicher Disziplinen im Zusammenwirken mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen am Wissenschaftsstandort Heidelberg nicht nur für die Forschung, sondern auch für Patient_innen und Studienteilnehmende einen unmittelbaren und praktischen Nutzen hervorbringt.

Die Universität Heidelberg dankt allen an dieser Stellungnahme beteiligten Personen und Institutionen und hofft, dass dieser Heidelberger Beitrag wiederum die nationale und weltweite Diskussion über ethische, rechtliche und gesellschaftliche Implikationen der Genomforschung und ihre klinischen Anwendungen befruchten und beflügeln wird.

Heidelberg, den 06.11.2019

Prof. Dr. Dr. h.c. Bernhard Eitel
Rektor der Universität Heidelberg

GELEITWORT VON PROF. DR. MICHAEL BAUMANN

Die Nutzung der neuesten Sequenzierverfahren des Tumorgenoms hat nicht nur unser Verständnis um die Mechanismen der Tumorentstehung revolutioniert, sondern liefert uns auch das Wissen für konkrete therapeutische Ansatzpunkte für die Medikamentenentwicklung und den Medikamenteneinsatz. Das DKFZ hat eine der größten Genom-Sequenzierereinheiten in Europa etabliert und stellt diese vielen Forschungsprojekten zur Verfügung. Das DKFZ ist sich aber auch bewusst, dass eine wesentliche Voraussetzung für diese Forschung die Bereitschaft der Patient_innen ist, Tumorproben für die Genomanalyse zur Verfügung zu stellen. Um dem Vertrauen, das Patient_innen damit in die Forschung setzten, gerecht zu werden, beteiligen sich Wissenschaftler des DKFZ als Experten ihres Forschungsgebietes an der EURAT (Ethische und Rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms) Plattform. Ziel der Gruppe ist es, das innovative und dynamische Feld der Genomforschung im Sinne einer guten Führung ethisch und rechtlich zu begleiten, um einerseits die Patient_innen gut informiert daran zu beteiligen und andererseits Unsicherheiten bei regulatorischen und praktischen Fragestellungen von Seiten der Forschenden auszuräumen, die möglicherweise die Forschung behindern. Die EURAT Gruppe hat schon 2013 und 2015 Mustertexte zur Patienteninformation sowie einen Kodex für Genomforscher entwickelt, der am DKFZ und seinen gemeinsamen Plattformen mit der Universitätsmedizin verbindlich ist.

Mit der nun vorliegenden Stellungnahme zur Herausgabe von Rohdaten greift die EURAT Gruppe ein Thema auf, das wiederum in der Forschungspraxis kliniknaher, translationaler Genomprojekte zunehmende Bedeutung bekommt. Nämlich das Interesse und die Nachfrage von Patienten_innen und Studienteilnehmenden an ihren Genomdaten. Diese ist auch der Tatsache geschuldet, dass das Wissen über die Bedeutung und die Neugier an dem Informationsgehalt des Genoms in der Bevölkerung weiter wächst – sei es um Krankheitsrisiken frühzeitig zu erkennen oder aber einfach, um die genetische Herkunft der eigenen Familie in Ahnendatenbanken zu recherchieren.

Die EURAT Gruppe kommt in ihrer Stellungnahme nicht nur nach umfassender Prüfung des ethischen und rechtlichen Rahmens zu dem Schluss, dass auch nach den gesetzlichen Vorgaben die Anfragenden ein Recht auf die Herausgabe ihrer genomischen Rohdaten haben. Sie wägt auch die Interessen und die Umsetzungsmöglichkeiten in den betroffenen Forschungseinrichtungen – konkret auch für Forschungsprojekte des DKFZ und seinen Partnern – ab. EURAT schlägt ein Herausgabeverfahren vor, das einmal die Patienten und Studienteilnehmenden in die Lage versetzt, mit den eigenen genomischen Rohdaten verantwortungsvoll umzugehen. Andererseits sollen durch die Informationen und eine schriftliche Bestätigung auch die Belange des DKFZ geschützt werden. Für die praktische Umsetzung des Herausgabeverfahrens wurden sehr konkrete Informationsmaterialien, Vorlagen und eine Verfahrensbeschreibung entwickelt.

Ich begrüße dieses Vorgehen sehr, weil wir mit dieser Stellungnahme das Thema nicht nur im Sinne einer verantwortlichen Praxis an der Schnittstelle zwischen Forschung und Klinik gestalten, sondern auch ein Zeichen setzten, dass wir Patientenpartizipation und Patientenrechte am DKFZ ernst nehmen.

Heidelberg, im November 2019



Prof. Dr. Michael Baumann

Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums

MITWIRKENDE AUTOREN

Projektsprecherin

Prof. Dr. Dr. Eva Winkler Projektsprecherin EURAT,
Professorin für Translationale Medizinethik
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg

Wissenschaftliche Koordinatorin

Dr. Irina Idler Wissenschaftliche Gesamtkoordination EURAT
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg
Kontakt: irina.idler@nct-heidelberg.de
Tel.: +49 6221 5638695

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Dr. Katja Beck Abteilung Translationale Medizinische
Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Prof. Dr. Benedikt Brors Angewandte Bioinformatik
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Prof. Dr. Kai Cornelius Juristische Fakultät
Universität Heidelberg

Dr. Nicola Dikow Institut für Humangenetik
Poliklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Dr. Henrike Fleischer
Prof. Dr. Stefan Fröhling Kammergericht Berlin
Abteilung Translationale Medizinische
Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Prof. Dr. Hanno Glimm Abteilung Translationale Medizinische
Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Dresden,
Universitätsklinikum Dresden und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Prof. Dr. Esther Herpel Abteilung Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie
Pathologisches Institut,
Universitätsklinikum Heidelberg

Dr. Jan Korbel Bioinformatik, Genomsequenzierung
European Molecular Biology Laboratory,
Heidelberg

Prof. Dr. Peter Lichter Abteilung Molekulare Genetik
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Dr. Daniela Richter Abteilung Translationale Medizinische
Onkologie,
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Dresden und
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Dr. Christoph Schickhardt Forschungsgruppe Translationale
Medizinethik
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Prof. Dr. Klaus Tanner Systematische Theologie und Ethik
Theologische Fakultät,
Universität Heidelberg

Prof. Dr. Stefan Wiemann Abteilung Molekulare Genomanalyse
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Redaktionsteam

Irina Idler, Christoph Schickhardt, Kai Cornelius, Eva Winkler

Mitglieder der gesamten EURAT Projektgruppe

Prof. Dr. rer. nat. Benedikt Brors
Prof. Dr. Kai Cornelius
Dr. med. Nicola Dikow
Prof. Dr. rer. nat. Roland Eils¹
Prof. Dr. med. Stefan Fröhling
Prof. Dr. med. Hanno Glimm
Prof. Dr. med. Esther Herpel
Dr. rer. nat. Irina Idler
Prof. Dr. med. Christof von Kalle²
Dr. rer. nat. Jan Korbel
Prof. Dr. med. Andreas Kulozik³
Prof. Dr. rer. nat. Peter Lichter
Dr. rer. nat. Daniela Richter
Dr. phil. Christoph Schickhardt
Prof. Dr. med. Peter Schirmacher⁴
Prof. Dr. theol. Klaus Tanner
Prof. Dr. rer. nat. Stefan Wiemann
Prof. Dr. med. Dr. phil. Eva Winkler

¹ Professor Dr. Roland Eils, BIH-Zentrum Digitale Gesundheit, Berliner Institut für Gesundheitsforschung/Berlin Institute of Health (BIH) und Charité, Universitätsmedizin Berlin

² Professor Dr. Christof von Kalle, Abteilung Translationale Onkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

³ Professor Dr. med. Andreas Kulozik, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Dr. med. Peter Schirmacher, Abteilung Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg

PRÄAMBEL

- Im Bewusstsein, dass wir mit der Thematik der Herausgabe von genomischen Rohdaten ethisches, rechtliches und organisatorisches Neuland betreten
- In der Verpflichtung, das informationelle Selbstbestimmungsrecht von Patient_innen und Studienteilnehmenden zu achten
- In der Absicht, Patient_innen und Studienteilnehmende zu einem verantwortungsbewussten Umgang mit ihren genomischen Rohdaten zu befähigen
- In Kenntnis der Notwendigkeit, den Aufwand für die Herausgabe der Rohdaten in einem Rahmen zu halten, der vereinbar ist mit den primären Aufgaben von Forscher_innen und Ärzt_innen
- In der Absicht, einen verantwortungsbewussten Umgang bei der Herausgabe von Rohdaten für die Praxis proaktiv zu gestalten
- In dem Wissen, dass die handelnden Personen für die konkrete und verantwortliche Umsetzung der ethischen und rechtlichen Anforderungen auf praxistaugliche Handlungsempfehlungen angewiesen sind

beschließt die EURAT Gruppe die nachfolgende Stellungnahme und Empfehlungen für die Praxis.

1. ZIELE

- (1) Diese Stellungnahme möchte einen Überblick über die rechtlichen Rahmenbedingungen vermitteln und analysiert, welche gesetzlichen Vorgaben gültig sind im Hinblick auf die Herausgabe genomischer Rohdaten.
- (2) Sie betrachtet umfassend ethische Aspekte der Herausgabe von genomischen Rohdaten, greift die verschiedenen Perspektiven der beteiligten Akteure auf und wägt diese ab, um eine Grundlage für verantwortliches Handeln zu entwickeln.
- (3) Basierend auf der rechtlichen und ethischen Analyse entwickelt sie Empfehlungen mit praktischer Relevanz zum Umgang mit Anfragen nach genomischen Rohdaten von Patient_innen und Studienteilnehmenden. Diese beinhalten eine Handreichung zum Verfahrensablauf, ein Muster für eine Informationsschrift für Patient_innen und Studienteilnehmende sowie ein weiteres Muster für eine schriftliche Bestätigung zum Erhalt der Rohdaten.
- (4) Ziel der konkret anwendbaren, praxisorientierten Informationsmaterialien ist es, die Patient_innen und Studienteilnehmenden in die Lage zu versetzen, verantwortungsvolle Entscheidungen treffen zu können.
- (5) Die schriftliche Bestätigung und das Informieren der Studienteilnehmenden im Rahmen des Herausgabeverfahrens sollen auch die Belange der Institution schützen.
- (6) Übergeordnetes Anliegen ist es, die Diskussion zum Recht auf die Herausgabe von Rohdaten zu eröffnen und die Rahmenbedingungen für eine verantwortliche Praxis an der Schnittstelle zwischen Forschung und Klinik zu gestalten.

2. EINFÜHRUNG

Der enorme technologische Fortschritt im Bereich der Sequenzierung des menschlichen Genoms hat in den letzten Jahren zu einer verbreiteten Anwendung der Sequenziertechnologien (NGS)⁵ nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der klinischen Forschung und in der klinischen Diagnostik geführt (s.2.1). Große Datenvolumina genomischer Rohdaten werden bei Ganzgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) und vollständiger Exomsequenzierung (Whole Exome Sequencing, WES) für Diagnose- und Forschungszwecke generiert. Patient_innen und Studienteilnehmende⁶, deren Genome im Rahmen von Studien sequenziert werden, zeigen vermehrt Interesse am eigenen Genom und äußern häufiger den Wunsch, ihre genomischen Rohdaten ausgehändigt zu bekommen⁷.

Bislang fokussierte sich die ethische und rechtliche Diskussion zur Rückgabe von Informationen aus Sequenzieranalysen an Studienteilnehmende hauptsächlich auf die Rückmeldung von primären und sekundären Befunden aus genomischen Analysen, deren Interpretation und Validierung sowie auf den Aufklärungsprozess beim Studieneinschluss. Entsprechend gibt es zur Rückmeldung von Befunden aus der Genomforschung differenzierte Debatten mit Stellungnahmen von mehreren Wissenschaftsorganisationen und Fachgesellschaften.^{8,9,10} Auch die EURAT Gruppe hat hierzu im letzten Eckpunktepapier zur guten wissenschaftlichen Praxis in der Genomsequenzierung eine Position entwickelt, die eine Rückmeldung validierter Befunde entsprechend den vorab erhobenen Rückmeldepräferenzen der Studienteilnehmenden vorsieht.¹¹

⁵ Mit dem Begriff „Next-Generation Sequencing“-Technologie (NGS), auch bekannt als High-Throughput Sequencing, werden eine Reihe verschiedener moderner Sequenzierungstechnologien beschrieben. Diese ermöglichen es, DNA und RNA schneller und günstiger zu sequenzieren, als dies mit der bisher verwendeten Sanger-Sequenzierung möglich war.

⁶ Wann immer in dieser Stellungnahme von „Studienteilnehmenden“ gesprochen wird, sind sowohl Patient_innen als auch Studienteilnehmende gemeint. Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme der Begriff „Studienteilnehmende“ häufiger verwendet. An Textstellen, bei denen aus inhaltlichen oder rechtlichen Gründen eine Unterscheidung zwischen den Termini notwendig wird, werden diese getrennt aufgeführt.

⁷ Middleton, Anna, et al. „Potential research participants support the return of raw sequence data.“ *Journal of medical genetics* 52.8 (2015): S. 571–574.

⁸ Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) – S1 Leitlinie NGS Diagnostik: Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing. (Stand: 15.9.2017).

⁹ National Videnskabetisk Komité (National Committee on Health Research Ethics) – Guidelines on Genomics Research (Juni 2018).

¹⁰ Biesecker, Leslie G. „ACMG secondary findings 2.0.“ *Genetics in Medicine* 19.5 (2017): S. 604.

¹¹ Zur Validierung: EURAT, Stellungnahme. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung, 2. Aufl. (2015): S. 23.

Die Frage nach der Herausgabe von genomischen Rohdaten an Studienteilnehmende (s. 2.3.2.) hat bis heute wenig Aufmerksamkeit erhalten, da derartige Anfragen eine relativ neue Entwicklung darstellen. Daher betreten wir mit dieser Empfehlung zum Umgang mit Anfragen zur Herausgabe von genomischen Rohdaten nicht nur aus rechtlicher und ethischer Sicht, sondern auch in allen logistischen Aspekten weitgehend Neuland.

Zunächst sind genomische Rohdaten klar abzugrenzen von Befunden und Zusatzbefunden. Diese beinhalten validierte, von Experten interpretierte, gesundheitsrelevante Informationen aus Sequenzieranalysen, die einen klar begrenzten und in seiner Bedeutung kommunizierbaren Informationsgehalt vermitteln. Im Gegensatz dazu erhalten Studienteilnehmende durch die Aushändigung genomischer Rohdaten eine frühere Stufe der Datenverarbeitung (s. 2.3.1). Deren Informationsgehalt ist unbestimmt, da Rohdaten zum einen, mit Blick auf die interpretierbaren Anteile des Genoms nicht ausgewertet, und zum anderen, auch Teile des Genoms in ihrer Bedeutung noch nicht verstanden sind.

Es stellt sich die Frage, wie bei dem unmittelbar erst einmal geringen eigenen Informationswert genomischer Rohdaten das zunehmende Interesse und die vermehrte Anfragenlage zu erklären sind. In Anbetracht der großen Fortschritte und sinkenden Kosten der Sequenzierverfahren wird die Genomsequenzierung zunehmend in die medizinische Diagnostik integriert. Dadurch kommen zwangsläufig immer mehr Menschen mit Themen der Genomik in Kontakt. Möglicherweise lässt sich so das gesteigerte Interesse erklären. Obwohl die meisten Studienteilnehmenden nicht in der Lage sein werden, die für den Erhalt bedeutungsvoller Informationen nötigen bioinformatischen Analysen eigenständig durchzuführen, ist es dennoch vorstellbar, dass sie sich an eine Institution oder einen kommerziell angebotenen Analyseservice ihrer Wahl für weiterführende Bearbeitungsschritte wenden.¹² Die zugrundeliegende Motivation könnte hierbei im Einholen einer Zweitmeinung, von weiterführenden Analysen, Re-Analysen oder aber in anschließenden Interpretationen ihrer genomischen Rohdaten zu suchen sein.

Auch ist es denkbar, dass einige Studienteilnehmende eine Liste ihrer genetischen Varianten bereitgestellt haben möchten, damit sie selbst den aktuellen Stand der Forschung zu bestimmten genetischen Varianten verfolgen können – aus Neugier oder um möglichst früh einen Nutzen

¹² Badalato, Lauren, Louiza Kalokairinou, and Pascal Borry. „Third party interpretation of raw genetic data: an ethical exploration.“ *European Journal of Human Genetics* 25.11 (2017): S. 1189.

aus dem Wissen für sich ziehen zu können. Zum jetzigen Zeitpunkt werden nur klinisch relevante Varianten nach deren Validierung innerhalb eines Befundes an diejenigen Studienteilnehmenden zurückgemeldet, die der jeweiligen Rückmeldung zugestimmt haben. Es könnten sich jedoch durch die dynamische Erkenntniszunahme in der Genomik (s. 2.1) die Einstufungen und Interpretationen von bestimmten Varianten noch ändern, bzw. neue klinisch signifikante Varianten hinzugefügt werden. Es ist daher nachvollziehbar, dass Personen diesen Zuwachs wissenschaftlicher Erkenntnis eigenverantwortlich mitverfolgen möchten. Berichtet wird auch, dass Studienteilnehmende aus altruistischen Gründen ihre Rohdaten in mehrere Forschungsprojekte einbringen und die Datenweitergabe selbst in die Hand nehmen wollen.

2.1 Aktuelle Anwendungsgebiete der NGS-Technologien in der klinischen Genomik

Der immense Wissenszuwachs in der medizinischen Grundlagenforschung, kombiniert mit den Fortschritten der Sequenziertechnologien, beschleunigt den Einzug von „Next-Generation Sequencing“-Technologien (NGS-Technologien) in die Diagnostik und damit in die Patientenversorgung (klinische Genomik).

In der **humangenetischen Diagnostik** beschränken sich NGS Untersuchungen derzeit vor allem auf den Einsatz verschiedener Multi-Gen-Panels, mit deren Hilfe mehrere bekannte krankheitsassoziierte Gene in einem einzigen Test parallel analysiert werden können.¹³ Der sogenannte Panel-Ansatz stellt eine Weiterentwicklung der bisherigen Stufendiagnostik mittels Sanger-Sequenzierung dar, mit der schon lange diagnostisch relevante, in ursächlichem Zusammenhang mit der Erkrankung stehende Gene untersucht werden. Inzwischen sind eine Vielzahl verschiedener krankheits- oder phänotypspezifischer Genpanels für die Diagnostik verschiedener Erkrankungen verfügbar, z. B. für die kongenitalen Muskeldystrophien (CMDs)¹⁴, Muskeldystrophien des Extremitätengürtels oder mitochondrial bedingte Erkrankungen¹⁵, Kardiomyopathien¹⁶

¹³ Rehm, Heidi L. „Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic.“ *Nature Reviews Genetics* 14.4 (2013): S. 295.

¹⁴ Valencia, C. Alexander, et al. „Assessment of target enrichment platforms using massively parallel sequencing for the mutation detection for congenital muscular dystrophy.“ *The Journal of Molecular Diagnostics* 14.3 (2012): S. 233-246.

¹⁵ Vasta V. et al. „Next generation sequence analysis for mitochondrial disorders“ *Genome Med.* 1 Nr. 10 (2009), S.100.

¹⁶ Teekakirikul, Polakit, et al. „Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era.“ *The Journal of Molecular Diagnostics* 15.2 (2013): S. 158-170.

und verschiedene Krebsdispositionen.^{17,18} Ebenfalls eingesetzt werden Genpanels zur Charakterisierung des humanen Leukozyten-Antigen-Locus, welcher für die Typisierung von HLA-Merkmalen eine bedeutsame Rolle in der Transplantations- und Transfusionsmedizin spielt.¹⁹

Je umfangreicher die genomischen Untersuchungen durch eine parallele Auswertung vieler Gene, desto größer sind auch die Anforderungen an die bioinformatische Expertise für die nachfolgende Analyse und Interpretation der vielen identifizierten Varianten. Daher stellt der Multi-Gen-Panel-Ansatz augenblicklich noch die Methode der Wahl für die Diagnostik seltener Erkrankungen im Rahmen der Regelversorgung dar. Umfangreichere Methoden, wie die WES und WGS werden bisher nur selten in der Routinediagnostik verwendet. In Deutschland wird bislang vor allem der Einsatz von NGS-Panels bis zu einem Umfang von < 25 Kilobasen als „Basisdiagnostik“ für den Fachbereich Humangenetik bei den meisten Indikationen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.²⁰

Genpanels können die diagnostische Odyssee mancher Patient_innen stark verkürzen, jedoch bleiben bei seltenen Erkrankungen mit sehr seltenen krankheitsverursachenden genetischen Varianten (rare mendelian disorders) noch immer viele Patient_innen ohne eine Diagnose. Aus diesem Grund stellen einige spezialisierte Zentren in begründeten Einzelfällen auch umfassendere Analysen, wie Exomsequenzierungen, zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft zur Verfügung.

Die Exomsequenzierung soll die Ursachenfindung bei seltenen Erkrankungen im Falle sehr heterogener Krankheitsbilder oder auch bei Patienten mit noch unbekanntem Syndromen begünstigen. Gerade auch in der Pädiatrie wird die Exomsequenzierung für die Untersuchung von Entwicklungsverzögerungen unbekannter Ursache verwendet, um die Diagnosefindung zu erleichtern.^{21,22,23}

¹⁷ Pritchard, Colin C., et al. „ColoSeq provides comprehensive lynch and polyposis syndrome mutational analysis using massively parallel sequencing.“ *The Journal of Molecular Diagnostics* 14.4 (2012): S. 357–366.

¹⁸ Mitra, Anirban P., et al. „Generation of a concise gene panel for outcome prediction in urinary bladder cancer.“ *Journal of Clinical Oncology* 27.24 (2009): S. 3929.

¹⁹ Schöfl, Gerhard, et al. „2.7 million samples genotyped for HLA by next generation sequencing: lessons learned.“ *BMC genomics* 18.1 (2017): S. 161.

²⁰ Nach der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Berlin, *Neu im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ab dem 1. Januar 2019* (24.02.2019), URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> (Stand 04.04.2019).

²¹ Clark, Michelle M., et al. „Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases.“ *NPJ genomic medicine* 3 (2018).

²² Botstein, David, and Neil Risch. „Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease.“ *Nature genetics* 33.3s (2003): S. 228.

²³ Ng, Sarah B., et al. „Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome.“ *Nature genetics* 42.9 (2010): S. 790.

Im gesetzlichen Versicherungsbereich sind umfassendere NGS-Untersuchungen, das heißt größere Panels (über 25 kb) und Exom-Analysen, im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Katalog zwar enthalten, jedoch sind diese genehmigungspflichtig und müssen beantragt werden.²⁴ Auch wird aktuell im Stellungnahmeverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) diskutiert, ob die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 aus dem mütterlichen Blut mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Risikoschwangerschaften im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen werden soll. Getestet wird unter anderem mittels Ganzgenomsequenzierung.

Die Pharmakogenomik ist ein weiterer Forschungszweig, in dem die Verwendung von Exomsequenzierung (WES) bereits größere Relevanz hat. Sie befasst sich mit dem Einfluss der Erbanlagen auf die Wirkung und Toxizität von Arzneimitteln. In diesem Forschungszweig wird auf der Basis relevanter genetischer Varianten eine Stratifizierung von Patient_innengruppen nach Therapieansprechen auf Medikamente angestrebt. Wenige pharmakogenetische Untersuchungen haben bislang Eingang in die Praxis gefunden.²⁵

Die umfangreichste Form der NGS-Analyse, die Sequenzierung des gesamten Genoms (WGS), wird allgemein noch als Forschungsinstrument angesehen und in **translationalen Forschungsprojekten** auf den möglichen zukünftigen Zusatznutzen für die Regelversorgung untersucht. Mit dem Begriff „translational“ wird ausgedrückt, dass aus der Forschung gewonnenes Wissen in neue diagnostische, therapeutische und/oder präventive klinische Anwendungen übersetzt werden soll.^{26,27,28} Innerhalb pädiatrischer translationaler klinischer Studien kristallisiert sich WGS innerhalb der Diagnostik bei seltenen oder unbekanntem Erkrankungen immer mehr als eine effektive Methode heraus.²⁹ Aufgrund dessen könnten WGS Anwendungen die nächsten Jahre weiter zunehmen und auch nach

²⁴ Nach der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Berlin, Neu im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ab dem 1. Januar 2019 (24.02.2019), URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> (Stand 04.04.2019).

²⁵ Shi, Hubing, et al. „Melanoma whole-exome sequencing identifies V600E B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance.“ *Nature communications* 3 (2012): S. 724.

²⁶ Alizadeh, Ash A., et al. „Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity.“ *Nature medicine* 21.8 (2015): 846.

²⁷ Joffe, Steven, and Franklin G. Miller. „Mapping the moral terrain of clinical research.“ *Hastings Center Report* 38.2 (2008): S. 30–42.

²⁸ Rosenberg, Roger N. „Translating biomedical research to the bedside: a national crisis and a call to action.“ *Jama* 289.10 (2003): S. 1305–1306.

²⁹ Saunders, Carol Jean, et al. „Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units.“ *Science translational medicine* 4.154 (2012): S. 154ra135–154ra135.

und nach für bestimmte Indikationen in der Regelversorgung Eingang finden.³⁰

Die **Onkologie** ist das Fachgebiet, in dem der Einsatz von NGS Technologien innerhalb der Patientenversorgung besonders weit fortgeschritten ist. So hat das Verständnis der molekularen Grundlagen die diagnostische Klassifikation und Therapie für einige Tumorentitäten revolutioniert.^{31,32,33} Nicht nur für die Diagnose und Prognoseeinschätzung, sondern auch für die Planung tumorspezifischer zielgerichteter Therapien sind Untersuchungen von Genveränderungen durch Genpanels bei immer mehr Tumorentitäten maßgebend und Teil des pathologischen Berichts.³⁴

Im Rahmen translationaler Forschungsprojekte werden in der Onkologie Tumore mittels NGS- Technologien umfassend molekular charakterisiert. Basierend auf den daraus identifizierten molekularen Eigenschaften der Tumore sollen neue therapeutische Ansatzpunkte gefunden werden.

In den Präzisionsonkologie-Programmen am Standort Heidelberg wird beispielsweise das Tumormaterial von Patient_innen sequenziert und dabei nach molekularen Angriffspunkten für zielgerichtete oder immuntherapeutische Behandlungsoptionen gesucht.^{35,36} Die durchgeführten Sequenzieranalysen umfassen Ganzgenom-, Exom- sowie Transkriptom-Analysen. Primär dienen diese Programme der Forschung und dem besseren Verständnis der Tumorbiologie. Doch bilden die gewonnenen molekularen Informationen die Grundlage für das weiterführende translationale Programm, in dem den betroffenen Patient_innen über eine Reihe klinischer Studien Zugang zu neuen, individualisierten Therapieoptionen ermöglicht werden soll.

³⁰ Bick, David, et al. „Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases.“ *Journal of medical genetics* (2019): jmedgenet-2019.

³¹ Louis, David N., et al. „The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary.“ *Acta neuropathologica* 131.6 (2016): S. 803–820.

³² Pajtler, Kristian W., et al. „Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups.“ *Cancer cell* 27.5 (2015): S. 728–743.

³³ Müller-Reible C., „Sequenzierung in Europa. Hochdurchsatzverfahren und Regelversorgung.“ *GID* 231 (2015).

³⁴ Kamel-Reid, Suzanne, et al. „Validation of KRAS testing for anti-EGFR therapeutic decisions for patients with metastatic colorectal carcinoma.“ *Archives of pathology & laboratory medicine* 136.1 (2012): S. 26–32.

³⁵ Perera-Bel, Júlia, et al. „From somatic variants towards precision oncology: Evidence-driven reporting of treatment options in molecular tumor boards.“ *Genome medicine* 10.1 (2018): S. 18.

³⁶ Horak, Peter, Stefan Fröhling, and Hanno Glimm. „Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls.“ *ESMO open* 1.5 (2016).

In spezialisierten Sequenzierprogrammen wie etwa den Zentren Personalisierter Medizin in Baden-Württemberg³⁷ oder im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) werden die Ergebnisse der umfassenden molekularen Charakterisierung des Tumors in einem interdisziplinären Gremium (molekulares Tumorboard) bestehend aus Onkologen, Bioinformatikern, Biologen, Pathologen und Humangenetikern für jede(n) einzelne(n) Patienten/Patientin diskutiert und nach ihrer klinischen Relevanz eingestuft. Gemeinsam mit den jeweiligen behandelnden Ärzten werden die Therapierelevanz der gefundenen Varianten und mögliche Therapieoptionen jenseits der zugelassenen Therapielinien sowie der Einschluss in klinische Studien erörtert.³⁸

2.2 Hintergrund und Themenspektrum der Stellungnahme

Die Positionen zur patientenseitigen Anfrage nach Rohdaten, die im Praxisfeld selbst sowie in der noch sehr übersichtlichen Literatur vertreten werden, sind kontrovers. Während einige Autoren die Herausgabe von Rohdaten an Studienteilnehmende kritisch sehen,³⁹ da diese selbst nichts damit anfangen könnten, sondern für Analysen und Interpretationen Spezialisten bräuchten, unterstützen andere Autoren die Herausgabe nachdrücklich und uneingeschränkt.⁴⁰ Der Zugang zu den eigenen Rohdaten, die aus der Spende für Forschungsprojekte oder Biobanken stammen, erhöhe die Reziprozität und gebe den Personen Möglichkeiten, über die Art der Verwendung der eigenen genomischen Daten selbst bestimmen zu können.⁴¹ Wieder andere Autoren knüpfen die Herausgabe der Rohdaten an Bedingungen, wie Hilfs- und Informationsangebote und Zugang zu vor- und nachgeschalteter genetischer Beratung.⁴² Die Autoren, die eine Herausgabe unter den genannten Bedingungen befürworten, stützen ihre Position auf eine durchgeführte Studie von Middleton et al., in welcher die Rückmeldepräferenzen verschiedener Bevölkerungsgruppen (Mitglieder der Öffentlichkeit, ohne besondere genetische Expertise, nicht-genetische Gesundheitsfachkräfte und Humangenetiker_innen) abgefragt worden waren – mit Blick auf verschiedene Kategorien von

³⁷ <https://www.aerzteblatt.de>: „Baden-Württemberg bekommt vier Zentren für personalisierte Medizin.“ *Dtsch Arztebl news* (22. Juli 2019).

³⁸ Merry, David, et al. „Trust and responsibility in molecular tumour boards.“ *Bioethics* 32.7 (2018): S. 464–472.

³⁹ Bredenoord, Annelien L., et al. „Disclosure of individual genetic data to research participants: the debate reconsidered.“ *Trends in Genetics* 27.2 (2011): S. 41–47.; Kaye et al., *Medical Law Review* 22 .1 (2014): S. 64, 73.

⁴⁰ Lunshof, Raw Personal Data: Providing Access. *Science* 343 (6169), (2014): S. 373–374.

⁴¹ Ebd.

⁴² Wright, Caroline F., et al. „Returning genome sequences to research participants: Policy and practice.“ *Wellcome open research* 2 (2017).

Zusatzinformationen aus Genomuntersuchungen. Es zeigte sich in dieser Studie, dass von allen analysierten Gruppen die genetischen Berater_innen die am vorsichtigsten in Bezug auf zurückzumeldendes genomisches Risikowissen waren. In dieser Studie wurde auch abgefragt, wie viele „Laien“ sich vorstellen könnten, als Studienteilnehmende grundsätzlich Interesse an ihren genomischen Rohdaten zu haben und wodurch das Interesse motiviert sein könnte. Eine Mehrheit der Befragten (61%) gab an, dass sie als Studienteilnehmende einen uneingeschränkten Zugang zu allen persönlichen genomischen Daten wünschen würden. Auch eine eigenständige Analyse erschien der Mehrheit der Befragten tatsächlich vorstellbar.⁴³ Konkrete Zahlen über die Häufigkeit tatsächlich herausgegebener Rohdaten an Studienteilnehmende wurden aber unseres Wissens noch nicht veröffentlicht.

Die unterschiedlichen Standpunkte in der Debatte über den Umgang mit Rohdaten-Anfragen weisen darauf hin, dass einerseits ein Bedarf nach einer gut überlegten und normativ begründeten Positionierung zu Anfragen dieser Art besteht, andererseits aber auch darauf, dass es einen zunehmenden Bedarf für konkrete Handreichungen gibt, die bei der institutionellen Reaktion und Umsetzung zu Rate gezogen werden können. Diesen Anforderungen möchte die vorliegende Stellungnahme der EURAT Gruppe, die auf Vorarbeiten aus einem BMBF geförderten Forschungsprojekt basiert⁴⁴, gerecht werden. Im Folgenden wird daher der inhaltliche Aufbau der Stellungnahme mit ihren Empfehlungen und Zielen eingeführt. Anschließend werden die für das Thema relevanten Begriffe geklärt.

Zunächst wird im Kapitel 3 der Frage nachgegangen, ob Studienteilnehmende ein Recht auf die Herausgabe ihrer Rohdaten haben. Dabei wird deutlich, wie schwierig es in vielen Fällen ist, Forschungs- und Behandlungskontext voneinander abzugrenzen, um die Anwendbarkeit der jeweils einschlägigen Rechtsnormen zu definieren. Durch die intendierte enge Verzahnung von klinischer Anwendung und Forschung in der Translation von Wissen ist die Zuordnung geltenden Rechts in einigen Positionen nicht eindeutig geklärt. Die geltenden Rechtsnormen, die für die Herausgabe von Rohdaten von Belang sind, sind Gegenstand der rechtswissenschaftlichen Analyse von K. Cornelius, basierend auf den Vorarbeiten von H. Fleischer und C. Schickhardt (s. Kapitel 3).⁴⁵

⁴³ Middleton, Anna, et al. „Potential research participants support the return of raw sequence data.“ *Journal of medical genetics* 52.8 (2015): S. 571-574.

⁴⁴ Fleischer, Henrike, et al. „Das Recht von Patienten und Probanden auf Herausgabe ihrer genetischen Rohdaten.“ *Medizinrecht* 34.7 (2016): S. 481-491.

⁴⁵ Ebd.

An die rechtliche Analyse anknüpfend, greift Kapitel 4 ethische Aspekte auf, die bei der Herausgabe von Rohdaten berücksichtigt werden sollten. Es wird zunächst das moralische Recht der Studienteilnehmenden auf Zugang zu ihren genomischen Rohdaten begründet und danach untersucht, ob Interessenkonflikte und mögliche Risiken für die verschiedenen beteiligten Parteien (ärztliches Personal, Forscher_innen, Studienteilnehmende, Patient_innen) eine Einschränkung oder Abweichung des Anrechts auf Rohdaten normativ begründen können. Grund für einen Anspruch auf die eigenen Rohdaten ist, dass genomische Daten personenbezogene Daten sind, die potentiell wichtige Informationen über die Studienteilnehmenden beinhalten. Diese sollten die Möglichkeit haben, Zugang zu ihren persönlichen Daten zu erhalten und frei über sie zu verfügen. Ausgehend von der Position eines „sorgenden Liberalismus“ sind Unkenntnis der Studienteilnehmenden oder mögliche fehlerhafte Annahmen über genomische Informationen und ein daraus resultierender risikobehafteter Umgang mit den Daten kein Argument gegen deren Herausgabe, sondern begründen eine Verpflichtung, den Empfänger über Natur und Nutzen der Rohdaten aufzuklären. So werden Studienteilnehmende im Idealfall in die Lage versetzt, eine informierte Entscheidung darüber treffen zu können, ob und wozu sie ihre Rohdaten erhalten und verwenden möchten.

Diese ethische und rechtliche Positionsanalyse hat direkte Implikationen für die praktische Umsetzung an Kliniken und Forschungsinstitutionen, denn ein verantwortlicher Umgang mit den Anfragen nach Rohdatenherausgabe ist mit etlichen prozeduralen, logistischen und kommunikativen Anforderungen, bzw. Herausforderungen verbunden. Wenige Autoren haben sich bislang mit der Frage beschäftigt, was bei einer Handreichung für die Herausgabe von Rohdaten an einzelne Studienteilnehmende zu berücksichtigen wäre.^{46,47} Eine wichtige Anregung, die wir in Kapitel 5 diskutieren, ist die Frage, ob es zur Qualitätssicherung einen zusätzlichen Authentifizierungsschritt auf Seiten der Studienteilnehmenden bedarf, bei dem sichergestellt werden könnte, dass die „richtigen“ genomischen Daten tatsächlich an die „richtige“ Person ausgehändigt werden.⁴⁸

In Kapitel 5 werden schließlich Empfehlungen für den Herausgabeprozess von Rohdaten entwickelt, die auf der normgebenden rechts-ethischen Analyse basieren und daher darauf abzielen, Studienteilnehmende zu

⁴⁶ Wright, Caroline F., et al. „Returning genome sequences to research participants: Policy and practice.“ *Wellcome open research* 2 (2017).

⁴⁷ Thorogood, Adrian, et al. „APPLaUD: access for patients and participants to individual level uninterpreted genomic data.“ *Human genomics* 12.1 (2018): S. 7.

⁴⁸ Ebd. Wright, Caroline F., et al.

einem informierten Umgang mit ihren eigenen genomischen Rohdaten zu befähigen. Gleichzeitig soll das Herausgabeverfahren jedoch in einem angemessenen Rahmen geschehen, der vereinbar ist mit den primären Aufgaben von Ärzt_innen und Forscher_innen.

Da die Umsetzung der theoretischen Vorüberlegung und der Best-Practice-Empfehlung für das Herausgabeverfahren durch konkrete und praxistaugliche Dokumente häufig deutlich erleichtert wird und Informationsmaterialien nicht an jedem Standort notwendigerweise neu entwickelt werden müssen, wird diese Stellungnahme ergänzt durch einen Mustertext zur Aufklärung der Studienteilnehmenden und eine Formularvorlage, in welcher die Studienteilnehmenden den Erhalt der Daten und des Informationsangebots schriftlich „quittieren“ (s. 7.2). Abschließend wird die Stellungnahme in Kapitel 6 in einer übersichtlichen Kurzform der Empfehlungen für die Praxis zusammengefasst.

2.3 Begriffliche Klärungen

2.3.1 Genomische Rohdaten

Das Gendiagnostikgesetz definiert „Untersuchungsergebnisse“ als Ergebnisse einer genetischen Analyse inklusive deren Interpretation unter der Berücksichtigung individueller Gegebenheiten (§11 GenDG). Im Gegensatz zu einem tatsächlichen, validierten Untersuchungsergebnis (=Befund) sind rohe genomische Daten bezüglich ihrer spezifischen medizinischen und sozialen Bedeutung für den individuellen Teilnehmenden noch nicht näher differenziert, bestimmt oder interpretiert. Rohdaten sind damit klar zu unterscheiden, zum einen von „Ergebnissen“ oder „findings“ aus dem Forschungskontext, und insbesondere von der klinischen Endstufe der Datenverarbeitung, den qualitätsgesicherten, validierten Befunden. Ausgehend von dieser Begriffsdefinition wird deutlich, dass Rohdaten insofern keine Ergebnisse darstellen können, da sie ohne weiterführende Analysen keine Aussagen über die genetische Disposition ermöglichen. Infolgedessen werden die Studienteilnehmenden durch die Herausgabe ihrer Rohdaten nicht unmittelbar mit einem genetischen Befund/Ergebnis konfrontiert.

Die Identifizierung und Klassifizierung von Varianten aus NGS-Daten setzt eine komplexe Verarbeitung und mehrere aufeinanderfolgende Analyseschritte voraus. Welcher Datentyp einer Sequenzieranalyse noch „genomischen Rohdaten“ zugeordnet werden kann, klärt sich bei einem

Blick auf den weitestgehend automatisch ablaufenden bioinformatischen Prozess der Datenverarbeitung.

Grundsätzlich werden genomische Rohdaten in dieser Stellungnahme als ein Sammelbegriff für sehr frühe (primäre) und frühe (sekundäre) bioinformatische Datenverarbeitungsstufen einer Sequenzieranalyse verstanden (siehe Wissensbox).

Daher bezeichnet diese Stellungnahme alle Dateiformate ausgehend vom eigentlichen Sequenzierdurchlauf einer Probe bis zur Verarbeitungsstufe des sogenannten Variant-Calls, vor deren Interpretation und Annotierung als „roh“ (FASTQ-, BAM-, VCF-Dateien). Noch nicht-annotierte und -interpretierte Variant-Call Listen genetischer Varianten werden dementsprechend ebenfalls zu den „rohen“ Daten gezählt.

Obwohl Datensets des sogenannten differentiellen Genoms („differential genome“), welches die Gesamtheit aller Unterschiede zwischen dem Keimbahngenom und z. B. Tumorgenom eines Menschen oder die Gesamtheit aller Abweichungen zwischen dem Keimbahngenom eines Menschen und dem internationalen Referenzkeimbahngenom beschreibt, Ergebnisse späterer Bearbeitungsschritte enthalten, sind diese Daten noch nicht interpretiert.

WISSENSBOX: Generierung genomischer Rohdaten – primäre, sekundäre und tertiäre Datentypen

(1) Die primäre Datenform der Sequenzierung sind speicherintensive Bilddaten, die bereits im Steuerungscomputer in ein Textformat mit identifizierten DNA/RNA Basen (FASTQ Dateien) übersetzt werden: Die ursprünglichsten Rohdaten der Sequenziermaschinen sind Bilddaten, die von CCD-chips (*charge-coupled device* = ladungsgekoppeltes Bauteil), aufgenommen werden. Diese werden unmittelbar weiter prozessiert, da diese Bilddaten zu groß sind und es nicht sinnvoll wäre, diese dauerhaft zu speichern.

Anhand der Bilddaten wird in einem ersten Analyseschritt die Basenabfolge jedes sequenzierten Sequenzabschnitts ermittelt. Dieser Schritt wird als „Basecalling“ bezeichnet und findet noch im Computer statt, der an die Sequenziermaschine angeschlossen ist. Die ursprünglichen Bilddaten werden im Anschluss automatisch gelöscht. Bei diesem Vorgang

erstellte FASTQ-Dateien stellen die reine Sequenzabfolge der DNA/RNA dar. FASTQ-Dateien könnten aus technischer Perspektive grundsätzlich als Ergebnisdateien einer Sequenzierung betrachtet werden. Dieses technische Verständnis von „Ergebnis“ entspricht jedoch nicht der Art von „Ergebnis“, wie in der Stellungnahme dargelegt, als etwas für Menschen unmittelbar Bedeutungsvolles.

(2) Das nachfolgende Alignment (Abgleich) der Reads zum Referenzgenom (SAM und BAM Dateien) und die Identifizierung von Varianten (VCF Dateien) können als sekundäre Datenverarbeitungsform zusammengefasst werden: Das menschliche Genom besteht aus etwa 3 Milliarden Basenpaaren, die bei einer Ganzgenomanalyse sequenziert werden. Um ein ganzes menschliches Genom zu sequenzieren, werden in der Regel eine Reihe kurzer „Reads“ (~100 Basenpaare, abhängig von der Sequenzier-Plattform) generiert und diese am Referenzgenom „ausgerichtet“. Dabei wird jede Base des Genoms von mehreren Reads überspannt. Die Anzahl der Reads an einer Stelle des Genoms wird auch als „Abdeckung“ (coverage) bezeichnet. Beispielsweise bedeutet ein mit 30-facher Abdeckung sequenziertes gesamtes Genom, dass im Durchschnitt jede Base des Genoms durch 30 Sequenzierungslesevorgänge abgedeckt wird. Diese hohe Abdeckung ist wichtig, um letztlich eine hohe Qualität der resultierenden Genomsequenzierung zu erreichen. Es werden Millionen von kurzen 100-Basen Lesevorgängen erzeugt, die meist im FASTQ-Format gespeichert werden. Diese Dateiformate speichern zusätzlich zu den Buchstaben jeder Basenposition (auch Basecalling genannt) auch viele andere Informationen (Metainformationen), z. B. über die Qualität der Sequenzierung. Eine typische FASTQ-Datei enthält daher sowohl die reine Sequenzabfolge von DNA/RNA als auch Qualitätswerte und ihre Gesamtgröße liegt bei einer Ganzgenomanalyse ungefähr bei 200 Gigabytes.

Anschließend werden die erzeugten Daten gegen ein Referenzgenom abgeglichen. Das Ergebnis der Zuordnung von Basenabfolgen aus den FASTQ-Dateien zu dem Referenzgenom wird standardmäßig in einer Sequence Alignment/Map (SAM)-Datei gespeichert. Um dabei Speicherplatz zu sparen, können die SAM-Dateien in binary Alignment/Map (BAM)-Dateien (ungefähr 100–150 GB) konvertiert werden, die weniger Speicherplatz benötigen. Der Inhalt wird dabei in Binärcode umgewandelt und ist für den Menschen nicht mehr lesbar. BAM Dateien können jedoch bei Bedarf in das FASTQ Format rück-konvertiert werden und eignen sich daher für eine langfristige Speicherung.

Nachdem die Basen der prozessierten Sequenzen identifiziert, die daraus resultierenden Reads in den FASTQ-Dateien mit den dazugehörigen Qualitätsinformationen gespeichert und anschließend an dem Referenzgenom aligniert wurden, können die resultierenden SAM-Dateien zur Identifizierung der Varianten verwendet werden. Das Genom zweier Menschen unterscheidet sich zu etwa 0,1% bezüglich der Einzelbasen-Varianten (SNPs). Das entspricht etwa 3 Millionen identifizierbarer Varianten im durchschnittlichen menschlichen Genom, die pro Ganzgenomanalyse detektiert werden können. Die strukturellen Variationen mit einbezogen, unterscheiden sich die Genome zweier Menschen zu etwa 0,5–1%.

Es wird eine Liste erstellt im sogenannten Variant-Call-Dateiformat (VCF-Datei), die alle Varianten enthält, an denen sich die sequenzierte Probe von dem humanen „Referenzgenom“ unterscheidet.

(3) Schließlich können Annotation, Filterung, funktionelle Vorhersagen und die biomedizinische Interpretation von Varianten als tertiäre Analysen definiert werden.

Erst in diesem Stadium werden im eigentlichen Sinn „Ergebnisdaten“ produziert, die gegebenenfalls die Behandlung der jeweiligen Patienten beeinflussen oder Informationen zur Veranlagung von Krankheiten enthalten können: Der Begriff „Variant-Call-File“ suggeriert zunächst fälschlicherweise, dass die Variantenidentifikation bis dahin ausreicht, um z. B. Tumor-relevante Varianten identifizieren zu können. Jedoch sind nachfolgende Vorgänge wie Annotationen, Filterung und biologische Interpretation der zahlreichen Varianten und u. U. weitere Experimente für die Klassifizierung der Varianten unumgänglich. Um z. B. die Tumorspezifischen Varianten einer Person zu erhalten, werden von den identifizierten Varianten in einem Filterungsvorgang diejenigen abgezogen, die sich auch im gesunden Gewebe dieser Person finden lassen. Infolgedessen enthalten die Ergebnisse die Tumor-spezifischen Veränderungen. Jedoch ist nicht jede identifizierte Tumor-spezifische Veränderung zwingend auch relevant für die Therapieempfehlung (z. B. Passenger-Mutationen). Aus diesem Grund werden Varianten anschließend interpretiert, um diejenigen bedeutungsvollen Varianten zu identifizieren, welche eine wahrscheinlichere Auswirkung auf z. B. die Entartung der Zelle und/oder die Therapieempfehlung haben.⁴⁹

⁴⁹ Achtung: dieses Vorgehen entspricht – gerade bei Gen-Panels – nicht dem generellen Vorgehen, sondern wird z. B. bei WES oder WGS angewendet.

Tabelle 1: Überblick über die Größe und Eigenschaften von Dateien der ersten Sequenzierschritte aus Ganzgenomanalysen

| Datei Format | Beschreibung | Benötigte Speichergröße eines Genoms (ca. 30x Abdeckung) |
|-------------------------------------|---|--|
| FASTA/Q | <ul style="list-style-type: none"> · FASTA: ein textbasiertes Format aus mehreren DNA-Sequenzen jeweils mit beschreibendem Text. · FASTQ: ähnlich wie FASTA, speichert zusätzlich eine Qualitätsbewertung für jede einzelne sequenzierte Base. | 100–300 GB* |
| SAM (Sequence Alignment Map) | <ul style="list-style-type: none"> · Format zur Speicherung einer langen DNA Sequenz; · dient dem Abgleich gegen das Referenzgenom und der Qualitätsbewertung | ~500 GB |
| BAM (Binary Alignment Map) | <ul style="list-style-type: none"> · Binärformat der SAM Datei; · ein verlustfrei komprimiertes Format für SAM; · rücktransformierbar in das FASTQ Format | ~100 GB |
| VCF (Variant Call Format) | <ul style="list-style-type: none"> · Textdateiformat mit einer Liste von Sequenzvarianten, die sich vom Referenzgenom unterscheiden. · Varianten sind sortiert nach deren Position im Genom und normalerweise kommentiert mit deren Allelhäufigkeit.⁵⁰ | ~125 MB |

*GB, Gigabytes; WES, **W**hole **E**xome **S**equencing (gesamter proteinkodierende Bereich, ~50–60 Millionen Basen); WGS, **W**hole **G**enome **S**equencing (~3 Milliarden Basen).

2.3.2 Terminologie Patient_innen und Studienteilnehmende

Der einfacheren Lesbarkeit wegen, wird in dieser Stellungnahme, wann immer es möglich ist, der Begriff „Studienteilnehmende“ verwendet, der sowohl für Patient_innen als auch Teilnehmende an klinischen Studien stehen soll. Ausschließlich an Textstellen, bei denen aus inhaltlichen oder rechtlichen Gründen eine Unterscheidung zwischen den Gruppen der „Patient_innen“ und „Studienteilnehmenden“ wichtig erscheint, werden diese getrennt aufgeführt.

⁵⁰ Allele sind Zustandsformen von Genen (Gen), die durch Mutation ineinander übergeführt werden können. Die Allelhäufigkeit ist ein Begriff der Populationsgenetik, der die relative Häufigkeit eines Allels in einer Population bezeichnet.

2.3.3 Abgrenzung und Übergänge von Behandlungs- und Forschungskontext

Klassischerweise ist die ärztliche Heilbehandlung im Rahmen eines Arzt_innen-Patient_innen-Verhältnisses durch das Einhalten eines anerkannten und etablierten medizinischen Standards bei der Behandlung der Patient_innen gekennzeichnet, ohne dass dabei über die Behandlung hinaus ein Erkenntnisgewinn erwartet oder bezweckt wird (§§630a ff. BGB).⁵¹ Fremdnützige Forschung bezweckt hingegen gerade keinen individuellen Nutzen für einen konkreten Patienten, sondern Erkenntnisgewinn zum Zweck der Überschreitung und Verbesserung des gegenwärtigen medizinischen Standards.⁵² Auszugehen ist jedoch in der Praxis von einem Kontinuum, an dessen einem Ende Maßnahmen stehen, die als „reine Behandlung“ gelten können, und an dessen anderem Ende Tätigkeiten der „reinen“ Forschung angesiedelt sind.⁵³ Auf dem Kontinuum zwischen diesen beiden Polen liegen verschiedene Maßnahmen, die in unterschiedlichem Verhältnis und unterschiedlicher Gewichtung sowohl behandlungs- als auch forschungstypische Merkmale aufweisen. Gerade in der translationalen, patientennahen Forschung ist die enge Verzahnung von Behandlung und Erkenntnisgewinn intendiert. Vor dem Hintergrund der daraus resultierenden Abgrenzungsschwierigkeiten wird die Frage nach der Herausgabe von Rohdaten in dieser Stellungnahme getrennt für die beiden idealtypisch gefassten Pole der reinen Behandlung einerseits und der reinen Forschung andererseits analysiert werden.

2.3.4 Terminologie „genomisch“ und „genetisch“

Diese Stellungnahme verwendet den Begriff „genomische“ und nicht „genetische“ Rohdaten. In der Literatur wird sowohl von „genetischen“ als auch „genomischen“ Rohdaten gesprochen. Der Begriff „genomisch“ bezieht sich auf verschiedenste genomische Daten, die durch Hochdurchsatzsequenzierung des gesamten Genoms oder Teilen des Genoms, beispielsweise des Exoms, generiert werden können. Der Begriff kann breit verwendet werden und ebenso Keimbahn- als auch rein somatische Genomdaten beschreiben. Hingegen wird der Begriff „genetisch“ häufig synonym mit „vererbbar“ oder „hereditär“ verwendet und beschränkt

⁵¹ Vgl. hierzu statt vieler Lipp, in: Laufs/Katzenmeier/Lipp, *Arztrecht*, 7. Auflage 2015, XIII, Rdnr. 14.

⁵² Ehling/Vogeler, *MedR* 2008, 273; Bender, *MedR* 2005, 511; Lipp, in: Laufs/Katzenmeier/Lipp (Fn. 51) XIII, Rdnr. 41.

⁵³ Taupitz, Jochen, *Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung* (2002): S. 42; ders. „Schutzmechanismen zugunsten des Probanden und Patienten in der klinischen Forschung.“ *Forschung am Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. S. 13–32.

sich damit auf Keimbahnanalysen. Da Rohdaten sowohl somatische als auch Keimbahndaten betreffen können, wird in der Stellungnahme der allgemeinere Terminus „genomisch“ verwendet.

2.3.5 Terminologie „Herausgabe“

Der Begriff der „Herausgabe“ wird hier und im Folgenden verwendet, um diese Art der Interaktion von den ähnlichen Termini „Bereitstellung“ und „Weitergabe“ zu unterscheiden. Die Herausgabe bezeichnet das Zur-Verfügung-Stellen einer Kopie der Rohdaten, bei der das Original dieser Daten im Institut verbleibt. Bei einer Weitergabe hingegen wechselt das Original den Nutzer. Bereitstellung wiederum impliziert, dass die Institution die Daten nur „abholbereit“ zur Verfügung stellt, ohne den Übergabeprozess selbst zu definieren.

2.4 Reichweite der Stellungnahme

Diese Empfehlungen sind im Hinblick auf die Herausgabe von Rohdaten an selbstbestimmungsfähige bzw. mündige, volljährige Personen entwickelt worden.

Eine Übertragung der Empfehlungen auf selbstbestimmungsfähige und mündige Minderjährige (Jugendliche) dürfte prinzipiell möglich sein. Für andere Konstellationen und Situationen ist die Stellungnahme mit ihren Empfehlungen ausdrücklich nicht ausgelegt. Dies gilt insbesondere für die Herausgabe von Rohdaten

- (1) aller Formen vorgeburtlichen menschlichen Lebens an die Eltern oder an Dritte,
- (2) nicht-selbstbestimmungsfähiger bzw. unmündiger Minderjähriger (Kinder) an sie selbst, die Eltern oder Dritte,
- (3) nicht-selbstbestimmungsfähiger bzw. unmündiger Volljähriger an sie selbst oder Dritte
- (4) Verstorbener an die Verwandten oder andere Dritte.⁵⁴

⁵⁴ In einem solchen Falle greift die DSGVO nicht. Es ist eine noch zu klärende Rechtsfrage, inwieweit solche Rohdaten Bestandteil eines (so bezeichneten) „digitalen Erbes“ sein können. Im Arzt-Patienten-Verhältnis existiert eine klare juristische Reihenfolge des Anspruchs auf Einsicht in die Patientendaten bei der Ehepartner des Verstorbenen an erster Stelle steht, gefolgt von dessen Kindern. Es muss anschließend abgewogen werden zwischen dem Recht des/der Verstorbenen darauf, dass seine/ihre Daten unter Verschluss gehalten werden und dem erhofften Nutzen für die Gesundheit der Angehörigen.

Die ausdrückliche Begrenzung der Reichweite der Stellungnahme auf den Standardfall der Herausgabe an selbstbestimmungsfähige bzw. mündige Erwachsene erfolgt im Bewusstsein, dass die Herausgabe von Rohdaten in anderen Konstellationen noch besondere spezifische Aspekte und potenzielle Konsequenzen mit sich bringt.

3. RECHTLICHER RAHMEN

3.1 Informations- und Herausgaberechte der Patient_innen und Studienteilnehmenden auf genomische Rohdaten

Die rechtliche Analyse differenziert wegen der unterschiedlichen Regularien zwischen den Informations- und Herausgaberechten von Patient_innen und denen von Studienteilnehmenden. Dies ist erforderlich, da die klinisch relevanten Ergebnisse der Rohdaten aus der Forschung mit Behandlungsbezug auch in die Patientenakte oder das Krankenhausinformationssystem aufgenommen werden können, während Daten aus einem reinen Forschungskontext regelmäßig in externen Forschungsdatenbanken verbleiben.⁵⁵ Da es sich um genomische Rohdaten handelt, wird jedoch zunächst auf etwaige Einschränkungen des GenDG eingegangen, bevor auf die Einsichtnahmerechte von Patient_innen nach § 630g BGB und den allgemeinen datenschutzrechtlichen Auskunftsanspruch nach Art. 15 DSGVO und das Verhältnis derselben zueinander eingegangen wird.⁵⁶ In der Praxis liegt der Fokus im Zusammenhang mit der Einsicht bzw. Auskunft über Patientendaten regelmäßig auf der zivilrechtlichen Sphäre, die hier durch die seit 25.05.2018 wirksamen übergeordneten Regelungen der DSGVO ergänzt wird.

3.2 Mitteilung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen, § 11 GenDG

Vor dem Hintergrund eines vom Gesetzgeber angenommenen "genetischen Exeptionalismus" hat dieser mit dem § 11 Abs. 1 GenDG genau vorgeschrieben, wie die Mitteilung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen zu erfolgen hat. Das GenDG findet jedoch nur im Hinblick auf genetische Eigenschaften Anwendung, die ererbt oder während der

Befruchtung oder bis zur Geburt erworben wurden. Nicht erfasst werden dagegen genetische Untersuchungen von erst im Lebenslauf erworbenen genetischen Veränderungen.⁵⁷ Für somatische genetische Veränderungen gilt also – unabhängig von der Frage, ob genetische Untersuchungen vorliegen oder nicht – das allgemeine Arztrecht. Auch Erbinformationen, die nicht menschlichen Ursprungs sind (z. B. HIV), werden nicht vom GenDG erfasst. Hier handelt es sich um die Folgen von Infektionen und Übertragung von Retroviren, die eine Integration der viralen Erbinformation in die menschliche DNA des Infizierten einschließt. Die Interaktion des Virus mit der DNA führt nicht dazu, dass es sich um eine menschliche Erbinformation handelt. Demzufolge fallen Daten zu tumorspezifischen Mutationen auch nicht in den Anwendungsbereich des GenDG, soweit sich die Untersuchung auf rein somatisch genetische Veränderungen der Körperzellen beschränkt und nicht darüberhinausgehend auch Teile des Genoms der gesunden Körperzelle betrifft.⁵⁸

Nach § 11 Abs. 1 und Abs. 2 GenDG darf das Ergebnis der Untersuchung nur der betroffenen Person und nur durch den verantwortlichen Arzt mitgeteilt werden (d.h. die Person, die die genetische Untersuchung angeordnet hat). Dieser Ärztevorbekhalt soll im weittragenden Bereich der Genuntersuchung dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten sowie der Qualitätssicherung dienen.⁵⁹ Der/die Patient_in soll nur im Rahmen eines Arzt-Patient_innen-Verhältnisses mit einem genetischen Befund konfrontiert werden. Nach der eindeutigen Regelung in § 3 Abs. 1 Nr. 1 GenDG sind solche genetischen Untersuchungen jedoch immer zweckgebunden und erfordern eine Analyse der Daten. Genau eine solche ist bei Rohdaten noch nicht vorgenommen worden. Demzufolge sind die Regelungen des GenDG für die hier interessierende Fragestellung der Herausgabe genomischer Rohdaten nicht einschlägig.⁶⁰ Insbesondere ist auch keine erweiternde Auslegung erforderlich, da die Herausgabe der Rohdaten wegen der fehlenden Analysen nicht zu einer unmittelbaren Konfrontation mit einem genetischen Befund führen.⁶¹

⁵⁵ Fleischer, Henrike, „Rechtliche Aspekte der Systemmedizin: Der Umgang mit Gesundheitsdaten und -informationen in der Big Data-basierten Medizin unter besonderer Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes.“ Vol. 18. LIT Verlag Münster, 2018.

⁵⁶ Die daneben noch auf nationaler Ebene existierenden speziellen Auskunftsrechte für Patienten werden nachfolgend ausgeblendet. Etwa das Auskunftsrecht gegen die Verantwortlichen bei Krankenhäusern mit kirchlichen Trägern, §§ 4 Nr. 9, 17 KDG. Oder § 47 Abs. 3 LKHG BW, der das Auskunftsrecht von Angehörigen und Besuchern des Patienten (nicht aber vom Patienten selbst) bei Krankenhäusern regelt, die durch öffentliche Mittel gefördert werden.

⁵⁷ Fleischer, Henrike, et al., *MedR* (2016), 34: 481-491.

⁵⁸ Ebd.

⁵⁹ Ebd.

⁶⁰ Ebd.: S. 484 f.

⁶¹ Fleischer, Henrike, „Rechtliche Aspekte der Systemmedizin“, 2018: S. 248.

3.3 Einsichtnahmerecht von Patienten_innen nach § 630g BGB

Ein Einsichtnahmerecht im Behandlungskontext (also nicht für Studienteilnehmende, sondern nur für Patienten_innen) ergibt sich aus der Vorschrift des § 630g Abs.1 BGB als dem primären und speziellen Einsichtsrecht bezüglich der Patientenakte.⁶² Dieses Recht erschöpft sich nicht im Einsichtsrecht in die Patientenakte, sondern erstreckt sich auf sämtliche Patientendaten, die in den entsprechenden medizinischen Dokumentationssystemen (wie Krankenhausinformationssystem und PACS) gespeichert sind.⁶³ Zusätzlich sieht § 630g Abs.2 S.1 BGB das Recht des Patienten auf Erhalt einer Abschrift der Patientenakte vor. Nach S.2 dieser Vorschrift sind die hierdurch entstehenden Kosten vom Patienten zu tragen. Dabei sieht der Wortlaut des § 630g Abs.2 S.1 BGB ausdrücklich auch das Recht auf Erhalt von Abschriften in elektronischer Form vor.⁶⁴ Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass eine Einsichtnahme und Aushändigung der Abschrift durch den Patienten vor Ort zu erfolgen hat (vgl. den Verweis in § 630g Abs.1 S.3 BGB auf § 811 BGB), was einen Anspruch auf Zusendung ausschließt.⁶⁵

Das Einsichtnahmerecht kann nach § 630g Abs.1 S.1 BGB nur dann verweigert werden, wenn *erhebliche* therapeutische Gründe entgegenstehen, d.h. insbesondere, wenn zu befürchten ist, dass sich der/die Patient_in gegenüber sich selbst ernstlich gesundheitsgefährdend verhält (etwa bei Suizidgefahr)⁶⁶ oder Informationen über die Persönlichkeit Dritter in die Informationen eingeflossen sind (beispielhaft nennt die Gesetzesbegründung die Behandlung eines minderjährigen Kindes, die unter Einbeziehung der Eltern durchgeführt wird).⁶⁷ Da die genomischen Rohdaten jedoch noch nicht analysiert wurden, scheidet diese Restriktion (ebenso wie die unmittelbare Anwendbarkeit der Einschränkungen des GenDG) für die hier interessierende Fallkonstellation aus. Denn erst eine Analyse der Rohdaten kann zu einem Befund führen, der erhebliche therapeutische Bedenken aufkommen lassen kann. Ebenso wenig

⁶² Fleischer, Henrike, et al., *MedR* (2016), 34: 481-491.

⁶³ Ebd.: S. 485.

⁶⁴ Rehborn/Gescher, in: Erman, BGB Kommentar, 15. Aufl. 2017, § 630g BGB Rn. 16; im Einzelnen umstritten ist, ob das Recht auf elektronische Abschrift nur dann gilt, wenn die Originalakte bereits elektronisch vorliegt oder aus § 630g Abs. 2 S. 1 BGB auch ein Recht auf Digitalisierung von Akteilen folgt, so wegen des Wortlauts richtigerweise Lafontaine, in: jurisPK-BGB, 8. Aufl. 2017, § 630g BGB Rn. 115 ff.; 119 m.w.N.; aA: Walter/Strobl, *MedR* (2018), 472-476; Wagner, in: MüKo, Kommentar zum BGB, 7. Auflage 2016, § 630g BGB Rn. 20, der insoweit wenig überzeugend dem Behandelnden das Wahlrecht zwischen physischer und elektronischer Abschrift zuweisen will.

⁶⁵ Vgl. Bayer, Ärztliche Dokumentationspflicht und Einsichtsrecht in Patientenakten, S. 192 f; einen Anspruch auf Zusendung der Abschriften ebenfalls ablehnend: OLG Frankfurt v. 09.05.2011 - 8 W 20/11, *GesR* 2011, 672 f.

⁶⁶ Kensy, *MedR* 2013, 31 (12): 767-772.

⁶⁷ BT-Drs. 17/10488, S. 27; Kensy, *MedR* 2013, 31 (12): 767-772.

führen die in Genomdaten notwendigerweise enthaltenen Informationen über Blutsverwandte zu einer Anwendbarkeit der Einschränkung nach § 630g Abs.1 S.1 BGB. Zwar ist das GenDG bezüglich der Rohdaten nicht anwendbar, da noch keine genetische Untersuchung bzw. Analyse durchgeführt wurde, § 2 GenDG. Allerdings lässt der Gesetzgeber erkennen, dass er trotz des notwendigerweise vorhandenen Drittbezuges bei genetischen Daten alleine auf die betroffene Person abstellt (vgl. § 8 GenDG), also die Blutsverwandten nicht mit einbezieht. Insoweit wäre es auch widersprüchlich, beispielsweise die Einwilligung alleine von der betroffenen Person zu verlangen, dann aber die Einsichtnahme wegen eines Drittbezuges zu verweigern, insbesondere da aus den noch nicht analysierten Rohdaten keine Schlussfolgerungen im konkreten Fall gezogen werden können.

3.4 Regelungen des Art. 15 DSGVO

Ein generelles Recht auf Auskunft (also unabhängig vom Vorhandensein eines Behandlungskontextes) wird durch Art.15 Abs.1 2. Hs.1. Var. DSGVO gewährt. Bei diesem Auskunftsrecht geht es darum, dass dem Betroffenen entsprechend Art.12 Abs.1 S. 1 DSGVO präzise und verständlich ein Überblick über die beim Verantwortlichen vorhandenen Daten ermöglicht wird.⁶⁸ Ein Recht auf Einsicht in die Originale wird durch Art. 15 Abs. 1 DSGVO nicht gewährt.⁶⁹

Schließlich sieht Art. 15 Abs.3 S. 1 DSGVO die Zurverfügungstellung einer kostenfreien Kopie der beim Verantwortlichen gespeicherten Daten vor.⁷⁰ Dabei sollen die Daten grundsätzlich mittels Fernzugangs im Sinne eines Online-Abrufs zum Ausdruck zur Verfügung gestellt werden.⁷¹ Diese Tatsache bringt der Ordnungsgeber in Erwägungsgrund 63 S. 4 DSGVO zum Ausdruck.⁷² Ansonsten setzt Art. 15 Abs. 1 DSGVO einen Antrag des Betroffenen voraus und kann deshalb auch als „passive Transparenzpflicht“

⁶⁸ Bäcker, in: Kühling/Buchner, DSGVO/BDSG Kommentar, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 32.

⁶⁹ Stollhoff, in: Auernhammer, DSGVO/BDSG Kommentar, 6. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 29; Franck, in: Gola, DSGVO Kommentar, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 30; a.A. Schaffland/Holthaus, in: Schaffland/Wiltfang, DSGVO/BDSG, Lfg. 11/2018, Art. 15 DSGVO Rn. 59, der aber wohl verkennt, dass Art. 15 Abs. 3 DSGVO keine dem § 34 Abs. 9 S. 1 BDSG a.F. vergleichbare Regelung enthält.

⁷⁰ Teilweise wird der Anspruch aus Art. 15 Abs. 3 S. 1 DSGVO als besondere Form der Auskunft verstanden, so Schmidt-Wudy, in: BeckOK Datenschutzrecht, 25. Edition 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 87.3 oder als Regelung über die Form der nach Abs. 1 geschuldeten Auskunft, so Paal, in: Paal/Pauly, DSGVO/BDSG, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 33; Kamlah, in: Plath, DSGVO/BDSG, 3. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 16; zuletzt wird Abs. 3 auch als Ergänzung des Abs. 1 gesehen, wobei Abs. 1 auch Erläuterungen zu den Daten enthalten könne, so Bäcker, in: Kühling/Buchner DS-GVO Art. 15 DSGVO Rn. 39f.

⁷¹ Fleischer, Henrike, „Rechtliche Aspekte der Systemmedizin“, 2018: S. 237.

⁷² Vgl. Ehmman, in: Ehmman/Selmayr DSGVO Kommentar, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 15; Schantz, in: Schantz/Wolff, *Das neue Datenschutzrecht*, Kap. F Rn. 1193.

bezeichnet werden.⁷³ Dabei geht es nicht darum, dass die Verantwortlichen lediglich passiv die Herstellung der Kopie durch die Betroffenen am Ort der Daten dulden. Denn Art. 12 Abs. 1 S. 2 DSGVO, der auf „alle Mitteilungen gemäß [...] Art. 15 bis 22“ anwendbar ist, geht von einer „Übermittlung“ aus.⁷⁴

Die unentgeltliche Zurverfügungstellung der ersten Kopie nach Art. 15 Abs. 3 S. 1 DSGVO sollte, solange kein sicherer Fernzugang implementiert ist oder von Betroffenen nicht akzeptiert wird, aufgrund der großen Datenmengen auf einem tauglichen und sicheren Speichermedium (USB-Stick oder Festplatte) erfolgen.⁷⁵

In Art. 89 Abs. 2 DSGVO ist die Möglichkeit von Öffnungsklauseln für nationales Recht vorgesehen, die Ausnahmen von Betroffenenrechten (wie dem Auskunftsrecht) im Kontext wissenschaftlicher Forschung erlauben, soweit diese Rechte die spezifischen Zwecke ernsthaft beeinträchtigen oder unmöglich machen und die Ausnahmen für die Erreichung der Zwecke notwendig sind. Von dieser Öffnungsklausel hat der Bundesgesetzgeber in § 27 Abs. 2 BDSG (neu) Gebrauch gemacht.⁷⁶ Bezüglich der etwaigen Möglichkeit der Einschränkung des Auskunfts- bzw. Herausgabeanspruchs ist damit weitgehend von einem gleichbleibenden Regelungsgehalt gegenüber der bisherigen Rechtslage (bis zum Wirksamwerden der DSGVO) auszugehen.⁷⁷ Die Herausgabe einer Kopie der Rohdaten kann nur verweigert werden, wenn die Durchsetzung das betroffene Forschungsvorhaben unmöglich macht oder zu einer ernsthaften Beeinträchtigung desselben führt.

Außerdem sieht Art. 20 DSGVO ein Recht auf Datenübertragbarkeit vor. Demnach können Betroffene die personenbezogenen Daten, die sie einem Verantwortlichen im Wege einer Einwilligung oder auf Grundlage eines Vertrags (Art. 6 Abs. 1 lit. b DSGVO) bereitgestellt haben, in einem strukturierten, gängigen und maschinenlesbaren Format erhalten und diese Daten einem anderen Verantwortlichen übermitteln (Art. 20 Abs. 1 DSGVO)

⁷³ So Veil, in: Gierschmann/Schlender/Stentzel/Veil, DSGVO, 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 6 Art. 15 Rn. 19; die Betroffenenrechte aus Art. 13 und 14 DSGVO setzen im Gegensatz zu Art. 15 DSGVO keinen Antrag voraus und könnten daher als „aktive Transparenzpflichten“ bezeichnet werden, vgl. auch Dix, in: Simitis, BDSG, 8. Aufl. 2014, § 33 BDSG a.F. Rn. 3.

⁷⁴ Walter/Strobl, *MedR* (2018), 36 (7): 472-477. Quaas, in: BeckOK Datenschutzrecht, 25. Edition 2017, Art. 12 DSGVO Rn. 28; Franck, in: Gola, DSGVO Kommentar, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 28.

⁷⁵ Vgl. Franck, in: Gola, DSGVO Kommentar, 2. Aufl. 2018, Art. 15 DSGVO Rn. 28; Quaas, in: BeckOK Datenschutzrecht, 25. Edition 2017, Art. 12 DSGVO Rn. 28.

⁷⁶ Fleischer, „Rechtliche Aspekte der Systemmedizin“, 2018, S. 247 f. zur insoweit europarechtlich erforderlichen restriktiven Auslegung des § 27 Abs. 2 BDSG.

⁷⁷ Vgl. Fleischer et al., *MedR* (2016), 34: 481-491.

oder von dem Verantwortlichen direkt übermitteln lassen (Art. 20 Abs. 2 DSGVO). Die Patient_innen bzw. Studienteilnehmenden haben zwar das Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Rohdaten bereitgestellt, nicht aber die Rohdaten selbst. Diese wurden erst durch die Sequenzierung erstellt. Damit handelt es sich auch nach der weitesten Auffassung (der Art. 29 Datenschutzgruppe)⁷⁸ bei den Rohdaten nicht mehr um Daten, die durch die Betroffenen bereitgestellt wurden, sondern um abgeleitete – von den Verantwortlichen erzeugte – Daten.⁷⁹ Insofern ist das Recht auf Datenübertragbarkeit nicht einschlägig für die hier interessierende Fallkonstellation.

3.5 Verhältnis der zivil- und datenschutzrechtlichen Regelungen

Außerhalb des Patient_innenverhältnisses gilt für die Studienteilnehmenden allein der datenschutzrechtliche Auskunfts- und Einsichtnahmeanspruch (einschließlich der unentgeltlichen Überlassung einer Kopie) nach Art. 15 DSGVO. Im Rahmen eines Patient_innenverhältnisses ist das Verhältnis des zivilrechtlichen Anspruchs nach § 630g BGB zu dem des datenschutzrechtlichen Betroffenenrechts nach Art. 15 DSGVO zu klären.

Grundsätzlich ist das Unionsrecht gegenüber kollidierendem nationalem Recht vorrangig anwendbar.⁸⁰ Dennoch kann die nationale Norm mit ihren Regelungen und Zwecksetzungen ergänzend neben die DSGVO treten. Dann gelten nationales Recht und Unionsrecht nebeneinander. Im Falle einer drohenden Kollision ist zudem die Möglichkeit einer unionskonformen Auslegung des nationalen Rechts zu untersuchen.⁸¹ Im Übrigen können Abweichungen nach einer Öffnungsklausel des Art. 23 DSGVO erlaubt sein.

⁷⁸ Artikel 29-Datenschutzgruppe, Leitlinien zum Recht auf Datenübertragbarkeit, WP 242 rev.01 (Stand: 5. April 2017), S. 11, abrufbar unter https://www.bfdi.bund.de/SharedDocs/Publikationen/DokumenteArt29Gruppe_EDSA/Guidelines/WP242_DataPortabilityDE.html; wenn dort von „Rohdaten“ die Rede ist, handelt es sich um Daten, die direkt von Messgeräten (z. B. Trackern) verarbeitet werden, die aus der Beobachtung des Nutzers resultieren. Dies sollte in seiner Bedeutung nicht mit dem Begriff der hier verwendeten „Rohdaten“ verwechselt werden.

⁷⁹ Die gilt erst recht für die engere Auffassung, vgl. Strubel, ZD 2017, 355, 360; Jülicher, *Medizininformationsrecht*, S. 127 f., plädiert für eine Anwendbarkeit von Art. 20 im Rahmen von Behandlungsverträgen, geht aber auf das einschränkende Erfordernis der Herausgabe von Daten nicht näher ein; nach Fleischer, *Rechtliche Aspekte der Systemmedizin*, 2018, S. 238 sollen „nur diejenigen Daten, die zu Behandlungszwecken erzeugt wurden und mit Einwilligung des Betroffenen zu Forschungszwecken verwendet werden (wie z. B. die Sequenzdaten des Betroffenen, die im Behandlungskontext nicht weiter ausgewertet werden, und derzeit noch nicht in der Patientenakte, oder im Krankenhausinformationssystem gespeichert werden) erfasst sein, wobei nicht ersichtlich ist, inwieweit solche „erzeugten“ Daten noch von den Betroffenen selbst „bereitgestellt“ worden sein sollen.“

⁸⁰ Ständige Rspr. des EuGH und BVerfG mit unterschiedlicher Begründung statt vieler EuGH v. 15.7.1964 – Rs 6/64 (Costa/E.N.E.L.), BeckRS 1964, 105086; EuGH v. 09.03.1978 – Rs 106/77 (Simmenthal), NJW 1978, 1741; BVerfG v. 12.10.1993 – 2 BvR 2134, 2159/92, BVerfGE 89, 155 (190) (Maastricht).

⁸¹ Breyer, ZD 2018, 302 (302 f.) für das Konkurrenzverhältnis TMG und DSGVO.

Wie die obigen Ausführungen gezeigt haben, bestehen nur teilweise Abweichungen zwischen der (nationalen) zivil- und der (europäischen) datenschutzrechtlichen Regelung. So kollidiert die Ablehnung einer Übersendungspflicht bei § 630g Abs.2 S.1 BGB mit Art.15 Abs.3 DSGVO. Jedoch kommt zum Erhalt der nationalen Regelung eine unionsrechtskonforme Auslegung im Lichte des ähnlich geregelten Art.15 Abs.3 S.1 DSGVO in Betracht, da der Wortlaut des § 630g Abs.2 S.1 BGB auch eine Auslegung hin zu einer Übersendung zulässt.⁸² Hinsichtlich der Regelung des § 630g Abs.2 S.2 BGB zur Kostenpflicht ist indes eine unionsrechtskonforme Auslegung der Vorschrift nicht möglich.⁸³ Dem stehen sowohl der eindeutige Wortlaut der Norm und auch der Wille des Gesetzgebers entgegen.⁸⁴ Eine Auslegung contra legem (entgegen dem eindeutigen Willen des Gesetzgebers) scheidet aus.⁸⁵ Auch der Rückgriff auf eine Öffnungsklausel nach Art.23 DSGVO ist wohl eher abzulehnen.⁸⁶

Ob diesbezüglich dann der Anwendungsvorrang des Art.15 DSGVO greift, kann angesichts der derzeit absehbaren Entwicklungen offenbleiben. Denn künftig wird es einen (nationalen) Anspruch der Patient_innen auf Zurverfügungstellung der vom Behandelnden erhobenen Daten in einem elektronischen Patient_innenfach bzw. in der elektronischen Patient_innenakte nach § 291a Abs.5 S.9 SGB V geben. Da die elektronische Patient_innenakte ab 2021 ebenfalls den Patient_innen eigene Zugriffsrechte gewähren soll, sieht der Regierungsentwurf zum Terminservice- und Versorgungsgesetz die künftige Zusammenführung von elektronischem Patient_innenfach und elektronischer Patient_innenakte (§ 291a Abs.3 S.1 Nr.4 SGBV) vor.⁸⁷ Die künftige elektronische Patient_innenakte soll als Serverakte aus kopierten Originaldokumenten bestehen und die arztgeführte (Dokumentations-) Akte zur Basis haben.⁸⁸ Dabei wird der (sozialrechtliche) Anspruch der Patient_innen auf Erhalt dieser Daten, der nach § 291a Abs.3 S.1 Nr.5 in Verbindung mit Abs.5 S.9 und Abs.4 S.2 SGBV einer sozialrechtlichen Pflicht folgt,

⁸² Vgl. die Erwägungen bei Bayer, Ärztliche Dokumentationspflicht und Einsichtsrecht in Patientenakten, S. 192 f.

⁸³ So jedoch Rybak, Vortrag gevko Symposium in Berlin, 14.09.2016, S. 4 f., https://www.gevko.de/de/symposium/2016/2_Tag_Komplett.pdf, abgerufen am: 08.11.2018.

⁸⁴ BT-Drs. 17/10488, S. 27; Walter/Strobl, *MedR* 2018, 477.

⁸⁵ vgl. Wißmann, in: Erfurter Kommentar zum Arbeitsrecht, 19. Aufl. 2019, Vorb. zum AEUV Rn. 37; BVerfG v. 10.12.2014 – 2 BvR 1549/07, NZA 2015, 375 (378).

⁸⁶ Vgl. eingehend Walter/Strobl, *MedR* 2018, 472, (476).

⁸⁷ Kabinettsentwurf der Bundesregierung, S. 164; BT-Drs. 19/3528, S. 5; so auch Scholz, in: BeckOK Sozialrecht, 50. Edition 2018, § 291a SGB V Rn. 3c.

⁸⁸ Vgl. „Telematik-Kuddelmuddel“, E-Health-COM, 13. Juni 2018, <https://e-health-com.de/details-news/telematik-kuddelmuddel/f87bfbf1f9b203cd8526a7776529a8b5/>, abgerufen am: 06.11.2018; „Patientenakte: Mobiler Zugriff soll zügig gesetzlich geregelt werden“, *aerzteblatt.de*, 21. Juni 2018, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/95976/Patientenakte-Mobiler-Zugriff-soll-zuegig-gesetzlich-geregelt-werden>, abgerufen am: 06.11.2018.

im Gegensatz zu § 630g Abs.2 S.2 BGB keiner Kostenpflicht für die Patient_innen unterliegen.⁸⁹ Es ist davon auszugehen, dass sich durch diese (sozialrechtliche) Neuerung die Frage nach einem datenschutzrechtlichen (Fern-)zugangsrecht, wie ihn Erwägungsgrund 63 DSGVO bereits vorsieht, entschärfen wird.

3.6 Zusammenfassung

Studienteilnehmende und Patient_innen haben einen Herausgabeanspruch auf ihre genomischen Rohdaten. Dieser Anspruch ist nur dann ausgeschlossen, wenn die Auskunft beziehungsweise Herausgabe zu einer ernsthaften Beeinträchtigung des Forschungsprojektes führt, der letztlich die Durchführung des gesamten Vorhabens in Gefahr bringt.

Der Art.15 Abs.3 DSGVO gewährt einen unentgeltlichen(!) Anspruch auf Übermittlung (vgl. Art.12 Abs.1 DSGVO) einer Kopie der jeweils gespeicherten Daten durch die verantwortliche Stelle. Ob im Behandlungskontext der datenschutzrechtliche Auskunftsanspruch nach Art.15 DSGVO den zivilrechtlichen Anspruch nach § 630g BGB diesbezüglich überlagert, muss hier nicht abschließend entschieden werden, da die bisher bereits absehbaren Regelungen zur Gewährung eines sozialrechtlichen Einsichtnahme- und Zugriffsanspruchs in die Daten der elektronischen Patient_innenakte für die Patient_innen ebenfalls kostenfrei sein werden.

Solange kein direktes Fernzugriffsrecht möglich ist, kann jedoch eine Kostenbeteiligung der Studienteilnehmenden und Patient_innen im Falle des erforderlichen Erwerbs physischer Speichermedien, wie Festplatten oder USB-Sticks auch mit Blick auf Art.12 Abs.5 S.1, 15 Abs.3 S.1 DSGVO erfolgen, falls diese die Speichermedien weiter nutzen möchten.

⁸⁹ Bayer, Thomas, Ärztliche Dokumentationspflicht und Einsichtsrecht in Patientenakten: Eine Untersuchung zu den §§ 630f und 630g BGB mit Bezügen zum nationalen sowie europäischen Datenschutzrecht. Springer-Verlag, 2018, S. 200.

4. ETHISCHE ASPEKTE

4.1 Ethische Vorüberlegungen

Die Frage der Herausgabe genomischer Rohdaten an Studienteilnehmende und Patient_innen erfordert eine sorgfältige ethische Analyse, welche der generellen hohen Sensibilität und Komplexität genomischer Daten, der Bedeutung der Frage der Herausgabe für die verschiedenen betroffenen Personen und Parteien sowie den praktischen Herausforderungen gerecht werden muss.⁹⁰

Genomische Daten sind sensible personenbezogene Daten, die potentiell bedeutsame Informationen über den Betroffenen (und seine biologischen Angehörigen) enthalten. Der Umgang mit genomischen Daten verweist daher auf das Recht auf Privatsphäre bzw. auf die informationelle Selbstbestimmung der betroffenen Person. Die Thematik der Herausgabe von genomischen Rohdaten an Studienteilnehmende⁹¹ betrifft jedoch auch andere Personen und Parteien: die Forschenden und Ärzt_innen, die für die Erzeugung der Rohdaten verantwortlich waren und an die sich eine Forderung nach Herausgabe richtet, die betroffenen Institutionen oder auch die Verwandten der Studienteilnehmenden. Eine angemessene ethische Analyse und Bewertung der Thematik der Herausgabe von Rohdaten an Studienteilnehmende muss auch diese Personen und Parteien, deren Interessen und Rechte von der Herausgabe von Rohdaten eventuell betroffen sind, berücksichtigen.

Die ethisch-normative Grundlage für die Analyse und Bewertung sowie für die Ausarbeitung der Empfehlung zur Herausgabe genomischer Rohdaten besteht in einer Position, die sich als sorgender Liberalismus bezeichnen lässt. Dieser Standpunkt knüpft an die klassische liberale Tradition der politischen Philosophie und Rechtsphilosophie an (John Locke, Immanuel Kant, Wilhelm von Humboldt, John Stuart Mill), indem er der Achtung der Freiheiten des Einzelnen eine Vorrangstellung einräumt. Gleicher Respekt für die Einzelnen bedeutet hierbei vor allem, jeder Person ein

System an Freiheiten einzuräumen, das erlaubt, ihr Leben gemäß ihren eigenen Vorstellungen vom guten und glücklichen Leben autonom und individuell selbst zu gestalten, unter Beachtung der gleichen Freiheiten aller anderen. In Ergänzung zur klassischen Position des Liberalismus erkennt der sorgende Liberalismus ausdrücklich an, dass der Respekt vor Personen mehr verlangt als nur ein Verzicht auf Eingriffe in die (formal garantierten) Freiheitsrechte von Personen; der sorgende Liberalismus verlangt, dass Personen bei der Nutzung der ihnen formal zustehenden Rechte aktiv unterstützt werden, damit sie auch praktisch, z.B. bezüglich notwendiger Mittel und Fähigkeiten, in der Lage sind, einen ihren Vorstellungen vom guten Leben entsprechenden aktiven Gebrauch ihrer Freiheiten zu machen.⁹² Der Mensch ist kein rein rationales und autarkes Wesen. Er hängt in der Interpretation seiner eigenen Person, seiner Bedürfnisse und seiner Vorstellung eines guten oder glücklichen Lebens maßgeblich vom Umgang und der Kommunikation mit anderen Menschen ab. Für seine entsprechende Selbstentfaltung und Ausübung seiner Freiheiten ist er außerdem auf konkrete Mittel und Fähigkeiten angewiesen, für deren Verfügbarkeit andere Menschen von zentraler Bedeutung sind. Dies gilt in besonderem Maße für den Bereich der Medizin und der biomedizinischen Forschung. Gerade im Hinblick auf Studienteilnehmende und Patient_innen muss der Mensch als Person in seinen verschiedenen Dimensionen in den Blick genommen werden, einschließlich seiner Vulnerabilität, seiner Ängste und Hoffnungen sowie seiner Abhängigkeiten (Angewiesen sein auf andere). Patient_innen sind aufgrund ihrer eventuell schweren Erkrankung besonders verletzlich und stehen mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin in einem besonders asymmetrischen Verhältnis bezüglich Abhängigkeit und Kompetenzen. Studienteilnehmende stehen in der Regel hinsichtlich biomedizinischer und technischer Kenntnisse ebenfalls in einem de facto sehr ungleichen Verhältnis zu Forschenden. In diesen ungleichen Verhältnissen sind Patient_innen, Proband_innen und Studienteilnehmende besonders darauf angewiesen, dass man sie vor eventuellen Schäden und Belastungen schützt und bei der für sie individuell passenden Ausübung ihrer Selbstbestimmung unterstützt (Befähigung).

⁹⁰ Schickhardt, Christoph et al., „Do patients and research subjects have a right to receive their genomic raw data? An ethical and legal analysis“ *BMC Medical Ethics* (2019).

⁹¹ Wann immer in dieser Stellungnahme von „Studienteilnehmenden“ gesprochen wird, sind sowohl Patient_innen als auch Studienteilnehmende gemeint. Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme der Begriff „Studienteilnehmende“ häufiger verwendet. An Textstellen, bei denen aus inhaltlichen oder rechtlichen Gründen eine Unterscheidung zwischen den Termini notwendig ist, werden diese getrennt aufgeführt.

⁹² Rawls, John, and Hermann Vetter. „Eine Theorie der Gerechtigkeit.“ *Frankfurt am Main: Suhrkamp*, 1979. S. 126 ff.

4.2 Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung und die Herausgabe genomischer Rohdaten

Genomische Rohdaten gehören mit einer Eindeutigkeit zu personenbezogenen Daten wie sonst kaum andere Datensätze, da das Genom einer jeden Person einzigartig und damit inhärent identifizierend ist. Genomische Rohdaten fallen daher in den Bereich informationeller Selbstbestimmung der Person. Der Begriff (des Rechts auf) informationelle Selbstbestimmung wird häufig ähnlich wie der Begriff (des Rechts auf) Privatsphäre verwendet, so dass sich die Frage stellt, wie die beiden Begriffe zueinanderstehen. Im Folgenden benutzen wir ausschließlich den Begriff der informationellen Selbstbestimmung und sehen darin das Recht auf Privatsphäre beinhaltet. Mit Blick auf Daten und das Zeitalter der Digitalisierung erscheint der Begriff der informationellen Selbstbestimmung als vorzugswürdig, da er stärker als die Rede vom Schutz der Privatsphäre betont, dass es sich nicht nur um ein Abwehrrecht handelt, sondern um das Recht, selbst, frei, aktiv und kontinuierlich über persönliche Daten zu bestimmen. Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung räumt einer Person ein, frei zu bestimmen, ob und wenn ja, durch wen und wie persönliche Daten durch Dritte erhoben, genutzt, verarbeitet oder weitergegeben werden. Der grundsätzliche Wert der informationellen Selbstbestimmung kann einerseits intrinsisch in ihr selbst gesehen werden. Demnach ist es per se gut und wertvoll, sich informationell frei und kompetent selbst zu bestimmen und sich z. B. der Beobachtung anderer zu entziehen. Der Wert der informationellen Selbstbestimmung kann andererseits auch in ihrem instrumentellen Nutzen für andere Dinge gesehen werden, die wir ihrerseits im Rahmen einer liberalen Demokratie für wertvoll und achtenswert halten, z. B. als Bedingung für Wohlergehen, vertrauliche Sozialbeziehungen, Würde, persönliche Selbstentfaltung oder auch bürgerliche Freiheiten und Gleichheit.

Mehrere Gründe sprechen für die Herausgabe der Rohdaten mit Blick auf die Bedeutung der informationellen Selbstbestimmung im Datenzeitalter. Generell stellt die Aushändigung einer Kopie von persönlichen Daten, die andere gesammelt haben, eine Bedingung für die kompetente und konkrete Ausübung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung dar, da man nur so wirklich in die Lage versetzt wird, zu wissen, über welche persönlichen Daten Dritte verfügen. Das Recht auf Herausgabe einer Kopie persönlicher Daten muss daher als Bestandteil des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung gesehen werden. Dies gilt grundsätzlich auch für die Herausgabe genomischer Rohdaten, obgleich die anfragende Person

mit der Herausgabe eventuell immer noch nicht alle Informationen erhält, die Dritte über sie verfügen. Durch Analysen und Interpretationen der Rohdaten können Dritte z. B. ein Wissen generieren bzw. generiert haben, welches den betroffenen Personen mit der Aushändigung ihrer Rohdaten nicht zwangsläufig ebenfalls zur Verfügung gestellt wird. Des Weiteren gehören die gewonnenen Rohdaten in einem unaufhebbaren und unveränderbaren Sinn weiterhin zu den Studienteilnehmenden, betreffen diese weiterhin und weisen somit eine ganz persönliche Verbindung zu diesen auf.⁹³ Sie sind nicht nur rückführbar, sondern beinhalten möglicherweise auch prädiktive Informationen, die für die Lebensgestaltung der Genomtragenden von Bedeutung sein können. Jede(r) sollte die Möglichkeit haben, Zugang zu Daten über die eigene Person zu erhalten und über sie frei zu verfügen. Damit ist nicht impliziert, dass die betreffende Person die einzige ist, die legitimer Weise über diese Daten verfügt; z. B. kann eine Person Forschenden bestimmte Nutzungsrechte an den Daten eingeräumt haben und weiterhin einräumen. Zuletzt ist die Herausgabe von persönlichen Daten unerlässlich aus Gründen der Gleichheit und Transparenz. Zwar dürfte die Herausgabe der Rohdaten in der Regel nicht dazu geeignet sein, die informationelle Asymmetrie zwischen der betroffenen Person selbst und den Dritten, die über die Daten verfügen, vollständig auszugleichen. Dennoch kann sie einen Beitrag zu einer Verringerung dieser Asymmetrie und einer Stärkung von Gleichheit und Transparenz leisten.

4.3 Fürsorgeüberlegungen

Die meisten Laien haben ein eher geringes Verständnis von Genetik im Allgemeinen und genomischen Rohdaten im Besonderen. Das gesundheitsrelevante Informationspotenzial genomischer Rohdaten zu erschließen und krankheitsrelevante Varianten zu identifizieren ist kompliziert, aufwändig und erfordert hochspezialisierte Kompetenzen. Jeder Mensch hat in seinem Genom zahlreiche genomische Varianten. Einige Varianten werden nach heutigem Stand des Wissens mit einem erhöhten Krankheitsrisiko in Verbindung gebracht. Von vielen dieser Varianten wird jedoch angenommen, dass sie neutral sind und nicht mit Krankheiten oder Anfälligkeit für Krankheiten in Verbindung stehen. Andere Varianten sind noch nicht gut verstanden und von unsicherer klinischer Bedeutung. Selbst aus gut erforschten und verstandenen krankheitsrelevanten Varianten lassen sich nur probabilistische Aussagen über die Wahrscheinlichkeit,

⁹³ Kaye, Jane, et al. „Can I access my personal genome? The current legal position in the UK.“ *Medical Law Review* 22 (1) (2014): S. 64-73.

eine Krankheit zu entwickeln, ableiten. Dabei ist zu beachten, dass die Risikokommunikation per se und die Vermittlung einer realistischen Einschätzung von Risiken eine Herausforderung in der Medizin darstellen.⁹⁴

Vor dem Hintergrund dieser Komplexität gibt es reichlich Anlass zur Sorge, dass Studienteilnehmende von irrtümlichen Annahmen bezüglich des Wesens und der Nutzbarkeit von Genomrohdaten ausgehen, welche dazu führen könnten, dass sie bezüglich des erwarteten Nutzens enttäuscht werden oder sich eventuell sogar selbst dem Risiko von Belastungen oder Schädigungen aussetzen. Es könnte z. B. vorkommen, dass der vom Studienteilnehmenden erwartete Nutzen sich mit den Rohdaten nicht oder nur schwer verwirklichen lässt. Von irrtümlichen Annahmen seitens der Studienteilnehmenden ist z. B. auszugehen, wenn diese als Laien das Ziel, mehr über die eigenen genetischen Krankheitsveranlagungen zu erfahren, dadurch zu erreichen hoffen, dass sie den Rohdatensatz dem Hausarzt/der Hausärztin geben oder diesen zu Hause selbst anschauen.⁹⁵

Sorgen darüber, dass manche Studienteilnehmende mit den Rohdaten unrealistische Hoffnungen oder Nutzungsmöglichkeiten verbinden und dabei eventuell zugleich mögliche soziale, psychologische und wirtschaftliche Belastungen und Risiken für sie und ihre Angehörigen unterschätzen könnten, erscheinen grundsätzlich berechtigt. Für die ethische Analyse und Bewertung der Frage nach der Herausgabe von Rohdaten entscheidend ist es nun, diese berechtigten Sorgen richtig einzuordnen und angemessene Schlussfolgerungen zu ziehen. Für eine ausgewogene Einordnung ist es zunächst wichtig, nicht nur einseitig und verabsolutierend mögliche Risiken und Belastungen zu erkennen, sondern auch den möglichen Nutzen. Es gibt durchaus sehr einleuchtende Gründe, warum Studienteilnehmende Zugang zu ihren Rohdaten haben möchten: Allen voran ist es möglich, dass trotz aller ethisch-rechtlicher Bedenken und nachgewiesener Qualitätsprobleme bei der Nutzung privatwirtschaftlicher Analysetests (Direct-to-consumer-Tests) die Studienteilnehmenden einen medizinisch wertvollen Hinweis auf bestimmte behandelbare („actionable“) Krankheitsdispositionen erhalten.⁹⁶ Zweitens ist der Einsatz von Sequenziertechnologien in der klinischen Diagnostik, die über die

⁹⁴ Wegwarth, O., und G. Gigerenzer „Risiken und Unsicherheiten richtig verstehen lernen: Risikokommunikation.“ *Deutsches Ärzteblatt* 108.9 (2011): S. 448-451.

⁹⁵ Ein derartiges Vorgehen erwog z. B. ein beachtlicher Anteil von Laien, denen in einer online Umfrage die hypothetische Frage gestellt wurde, was sie mit genomischen Daten machen würden. Vgl. Middleton, Anna, et al., *Journal of Medical Genetics* 52.8 (2015): S. 571-574.

⁹⁶ Vgl. zu publizierten Schwächen bzgl. der Validität der herausgegebenen Befunde. Tandy-Connor, Stephany, et al. „False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care.“ *Genetics in Medicine* 20.12 (2018): S. 1515.

Testung von definierten Genen auf sogenannten Genpanels hinausgehen, ein relativ junges Feld, mit sehr dynamischem Wissenszuwachs bezüglich der Kenntnisse und Einschätzung der Bedeutung bestimmter genomischer Varianten und sich stetig optimierenden Verarbeitungsprozessen. Dementsprechend werden Varianten regelmäßig neu klassifiziert.⁹⁷ Hierzu haben das Amerikanische College für Medizinische Genetik und Genomik und die Gesellschaft für Molekulare Pathologie kürzlich eine Reihe von Richtlinien veröffentlicht, um Varianten als „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“, „unsichere Signifikanz“, oder „nicht pathogen“ einzustufen.⁹⁸ Die Anwendung dieser Empfehlungen ist jedoch nicht obligatorisch, und selbst bei der Anwendung der Standards können Sequenzierstandorte aufgrund des Interpretationsspielraums zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kommen. Gelegentlich werden Varianten, die anfänglich als nicht-pathogen klassifiziert wurden, später als Risikofaktoren für Krankheiten angesehen, sobald Daten über größere Kohorten miteinander kombiniert werden.⁹⁹ Aus diesen Gründen ist es nachvollziehbar, dass Studienteilnehmende eine vollständige Liste ihrer genetischen Varianten wünschen könnten, um selbst wissenschaftliche Neuerkenntnisse bezüglich dieser Varianten zu verfolgen. Ein drittes vorstellbares Motiv wäre die Weitergabe (sharing) von Daten innerhalb bestimmter von Patient_innen gegründeten Initiativen, wie z. B. „Patients like me“, um selbstständig der Diagnostik ihrer eigenen Erkrankung nachzugehen.¹⁰⁰

Neben den genannten medizinischen Gründen können Studienteilnehmende auch aus Gründen anderer Natur Zugang zu ihren Rohdaten anstreben, z. B. zum Zwecke der Ahnenforschung, der Suche nach Verwandten oder nach ähnlichen genetischen Profilen, zum Zwecke der Bildung oder Unterhaltung oder auch nur, um sich zukünftige Optionen offen zu halten.^{101,102}

Ebenso wenig wie man einseitig nur mögliche Risiken und Belastungen sehen sollte, sollte man allen Studienteilnehmenden, die sich um die

⁹⁷ Walsh, Michael F., et al. „Genomic biomarkers for breast cancer risk.“ *Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer*. Springer, Cham, 2016. S. 1-32; Kalia Sarah S., et al., *Genetics in Medicine* 19.2 (2016): S. 249-255.

⁹⁸ Richards, Sue, et al. „Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.“ *Genetics in medicine* 17.5 (2015): 405.

⁹⁹ Williams, Elizabeth, et al. „Diagnostic yield from reanalysis of whole exome sequencing data.“ Poster presented at: 2016 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, 2016.

¹⁰⁰ Patients like me. URL: <https://www.patientslikeme.com> (Zugegriffen: 31.7.2019).

¹⁰¹ Middleton, Anna, et al. „Potential research participants support the return of raw sequence data.“ *Journal of medical genetics* 52.8 (2015): 571-574.

¹⁰² Sanderson, Saskia C., et al. „Psychological and behavioural impact of returning personal results from whole-genome sequencing: the HealthSeq project.“ *European Journal of Human Genetics* 25.3 (2017): S. 280.

Herausgabe ihrer Rohdaten bemühen, vorab mangelnde Kompetenzen und irrtümliche Annahmen über die Natur und Nutzbarkeit genomischer Rohdaten unterstellen. Dies wäre eine ungerechtfertigte Verallgemeinerung. Allein die Möglichkeit, dass manche Personen aufgrund mangelnder Kompetenzen eventuell von der Nutzbarkeit der Rohdaten enttäuscht sein oder sich gar mit diesen belasten oder schädigen könnten – wozu es bisher keine Erfahrungen gibt –, erscheint kein ausreichender Grund dafür, allen Studienteilnehmenden pauschal das Recht auf Herausgabe ihrer Rohdaten abzusprechen. Dem Ansatz des sorgenden Liberalismus entspricht es nicht, mögliche Kompetenzmängel und Risiken für Einzelpersonen als Anlass oder Grund dafür zu nehmen, Einzelpersonen oder der Gesamtheit der Studienteilnehmenden ihr Recht auf Herausgabe von Rohdaten abzusprechen. Mögliche Kompetenz- und Verständnismängel sowie mögliche fehlerhafte Annahmen und daraus eventuell folgende Risiken sollten vielmehr dadurch adressiert werden, dass man Studienteilnehmenden, die Zugang zu ihre Rohdaten haben möchten, dabei hilft, ein besseres und im Idealfall sachlich angemessenes Verständnis der Natur und Nutzbarkeit der Rohdaten zu entwickeln; ein angemessenes Grundverständnis soll sie dazu befähigen, die mit den Rohdaten verbundenen Chancen und Risiken für ihr eigenes Leben prinzipiell angemessen abzuschätzen und einen entsprechenden Gebrauch von den Rohdaten zu machen. Dazu ist es unerlässlich, im Dialog mit den Studienteilnehmenden die Motivation der Nachfrage zu erkunden und gegebenenfalls relevante Informationen verständlich mitzuteilen. Richten wir den Blick allein auf die Studienteilnehmenden, so kommen wir im Rahmen des sorgenden Liberalismus unter gleichzeitiger Beachtung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung und Fürsorgeüberlegungen zu dem ethischen Schluss, dass Studienteilnehmende ein Recht auf Herausgabe ihrer genomischen Rohdaten haben und dass Studienteilnehmende im Rahmen des Prozesses rund um ihre Anfragen und die Herausgabe durch ein Informationsangebot, das auch ein individuelles Gespräch einschließt, unterstützt werden sollten.¹⁰³

Die Anerkennung des moralischen Rechts der Studienteilnehmenden auf Herausgabe ihrer genomischen Daten inklusive eines informativen Unterstützungsangebots kann nun noch dadurch herausgefordert werden, dass es in Spannung oder Widerspruch steht zu Rechten oder schützenswerten Belangen anderer betroffener Personen oder Parteien. Um dies zu prüfen, wird im Folgenden bewertet, wie sich die Herausgabe von Roh-

¹⁰³ Informationsangebot und Gespräch sollten nicht mit einer individuellen genetischen Beratung verwechselt werden.

daten an Studienteilnehmende auf die herausgebenden Forscher_innen, Ärzt_innen und Forschungsinstitutionen sowie auf die Verwandten auswirkt und ob sich Gründe für eine Zurückweisung oder Einschränkung des Rechts auf Herausgabe an Studienteilnehmende ergeben.

4.4 Ärzt_innen und Forschende: Ansprüche und Verhältnismäßigkeit des Aufwands der Datenherausgabe

4.4.1 Primärnutzungsrecht¹⁰⁴ der sequenzierenden Stelle zu Forschungszwecken

Ärzt_innen und Forschende könnten der Meinung sein, die von ihnen zu diagnostischen oder Forschungszwecken erhobenen und erzeugten Daten seien ihr Eigentum. Gegen dieses Anspruchsdenken ist jedoch einzuwenden, dass die Patienten bzw. die Studienteilnehmenden nur Nutzungsrechte an den eigenen Daten zu Zwecken einräumen, die der Beziehung mit dem Arzt/der Ärzt_in (Therapie) bzw. mit den Forschenden (Forschungsnutzen) entsprechen. In diesen Beziehungen erwerben weder Ärzt_innen noch Forschende noch ihre Institutionen ein eigentumsähnliches Recht, exklusiv und vollständig über die Daten zu verfügen. Wohl aber lässt sich aus dem Aufwand der Sequenzierung, die aktuell noch im Rahmen von Forschungsprojekten erfolgt, der Anspruch der „Primärforschenden“ bzw. Datenerzeugenden gegenüber dritten Forschenden ableiten, dass diese ein Primärnutzungsrecht vor allen anderen Forschenden haben, die sekundär mit diesen Daten forschen wollen. Ein derartiges, auf eine bestimmte Zeit begrenztes, Erstnutzungsrecht der Primärforschenden/Datenerzeugenden auf Verwendung der Daten zu Forschungszwecken ist vor dem Hintergrund relevant, dass herausgegebene Rohdaten von eventuell „konkurrierenden“ Forscher_innen ohne Absprache sonst zu eigenen Forschungszwecken und Publikationen verwendet werden könnten. Dieses Szenario ist zum einen denkbar im Falle, dass Patient_innen sich aus eigenem Antrieb entscheiden, über die Rohdaten selbst verfügen zu wollen um diese dann einem anderen Forschungskonsortium zur Verfügung zu stellen. Zum anderen ist es vorstellbar und in der Praxis so eingetreten, dass andere Forschungsgruppen direkt auf die Proband_innen zugehen und diese animieren, die sequenzierten Daten aushändigen zu lassen, um diese anschließend zur wissenschaftlichen Nutzung an die Forschungsgruppe weiterzureichen. Eine derartige

¹⁰⁴ Primäres Nutzungsrecht wird hier nicht im legalen Sinne verwendet, sondern wir verstehen darunter die Möglichkeit für Forschungseinrichtungen, die genomischen Rohdaten als Erster für wissenschaftliche Zwecke auszuwerten. Eine sekundäre Nutzung dieser Daten für Zwecke der Forschung sollte mit der Institution, die die Daten primär generiert, abgestimmt werden.

Verwendung und nachfolgende Publikation der Rohdaten ohne Kenntnis und Einverständnis der Primärforschenden/Datenerzeugenden würde in beiden Fällen klar gegen die Regeln der „guten wissenschaftlichen Praxis“ verstoßen. Denn nach dieser steht die Nutzung von Daten denjenigen zu, die sie erheben.¹⁰⁵

Betroffene Forscher_innen könnten zudem einwenden, dass die Herausgabe der Rohdaten ihrer Forschungsfreiheit widerspricht. Dem ist jedoch zu entgegen, dass der Kern der Forschungsfreiheit (freie Wahl von Fragestellungen, Themen, Methoden) keineswegs durch die Herausgabe einer Kopie von Rohdaten an Studienteilnehmende verletzt wird. Die Daten können ja weiterhin zur freien Forschung genutzt werden. Für die von einer Anfrage eines Studienteilnehmenden betroffenen Ärzt_innen oder Forschende sowie für ihre Institutionen bedeutet die Herausgabe von Rohdaten und des Informations- und Gesprächsangebots ohne Zweifel ein Mehr an Aufwand und Ressourcenbindung, aber auch an Verantwortung.

4.4.2 Der Aufwand

Die Kosten, die mit einer verantwortungsvollen Rohdaten-Herausgabe verbunden sind (in Bezug auf finanzielle Ressourcen und Arbeitsbelastung usw.), könnten tatsächlich für Forschende gegen einen solchen Herausgabeprozess sprechen, denn es könnte sie daran hindern, ihre Arbeit zu erfüllen, wenn durch den Mehraufwand beispielsweise der Erfolg ihrer Forschungsprojekte gefährdet wäre.¹⁰⁶ Lunshof et al.¹⁰⁷ argumentieren zwar, dass die Kosten für die Datenträger immer weiter fallen, hierbei berücksichtigen sie jedoch nicht, dass die Freigabe bestimmte Anforderungen erfüllen sollte und somit auch personelle und logistische Ressourcen bindet. Die benötigten Ressourcen in Bezug auf die Zeit könnten für die ersten Anfragen höher sein, werden aber mit zunehmender Routine und zunehmender Verfügbarkeit von Tools,¹⁰⁸ Modellen und Empfehlungen für Best Practices voraussichtlich abnehmen. Wir gehen anhand unserer Zentrumserfahrung davon aus, dass mit zunehmender Routine in der Umsetzung unserer Empfehlungen für die technischen Schritte, Koordination und Kommunikation ca. 2 Arbeitsstunden zu veranschlagen sind.

¹⁰⁵ vgl. Kodex der Forschungsgemeinschaft DFG, Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Leitlinie 10 (2019) – nach Zustimmung des Senats am 28.3.2019 wurde im Rahmen der DFG- Jahresversammlung in Rostock durch die Mitgliederversammlung der DFG am 3.7.2019 diese Leitlinie verabschiedet.

¹⁰⁶ Middleton, Anna, et al. „Potential research participants support the return of raw sequence data.“ *Journal of medical genetics* 52.8 (2015): 571–574.

¹⁰⁷ Lunshof, *Science* 343 (6169) (2014): S. 373,373 f.

¹⁰⁸ Thorogood, Adrian, et al. „APPLaUD: access for patients and participants to individual level uninterpreted genomic data.“ *Human genomics* 12.1 (2018): S. 7.

Forscher_innen haben gewöhnlich sowohl das Recht als auch die Pflicht, zu forschen. Sollte der mit der Herausgabe von Rohdaten verbundene Aufwand sie darin ernsthaft beeinträchtigen, wäre das ein Grund, in konkreten Fällen Anfragen auf Herausgabe von Rohdaten nicht nachzukommen. Die Rechtfertigungslast ist in diesem Fall auf Seiten des Forschenden. Diese müssten die Unzumutbarkeit des Aufwandes glaubhaft machen. Bei einem ungefähren Aufwand von ca. 2 Arbeitsstunden ist davon auszugehen, dass Anfragen *einzelner* Studienteilnehmenden auf Herausgabe ihrer Rohdaten keine ernsthafte Beeinträchtigung eines Forschungsvorhabens darstellen und daher zumutbar und entsprechend zu achten sind. Sollte der Trend jedoch stark zunehmen und Studienteilnehmende regelmäßig und in größerer Anzahl ihre Rohdaten wünschen, so muss über die Finanzierung der Bearbeitung solcher Anfragen neu diskutiert werden. In erster Linie wäre hier die öffentliche Hand oder der Gesetzgeber gefragt, die Infrastruktur zu fördern, die eine Herausgabe der Rohdaten unterstützt – etwa mittels qualitätsgesicherter Datenportale.¹⁰⁹

4.5 Schutz der Einrichtungen

Es liegt im Interesse der Forschenden und Forschungseinrichtungen, sich vorab gegen mögliche ungerechtfertigte Behauptungen und Vorwürfe im Falle negativer Folgen aus dem Umgang der Studienteilnehmenden mit ihren Rohdaten zu schützen. Um ethische und rechtliche Verantwortlichkeiten zu klären sowie eventuellen Schädigungen ihres Rufes vorzubeugen, sollten Forschende oder Forschungseinrichtungen die Teilnehmenden verpflichten, eine Bestätigung („Quittung“) zu unterzeichnen, in der die Teilnehmenden erklären, dass ihnen die Daten auf Anfrage und mit einem Informationsangebot über die allgemeine Art und mögliche Implikationen von Rohdaten zur Verfügung gestellt wurden und dass sie die Verantwortung für die Folgen übernehmen, die sich aus ihrem Umgang mit den Rohdaten für sie selbst und Dritte ergeben könnten. Angesichts des Gewichts der betroffenen Interessen der herausgebenden Einrichtung und der Geringfügigkeit des Aufwandes für den Studienteilnehmenden erscheint es uns als gerechtfertigt, diese kurze Erklärung seitens der Studienteilnehmenden zu einer obligatorischen Bedingung für die Herausgabe von Rohdaten zu machen.

¹⁰⁹ Shabani, Mahsa, Danya Vears, and Pascal Borry. „Raw genomic data: storage, access, and sharing.“ *Trends in Genetics* 34.1 (2018): S. 8–10.

4.6 Die Betroffenheit der Verwandten

Genomische Daten einer Person betreffen immer auch die (biologischen) Verwandten dieser Person. Genetisch Verwandte ersten Grades haben zu ca. 50% dasselbe Genom. Genomische Daten von Studienteilnehmenden können daher auch Informationen über Krankheitsdispositionen von Verwandten enthalten oder zur Identifizierung von Verwandten benutzt werden.¹¹⁰ Die genomischen Rohdaten einer Person berühren daher zweifellos auch die informationelle Selbstbestimmung der genetisch Verwandten. Eine besondere Situation für Studienteilnehmende und deren Verwandte kann sich ergeben, wenn Studienteilnehmende durch Analysen ihrer Rohdaten von einem vererbbaaren Krankheitsrisiko erfahren, das höchstwahrscheinlich auch die Verwandten betrifft. Teilen die Studienteilnehmenden ihre eigene Risikokonstellation einem Verwandten mit, so kann dies das Recht des Verwandten auf Nichtwissen verletzen und außerdem eventuell Verunsicherungen und Belastungen mit sich bringen. Es ist zudem möglich, dass die Studienteilnehmenden die genetischen Eigenschaften selbst nicht angemessen verstehen oder dass die Kommunikation des genetischen Risikos nicht gut gelingt, so dass die Verwandten eventuell zu einem unangemessenen Verständnis des Sachverhalts kommen oder sich sachlich nicht angemessene Gedanken und Sorgen machen. Auf der anderen Seite ist es natürlich auch möglich, dass ein Verwandter einen für ihn medizinisch nützlichen Hinweis erhält. Vor diesem Hintergrund der potenziellen Betroffenheit der Verwandten stellt sich die Frage, wie die Belange der Verwandten im Herausgabeprozess angemessen zu berücksichtigen sind. Eine Aufklärung und Einwilligung bzw. ein Vetorecht seitens aller näheren Verwandten erscheint uns aus vielerlei Gründen als ethisch nicht gerechtfertigt und praktisch nicht durchführbar. Angemessen und geboten erscheint es uns jedoch, die Studienteilnehmenden ausdrücklich auf die Sensibilität der Daten für die näheren Verwandten und deren eventuelle Betroffenheit hinzuweisen.

4.7 Ausblick auf gesellschaftliche Aspekte

Die Herausgabe genomischer Daten aus öffentlich-rechtlichen Forschungs- und Versorgungszusammenhängen verweist auf weiterführende, grundsätzliche ethische Fragen von gesamtgesellschaftlicher Relevanz. Allgemein

¹¹⁰ Guerrini, Christi J., et al. „Should police have access to genetic genealogy databases? Capturing the Golden State Killer and other criminals using a controversial new forensic technique.“ *PLoS biology* 16.10 (2018): e2006906.

gespröchen sind zwei grundsätzlich verschiedene Entwicklungen vorstellbar. Zum einen können Bürger_innen in Zukunft profitorientierte Händler von (Nutzungsrechten) ihrer Daten aus medizinischer Versorgung und biomedizinischer Forschung werden. Sie könnten sich zur Verfolgung finanzieller Eigeninteressen Kopien dieser Daten (kostenlos) geben lassen und diese bzw. die Nutzungsrechte an den Daten an privatwirtschaftliche Unternehmen verkaufen. Hierbei stünde sowohl bei dem einzelnen Bürger wie beim Unternehmen der Privatprofit im Vordergrund und es bestünde die Gefahr, dass sich mit der veränderten Datenausstattung auch die Nutzbarkeit der Daten vom öffentlich finanzierten Forschungssektor hin zu privatwirtschaftlicher Nutzung verschiebt. Ein zu diesem Szenario entgegengesetztes bestünde darin, dass Bürger_innen und öffentliche biomedizinische Einrichtungen Daten aus der ärztlichen Versorgung und akademischen Forschung als Bestandteil eines Allgemeinguts begreifen und sie prinzipiell der Nutzung durch öffentliche Einrichtungen zur Verfügung stellen, um somit einen Beitrag für zukünftige Patient_innen und die Gesamtgesellschaft zu leisten. Eine am Allgemeinwohl orientierte gesamtgesellschaftliche Handhabung biomedizinischer Daten setzt aber wohl u.a. systemische Veränderungen voraus, um den berechtigten Interessen aller Betroffenen gerecht zu werden, z. B. auch dem Recht der Primärforscher_innen/Datenerzeugenden auf eine zuverlässige und angemessene wissenschaftliche Anerkennung der Datenerzeugung.

Darüber hinaus könnte es durch die kostenfreie Herausgabe genomischer Rohdaten zu unlauterem Wettbewerb, Marktverzerrung und Fehlanreizen für potenzielle Studienteilnehmende kommen. Wenn eine öffentlich geförderte biomedizinische Institution Rohdaten kostenlos an die betroffenen Personen weitergibt, könnte dies negative Auswirkungen auf private Unternehmen haben, die eine Sequenzierung und Analyse des eigenen Genoms als kommerzielle Dienstleistung für Kunden anbieten. Ein solcher Effekt erscheint bisher jedoch nicht sehr realistisch, unter anderem deshalb, weil privatwirtschaftliche Unternehmen wie 23andMe¹¹¹ ihren Service nicht nur auf die Sequenzierung des Genoms beschränken, sondern auch genetische Analysen und Interpretationen anbieten, die explizit nicht Teil der Freigabe von Rohdaten im Sinne dieser Stellungnahme sind. Die Sorge um Marktverzerrungen und unlauteren Wettbewerb könnte jedoch ein Grund dafür sein, dass öffentlich geförderte genomische Forschungsprojekte darauf verzichten sollten, Forschungsteilnehmende zu gewinnen, indem sie mit der Möglichkeit der kostenlosen Herausgabe von Rohdaten werben.

¹¹¹ 23 and me. URL: <https://www.23andme.com/en-int/> (letzter Zugriff: 5.07.2019).

4.8 Zusammenfassung

Studienteilnehmende haben ein moralisches Recht auf Herausgabe ihrer genomischen Rohdaten. Sie haben außerdem das Recht, über allgemeine und elementare Eigenschaften und Implikationen von Rohdaten informiert zu werden, inklusive eines individuellen Gesprächs, um ein Grundverständnis zu gewinnen für ihre Entscheidungen darüber, ob sie ihre Rohdaten wirklich erhalten möchten und welchen Gebrauch sie von ihnen machen möchten. Mit Blick auf Auswirkungen der Herausgabe von Rohdaten für betroffene Dritte zeigen sich gewisse Rechte und Belange Dritter, die von einer Herausgabe betroffen sein können oder in latenter Spannung zur Herausgabe von Rohdaten stehen. Generell lässt sich aber kein hinreichender Grund erkennen, das Recht von Studienteilnehmenden auf Herausgabe ihrer Rohdaten grundsätzlich unter Vorbehalt zu stellen, einzuschränken oder zu negieren. Die betroffenen Belange Dritter verdienen trotzdem, ernst genommen und verantwortungsvoll berücksichtigt zu werden.

Es erscheint uns u.a. als gerechtfertigt, von den Studienteilnehmenden eine kurze Erklärung bei Herausgabe der Daten zu verlangen. Weiter erscheint es uns wichtig, auf das primäre Nutzungsrecht der datenerzeugenden Forscher_innen hinzuweisen, die die Rohdaten im Forschungskontext generieren. Die Studienteilnehmenden sollten auf die mögliche Betroffenheit der Verwandten durch allgemeine Informationen und gegebenenfalls im individuellen Gespräch hingewiesen werden.

5. EMPFEHLUNGEN ZUR HERAUSGABE GENOMISCHER ROHDATEN – KONKRETER ABLAUF UND BERATUNGSPROZESS

5.1 Beschreibung eines mehrstufigen Verfahrens für die Herausgabe von Rohdaten

5.1.1 Ziele des Herausgabeverfahrens

Das mehrstufige Herausgabeverfahren verfolgt zwei Ziele:

- I. Primär soll das grundsätzliche Recht des/der Studienteilnehmenden auf Herausgabe einer Kopie der genomischen Rohdaten gewährleistet werden.¹¹²
- II. Zum anderen sollen schützenswerte Belange des/der Studienteilnehmenden, weiterer von der Datenherausgabe betroffener Personen und der beteiligten Institution angemessen berücksichtigt werden. Die schützenswerten Belange beinhalten:
 - a) den **Schutz des/der Studienteilnehmenden vor Schäden** und die **Befähigung des/der Studienteilnehmenden** zu einem autonomen und für ihn/sie nützlichen Umgang mit den eigenen Rohdaten;
 - b) das **Interesse der Institution**, ihren Ruf unter Studienteilnehmenden und in der Öffentlichkeit zu schützen, sowie die Verantwortlichkeiten der Studienteilnehmenden für mögliche negative Auswirkungen und

¹¹² Der besseren Lesbarkeit halber verwendet die Stellungnahme den Begriff „Studienteilnehmende“. Es sind damit Patienten/-innen und Probanden/-innen gemeint. Für den Fall, dass die Unterscheidung relevant wird, ist speziell darauf hingewiesen.

Schädigungen durch die Entgegennahme und Nutzung der Rohdaten transparent festzulegen;

- c) die Studienteilnehmenden dazu anzuhalten, die Interessen betroffener Dritter mitzubedenken, denn mit Blick auf das Informationspotenzial der Rohdaten sind auch die **informationellen Interessen der (biologischen) Verwandten der Studienteilnehmenden** mit zu berücksichtigen. Mit eventuellen Blutsverwandten besteht zwar kein Behandlungsbezug, ihre Interessen und Rechte können jedoch aufgrund des Verwandtschaftsverhältnisses durch den Umgang der Studienteilnehmenden mit ihren genomischen Rohdaten im Anschluss an eine Herausgabe betroffen sein, z. B. wenn diese ihre Keimbahnsequenzdaten mit Personenbezug zugänglich machen. Durch diesen Prozess könnte z. B. die Gefahr einer genetischen Diskriminierung konkret werden;
- d) das **Interesse der Forschungsinstitution und der Forschenden**, Kosten und Aufwand für die Herausgabe der Daten in Grenzen zu halten;
- e) das **Interesse der Forschenden**, die Rohdaten als erstes auszuwerten und zu publizieren bzw. gefragt zu werden, wenn andere Forschende mit den Daten arbeiten wollen.

5.1.2 Erstes Gespräch mit dem/der anfragenden Studienteilnehmer_in

Der erste Schritt nach Erhalt der Anfrage beinhaltet ein persönliches Gespräch zwischen dem/der Treuhänder_in¹¹³ oder einer dafür bevollmächtigten Person und dem/der nachfragenden Studienteilnehmenden. In diesem Gespräch, das auch telefonisch erfolgen kann, sollte der befugte Vertreter der Institution erste Informationen zum Herausgabeverfahren geben (siehe unten) und kann einen ersten Eindruck über den Kompetenzgrad und die Motive der anfragenden Person gewinnen.

Im ersten Gespräch sollten die anfragenden Studienteilnehmenden Informationen zu folgenden Aspekten erhalten:

¹¹³ Treuhänderfunktion: Die identifizierenden Daten der Studienteilnehmenden werden normalerweise strikt getrennt von den genomischen Datensätzen verwahrt. Nur eigens dazu berechnete Personen (Datentreuhänder) haben über den Proben-Identifikator der genomischen Daten, die sogenannte Pseudonymisierungsnummer, Zugriff auf die identifizierenden Daten der Studienteilnehmenden und sind somit in der Lage, alle de-identifizierten Datensätze einer bestimmten Person wieder eindeutig zuzuordnen zu können (Re-identifizierung). Als Treuhänder_in wird in dieser Stellungnahme eine Person/Institution bezeichnet, die autorisiert ist, die Zuordnung zwischen der Pseudonymisierungsnummer des/der Studienteilnehmenden und den personenbezogenen Daten durchzuführen und darüber eine Identifizierung der Person zu ermöglichen.

Zum Herausgabeverfahren in der entsprechenden Institution:

- a) die Institution erkennt das Recht der Studienteilnehmenden auf Herausgabe ihrer Rohdaten an.
 - b) die Institution sieht für die Herausgabe ein bestimmtes Verfahren vor, das eine allgemeine schriftliche Information und ein Angebot zu einem vertieften Gespräch umfasst.
 - c) die Studienteilnehmenden müssen sich nicht an den Kosten, die für die Herausgabe der ersten Kopie der Rohdaten entstehen, beteiligen. Die unentgeltliche Zurverfügungstellung der ersten Kopie nach Art. 15 Abs. 3 S. 1 DSGVO sollte, solange kein sicherer Fernzugang implementiert ist, aufgrund der großen Datenvolumina auf einem tauglichen, sicheren Datenträger (z. B. einer Festplatte) erfolgen.
 - d) es wird von den Studienteilnehmenden vor Herausgabe der Daten verlangt, dass sie eine Erklärung unterzeichnen, in der sie sich nach Herausgabe für ihre Daten verantwortlich bekennen. Diese Verantwortung kann den Studienteilnehmenden lediglich für die Kopie der Rohdaten übertragen werden. Für die in der Institution verbleibenden Daten ist natürlich nach wie vor die Institution verantwortlich.
 - e) für den Fall, dass Studienteilnehmende die Rohdaten in andere Forschungsprojekte einspeisen möchten, wird erklärt, dass andere Forschende nur nach Rücksprache mit der herausgebenden Institutsleitung die Rohdaten weiterverwerten sollten.
- ### Zu den Eigenschaften der genomischen Rohdaten:
- f) sofern die Rohdaten aus dem Forschungskontext stammen, werden sie häufig nicht vollumfänglich unter zertifizierten Bedingungen qualitätsgesichert erstellt. Daher sollte geklärt werden, ob die Daten ohne weitere Validierung für eine klinische Diagnostik eingesetzt werden können.
 - g) aus den Rohdaten sind für Laien, aber auch für nicht-spezialisierte Ärzt_innen, nicht unmittelbar gesundheitsrelevante Informationen ableitbar. Gerade weil es jedoch zukünftig über kommerziell angebotene Auswerteprogramme leichter wird, genomische Rohdaten einer Analyse zuzuführen, ist es umso wichtiger, Auswertungen und Interpretationen qualitativ abzusichern.

h) um aus der Menge an Rohdaten gesundheitsrelevante Informationen zu gewinnen, sind weitere spezielle Analysen und Interpretationen notwendig, wie sie von Fachleuten und spezialisierten Laboren und auch von kommerziellen Anbietern vorgenommen werden.

i) Analysen der Rohdaten können zu sehr sensiblen Informationen über Krankheits- und Erbanlagen der Studienteilnehmenden selbst sowie ihrer engeren Verwandten und Kinder führen. Insbesondere kommerzielle Anbieter von Sequenzanalysen könnten zudem auch eigene Interessen an den Daten haben, die über die Wünsche und Fragestellungen der Studienteilnehmenden hinausgehen. Über die Missbrauchsgefahr ist ausführlich zu informieren.

Abschließend sollte den Studienteilnehmenden angeboten werden, dass sie diese Informationen erst einmal auf sich wirken lassen und eine Entscheidung zum weiteren Vorgehen zu einem späteren Zeitpunkt treffen und mitteilen. Um die Studienteilnehmenden dabei zu unterstützen, sollte ihnen per Mail, Fax oder Brief eine leicht verständliche und informative schriftliche Aufstellung der wichtigsten Punkte angeboten werden (s. 7.1).

Am Ende des ersten Schritts stehen dem/der Studienteilnehmenden zwei Optionen offen: Er/Sie kann die Anfrage zurückziehen, falls ihm/ihr klar werden sollte, dass dem Wunsch nach Herausgabe falsche Vorstellungen von Rohdaten und deren Nutzung zugrunde lagen. Zweitens kann er/sie die Herausgabe der Rohdaten verlangen. Falls weiterhin eine Herausgabe gewünscht wird, werden die nächsten Punkte relevant und es erfolgt eine schriftliche Aufklärung.

5.1.3 Schriftliches Informationsmaterial

Im nächsten Schritt werden den Studienteilnehmenden zunächst schriftliche Informationen allgemeiner Natur und zu den Implikationen genomischer Rohdaten zur Verfügung gestellt (s. 7.1). Wichtig ist anzumerken, dass es sich um ein **Informationsangebot** handelt und von den Studienteilnehmenden nicht verlangt werden kann, dass diese sich mit den Informationsmaterialien auseinandersetzen oder bestätigen, dass sie die Informationen gelesen und verstanden haben.

Die Studienteilnehmenden haben prinzipiell ein Recht, auch ohne die Auseinandersetzung mit den Informationsangeboten zu bestätigen,

eine Kopie der individuellen Rohdaten zu erhalten. Allerdings ist das Unterzeichnen der Erklärung des Studienteilnehmenden zum Informationsangebot über die Herausgabe der Rohdaten (siehe 7.2) aus Sicht dieser Stellungnahme obligatorisch.

Zur generellen Natur, der aus den Rohdaten zu gewinnenden gesundheitsrelevanten Informationen:

a) die meisten Informationen zu genetischen Krankheitsveranlagungen sind probabilistischer Natur und drücken nur Wahrscheinlichkeiten für den Ausbruch einer Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt aus.

b) für manche genetische Krankheitsveranlagungen existieren Präventionsmaßnahmen oder Behandlungsmaßnahmen. Für andere Krankheitsveranlagungen, zu denen auch schwere oder unheilbare Krankheiten gehören, sind keine bewährten Präventions- oder Behandlungsmaßnahmen bekannt.

c) neben dem eventuellen Nutzen für die Prävention oder Behandlung kann das Wissen über die Trägerschaft von genetischen Krankheitsveranlagungen auch eine psychische und soziale Belastung darstellen.

d) grundsätzlich ist für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken im GenDG verankert, dass die Analyse und Interpretation genomischer Daten und ihrer gesundheitlichen Relevanz nur durch ärztliche Spezialisten erfolgen darf (Arztvorbehalt), die für die professionelle Beratung ausgewiesen sind, z. B. von Humangenetiker_innen oder Fachärzt_innen mit genetischer Zusatzqualifikation.

Zu Risiken und Gefahren bezüglich des Datenschutzes:

e) Genomische Daten sind inhärent identifizierend. Selbst, wenn sie ohne Namen oder andere persönliche Daten gespeichert werden, können sie unter bestimmten Umständen dem Träger zugeordnet werden. Für die unerwünschte Identifikation des/der Studienteilnehmenden durch Dritte existiert z. B. ein erhöhtes Risiko, wenn der/die Studienteilnehmende selbst oder enge Angehörige genomische Daten zusammen mit persönlichen Angaben an frei zugänglichen Stellen hinterlegt haben, z. B. in Datenbanken, die der Abstammungsforschung dienen oder in (anderen) sozialen Netzwerken im Internet.

f) Sollten die Rohdaten in falsche Hände gelangen, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass sie von Dritten – auch illegal – zum Nachteil des/der Studienteilnehmenden oder den Angehörigen verwendet werden.

g) Unter Umständen müssen aus einer etwaigen anschließenden Analyse der Rohdaten zu medizinischen Zwecken (eigenständig oder mithilfe von Dritten) generierte medizinische Erkenntnisse anderen Stellen offenbart werden z. B. vor Abschluss eines (Lebens-) Versicherungsvertrags. Dies gilt für Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- und Pflege Rentenversicherungen ab einer Leistung von mehr als 300 000 Euro oder mehr als 30 000 Euro Jahresrente (§ 18 Bas. 1 S. 2 GenDG).

5.1.4 Individuelles Beratungsgespräch

In einem dritten Schritt wird dem/der nachfragenden Studienteilnehmenden ein individuelles Beratungsgespräch angeboten. Als Grundlage für das Gespräch soll der in Schritt 2 zur Verfügung gestellte schriftliche Informationsbogen dienen. Das Gespräch stellt keine (ärztliche) genetische Beratung dar und muss von dieser klar und explizit unterschieden werden. Gegenstand des Gesprächs sind die Natur und potentielle Implikationen von Rohdaten im Allgemeinen. Es wird darauf hingewiesen, dass das Gespräch *nicht* individuelle genetische Merkmale des/der Studienteilnehmenden zum Gegenstand hat. Es ist von daher auch nicht geboten, dass das Gespräch seitens der Institution von Humangenetiker_innen oder Ärzt_innen mit genetischer Zusatzausbildung geführt wird. Im Gespräch soll dem/der Studienteilnehmenden die Möglichkeit gegeben werden, individuelle Fragen zu stellen und Aspekte zu besprechen, die für ihn/sie von besonderem Interesse sind. Falls der Vertreter der Institution durch die Äußerungen des/der Studienteilnehmenden den Eindruck gewinnt, dass deren Vorstellungen oder Pläne bezüglich der Rohdaten für die oben genannten schützenswerten Belange des/der Studienteilnehmenden selbst, der Verwandten oder der Institution besondere Risiken bergen, wird darauf gezielt eingegangen.¹¹⁴ Das fakultative Gespräch sollte persönlich geführt und nur in Ausnahmefällen, insbesondere aus Rücksicht auf besondere Schwierigkeiten für Studienteilnehmende, z. B. durch eine

¹¹⁴ Auch unter Umständen, in denen die Vertreter der Institution Anlass haben anzunehmen, dass z. B. ein Patient aufgrund seiner momentanen Situation nicht zu einer angemessenen Einschätzung der Risiken imstande ist, bleibt das Recht der Studienteilnehmenden gegenüber der Forschungsinstitution auf Herausgabe ihrer Rohdaten bestehen. Die Vertreter der Institution haben keine anderen Möglichkeiten oder Rechte, als ihre Bedenken und Einschätzungen im Gespräch mit den Studienteilnehmenden bestimmt und klar anzusprechen und diesen Prozess eventuell intern (zu Beweis Zwecken) zu dokumentieren.

unzumutbar lange Anreise oder gesundheitliche Schwäche, telefonisch durchgeführt werden.

5.1.5 Schriftliche Bestätigung des/der Studienteilnehmenden

Im vierten Schritt werden von den Studienteilnehmenden vor der Herausgabe der Rohdaten obligatorisch die schriftliche Bestätigung des Erhalts der Rohdaten verlangt und zusätzlich folgende Punkte abgefragt:

a) mit Bezug auf Schritt 1 des Verfahrens: dass der/die Studienteilnehmer_in telefonisch über wesentliche Aspekte des Rohdatentyps informiert wurde;

b) mit Bezug auf Schritt 2 des Verfahrens: dass ausführliche schriftliche Informationen erhalten wurden;

c) mit Bezug auf Schritt 3 des Verfahrens: dass es ein individuelles Beratungsgespräch gab bzw. dass dem/der Studienteilnehmer_in ein solches angeboten wurde;

d) dass verstanden wurde, dass es sich bei den Rohdaten um sensible Daten handelt, die sowohl den Studienteilnehmenden selbst als auch dessen biologische Verwandte betreffen;

e) dass der/die Studienteilnehmer_in die Verantwortung für die Handhabung der an ihn/sie übergebenen Rohdaten und die Konsequenzen, die sich aus seiner/ihrer Handhabung für ihn/sie und Dritte ergeben, übernimmt.

5.1.6 Herausgabe der Rohdaten an Studienteilnehmende

Im fünften Schritt wird eine Kopie der erwünschten Rohdaten über eine dazu autorisierte Person mit Treuhänderfunktion, oder über eine institutionell eingerichtete Vertrauensstelle auf sicherem Wege an den/die Studienteilnehmenden herausgegeben.¹¹⁵

Stellt der/die Studienteilnehmende eine Anfrage bezüglich der Herausgabe der eigenen Rohdaten, ist dies, sofern diese Rohdaten zuvor pseudony-

¹¹⁵ „Sicher“ kann z. B. durch eine persönliche Übergabe durch eine autorisierte Person sein oder durch die Versendung eines passwortgeschützten Speichermediums oder verschlüsselter Datenübertragung an den/die Studienteilnehmer_in, wobei dieser/diese sich im Falle einer Versendung bei Entgegennahme der Sendung ausweisen muss und das Passwort in einer separaten Postsendung erhält.

misiert wurden, als konkludente Einwilligung in die für die Bearbeitung seiner/ihrer Anfrage notwendige Wiederherstellung des Personenbezugs über eine dazu berechtigte Person zu werten.

5.2 Ist eine zusätzliche Überprüfung der genetischen Identität der Studienteilnehmenden für die Zuordnung der korrekten Rohdaten empfehlenswert?

Im Zusammenhang mit der Herausgabe von Rohdaten an Studienteilnehmende muss sichergestellt werden, dass diese auch die richtigen, ihrer Person zugehörigen, genomischen Rohdaten erhalten. Damit zusammenhängend wird die Frage aufgeworfen, ob die bestehenden qualitätssichernden Maßnahmen (QM) ausreichen oder ob vor einer solchen Herausgabe ein erneuter Identitätsabgleich zwischen den Sequenzierdaten und Studienteilnehmenden erfolgen sollte. Ein Identitätsabgleich könnte nach einer erneuten Probenentnahme entweder über eine zweite Sequenzierung oder aber über eine preiswertere Alternative, z. B. mittels array-basierter Genotypisierung, erfolgen.

Die Frage nach der Verwechslungsgefahr bei Proben im klinischen Zusammenhang ist letztendlich eine Frage nach der Effektivität der standortspezifischen etablierten QM und der Vermeidung von Fehlern (Probenverwechslungen). Die pathologischen Institute sehen bezüglich QM auf eine lange Historie an QM Entwicklungen zurück. Es existieren für alle Arbeitsschritte und Funktionen Verfahrens- und Funktionsbeschreibungen sowie ein entsprechendes Fehlermanagement, wodurch die Rate der auftretenden Fehler gering (<1%) gehalten wird. Dies könnte als Maßstab/Standard für effektive QM in Bezug auf Verwechslungsvermeidung gelten.

Für die relativ neue translationale Anwendung der NGS Technologien werden standortübergreifend-harmonisierte QM entwickelt. Im Kontext der translationalen Onkologie in Heidelberg existieren unmittelbar nach Eingang der Proben in die Sequenzieranlage QM, die einer Probenverwechslung effektiv vorbeugen: In der zentralen Heidelberger Sequenzieranlage des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und NCTs wird beispielsweise jeder zu sequenzierenden Probe vor jeglicher Weiterverarbeitung ein kennzeichnender, eindeutiger Barcode (Stücke einer Phagen-DNA) hinzugegeben, um dadurch eine eventuelle Verwechslung von Probengefäßen aufdecken zu können. Die hypothetische Möglichkeit

der postanalytischen Fehlerquelle, bei der fälschlicherweise einer schon durchgeführten Sequenzierung eine falsche Probe zugeordnet wird, ist durch die Eindeutigkeit des mit-sequenzierten Barcodes ausgeschlossen.

Jedoch ist vor dem eigentlichen Eingang der Probe in die Sequenzieranlage eine Verwechslung durchaus denkbar: Als präanalytische Fehlerquelle (vor der eigentlichen Sequenzierung) kommt z. B. die eigentliche Probenentnahme, die bei Studienteilnehmenden häufig in Form von Tumor- und Kontrollproben erfolgt, in Frage. Diese Probenentnahmen finden selten zum gleichen Zeitpunkt statt; da das Tumorgewebe z. B. bei einer OP entnommen wird, während die Kontrollprobenentnahme aus gesundem Gewebe (z. B. Blut) Zellen desselben/derselben Patient_in meist zu einem anderen Zeitpunkt erfolgt, z. B. während eines Klinikaufenthalts oder ambulant. Das Verwechslungsrisiko wäre bei einer zeit- und ortgleichen Abnahme der Kontroll- und Tumorseite und simultanen Etikettierung der Proben deutlich geringer. In der Tat können die getrennten Abnahmeorte und -zeitpunkte eine potentielle Fehlerquelle bedeuten – wenn die Proben manuell falsch etikettiert werden. Nach den Erfahrungen in den Heidelberger onkologischen Sequenzierprogrammen tritt dieser Fehlertyp mit einer geschätzten Häufigkeit von weniger als 1% auf. Validierte Erhebungen zu diesen Fehlerquoten sind uns nicht bekannt.

In dem darauf folgenden Schritt der Verarbeitung, der eigentlichen Sequenzierung, würde eine stattgefundenen Verwechslung auffallen, da der Vergleich der Sequenzen von Tumorgenom und Keimbahn-/Kontrollgenom des/der Studienteilnehmenden widersprüchliche und auffällige Ergebnisse produzieren würde (z. B. betreffend der Gesamtzahl an Varianten zwischen Tumor- und Keimbahnprobe). Diese Widersprüchlichkeiten würden wiederum Aufklärungsmaßnahmen einleiten (z. B. erneute Probenabnahme und Wiederholung der Analysen).

Wie oben dargelegt, kommen Vertauschungen zwar vor, die implementierten qualitätssichernden Maßnahmen würden jedoch in diesem Beispiel eine fehlerhafte Zuordnung genomischer Rohdaten an die jeweiligen Studienteilnehmenden effektiv verhindern.

Eine Verwechslung wäre nur dann nicht ausgeschlossen, wenn bereits zum Abnahmezeitpunkt des Probenmaterials versehentlich simultan sowohl die Kontroll- als auch die Tumorseite falsch etikettiert werden würden. Dann fiel in der nachfolgenden Sequenzierung keine Widersprüchlichkeit zwischen den Proben auf und die Verwechslung würde nicht aufgedeckt werden.

Im Vergleich zum pathologischen Institut sind die translationalen Anwendungsgebiete der NGS Technologien eine relativ junge Entwicklung. Daher erscheint es uns empfehlenswert, Fragen, die eine Qualitätssicherung betreffen auch kontextsensitiv an den jeweiligen Sequenzierstandorten im Kreis der Projektbeteiligten zu bearbeiten. Parameter, wie die Häufigkeit eingehender Anfragen, und Häufigkeiten detektierter Probenverwechslungen sollten dokumentiert werden und auch vor Ort zu spezifischen, geeigneten Adaptionen der existierenden qualitätssichernden Maßnahmen führen. Insgesamt betrachtet erscheint das Risiko der Zuordnung falscher genomischer Rohdaten im uns bekannten Forschungskontext als sehr gering (<1%) und rechtfertigt keine zusätzliche Probenentnahme mit dem damit verbundenen finanziellen und logistischen Mehraufwand einer zusätzlichen bestätigenden genetischen Analyse.

Sollten Studienteilnehmende eine Sekundärnutzung der eigenen Rohdaten anstreben, dann sollte nach einer Aushändigung der Rohdaten auch die Verantwortung für die Nutzung der Rohdaten und damit auch der Durchführung einer Validierung der Sequenzierung und eines Identitätsabgleichs bei dem/der Studienteilnehmenden liegen.

6. KURZVERSION – VERFAHRENSABLAUF ZUR HERAUSGABE GENOMISCHER ROHDATEN

6.1 Zielsetzung

Diese Handreichung schlägt eine einheitliche Vorgehensweise bei der Herausgabe genomischer Rohdaten an Studienteilnehmende vor.

6.2 Geltungsbereich

Die Handreichung ist im Hinblick auf die Herausgabe genomischer Rohdaten an volljährige, einwilligungsfähige Studienteilnehmende verfasst. Im Falle von Anfragen, die eine Herausgabe an Eltern minderjähriger Kinder, an nicht-einwilligungsfähige Personen, oder auch an Verwandte für die Daten Verstorbener vorsehen, bedarf es weitergehender Überlegungen, da mitunter andere rechtliche und ethische Rahmenbedingungen gelten.

6.3 Verantwortlichkeiten und Aufgaben

Eine standortspezifische Planung des Herausgabeverfahrens sollte festlegen, in welcher Weise und von wem die genomischen Rohdaten an die jeweiligen Studienteilnehmenden ausgehändigt werden.

Tabelle 2: Verantwortlichkeiten und Aufgaben

| Verantwortlichkeiten | Aufgaben |
|--------------------------------------|---|
| Treuhänderfunktion | <ol style="list-style-type: none"> 1. Der/die Treuhänder_in kann Tätigkeiten an sachkundige, qualifizierte projektintern-verantwortliche Personen delegieren, behält aber die Gesamtverantwortung. 2. Schutz der Identität der Studienteilnehmenden: Der/die Treuhänder_in schützt die Identität der Studienteilnehmenden indem der Pseudonymisierungscode, der die Sequenzierdaten mit identifizierenden personenbezogenen Angaben (z. B. die Patientenakte, dem Namen) verknüpft, sicher verwaltet wird. 3. Die De-Kodierung ist daher nur den (wenigen) Treuhänder_innen gestattet und der direkt mit dieser Tätigkeit beauftragten, projekt-internen Person. 4. Übergabefunktion: Eine direkte Übergabe der kopierten Rohdaten erfolgt entweder über den/die Treuhänder_in oder einer von diesem/dieser beauftragten, projektinternen Person. |
| Projektintern-verantwortliche Person | <ol style="list-style-type: none"> 1. Führt Tätigkeiten aus, die über den/die Treuhänder_in an ihn/sie delegiert werden: <ul style="list-style-type: none"> · Herausgabe/Vermittlung des Informationsangebots: Informationsmaterialerstellung und Gesprächsführung · Einholen der schriftlichen Bestätigung: Aufklärung und Bestätigung der Verantwortungsübernahme durch den Studienteilnehmenden/die Studienteilnehmende. · Herausgabe der Datenkopie an den/die Studienteilnehmenden. |
| Datenarchiv | <ol style="list-style-type: none"> 1. Speicherung der pseudonymisierten Rohdaten auf ein geeignetes Medium. 2. Aushändigung der Datenkopie an den/die Treuhänder_in. |

6.4 Voraussetzung – Personal

6.4.1 Treuhänder_in

Der/die Treuhänder_in (z. B. Studienleiter_in) trägt die **Gesamtverantwortung** für den Verfahrensablauf. Da der/die Treuhänder_in für die richtige Zuordnung und De-Pseudonymisierung zuständig ist, kommt für diese Position die Studienleitung (Principal Investigator) selbst oder aber eine Person aus dem Studienteam in Frage. Die einzelnen Tätigkeiten innerhalb des Herausgabeverfahrens können über die treuhänderische Person an sachkundige, qualifizierte projektintern-verantwortliche Personen delegiert werden.

6.4.2 Projektinterne verantwortliche Person

Die projektintern-verantwortliche Person sollte mit dem Forschungsprojekt oder dem entsprechenden klinischen Programm vertraut sein und Kenntnis über die Bedeutung und potentielle Verwendung von Rohdaten sowie die rechtlichen Rahmenbedingungen der Datenherausgabe haben.¹¹⁶ Sie muss nicht notwendigerweise eine medizinische Ausbildung haben.

Weiterhin sollte die Person mit Laien über komplizierte fachliche Zusammenhänge gut verständlich kommunizieren können.

Da die Gespräche nicht mit einer genetischen Beratung durch ausgebildete Humangenetiker_innen zu verwechseln sind, ist es auch nicht geboten, dass ausgebildete Humangenetiker_innen oder Ärzt_innen mit genetischer Zusatzausbildung diese führen müssen. Dennoch ist es nötig, dass sich die aufklärende Person soweit mit dem Thema Rohdaten vertraut macht, dass sie über die damit verbundenen Möglichkeiten und Risiken aufklären kann.

6.5 Ablauf des Herausgabeprozesses

6.5.1 Wem sollten die genomischen Rohdaten ausgehändigt werden?

Die individuellen genomischen Rohdaten werden derjenigen Person ausgehändigt, deren Genom sequenziert wurde und die schriftlich bestätigt hat, dass sie Informationen über die Eigenschaften roher genomischer Daten und die Risiken, die mit einer Nutzung von genomischen Rohdaten verbunden sein können und die kopierten Daten erhalten hat.

6.5.2 Welche Dateien/Datenformate sollten bereitgestellt werden?

Grundsätzlich sollten die Gespräche auch Ziele und Vorstellungen der Studienteilnehmenden thematisieren, um dadurch das geeignete Datenformat zu bestimmen. Für das Erstellen einer vollständigen Rohdatenkopie wird prinzipiell ein BAM Datei-Format empfohlen, da weniger Speicherplatz als beim FASTQ Format benötigt wird und bei Bedarf eine

¹¹⁶ Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung: Stellungnahme. Nationaler Ethikrat. 2004: S. 68 f; Morr, Ulrike. Zulässigkeit von Biobanken aus verfassungsrechtlicher Sicht, 2005: S. 143; Söns, Udo. Biobanken im Spannungsfeld von Persönlichkeitsrecht und Forschungsfreiheit: eine Gefahr für Selbstbestimmungsrecht und Datenschutz?, 2008: S. 162; Antonow, Katrin. Der rechtliche Rahmen der Zulässigkeit für Biobanken zu Forschungszwecken, 2006: S. 205; Damm, Reinhard. „Gesetzgebungsprojekt Gentestgesetz—Regelungsprinzipien und Regelungsmaterien.“ MedR Medizinrecht 22.1 (2004): S. 1-19.

Rücktransformation möglich ist (s. Tabelle 1: Überblick über die Größe und Eigenschaften von Dateien der ersten Sequenzierschritte aus Ganzgenomanalysen).¹¹⁷

6.5.3 Durchführung

Das empfohlene mehrstufige Verfahren ist in Tabelle 3 übersichtlich zusammengefasst.

Der Ablauf beinhaltet sowohl ein erstes, in der Regel telefonisches Informationsgespräch, als auch ein zweites, persönliches Beratungsgespräch. Die Gespräche sollen unbedingt von einer schriftlichen Erklärung (s. 7.2) von Seiten des/der Studienteilnehmenden bescheinigt werden, da mit der geleisteten Unterschrift auch die Verantwortung für die zukünftige Handhabung und Nutzung der Rohdaten übertragen wird.

6.5.4 Zusammenfassende Kurzdarstellung, die als Grundlage für eine institutionelle Standardanweisung dienen soll (SOP – Standard Operating Procedure)

Tabelle 3: Zusammenfassende Kurzdarstellung

| | |
|--|--|
| Erstgespräch (telefonisch oder persönlich) | <p>Der/die Studienteilnehmende/Patient_in wird darüber informiert, dass das Recht auf Herausgabe der Rohdaten grundsätzlich anerkannt wird und es ein institutionell etabliertes Herausgabeverfahren gibt.</p> <p>Schilderung des Verfahrensablaufs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Es fallen prinzipiell keine Kosten für die Studienteilnehmenden für die Erstellung der ersten Datenkopie an. · Das Informationsangebot umfasst neben einem kürzeren Gespräch auch Informationsmaterial und ein Zweitgespräch. · Inhaltlich werden die allgemeinen Eigenschaften, Risiken und Chancen genomischer Rohdaten thematisiert. · Von Seiten der anfragenden Person sollte sowohl das Angebot einer Aufklärung über die möglichen Risiken und die Übernahme der Rohdatennutzungsverantwortung schriftlich bestätigt werden. · Die Herausgabe der Datenkopie muss schriftlich bestätigt werden. |
|--|--|

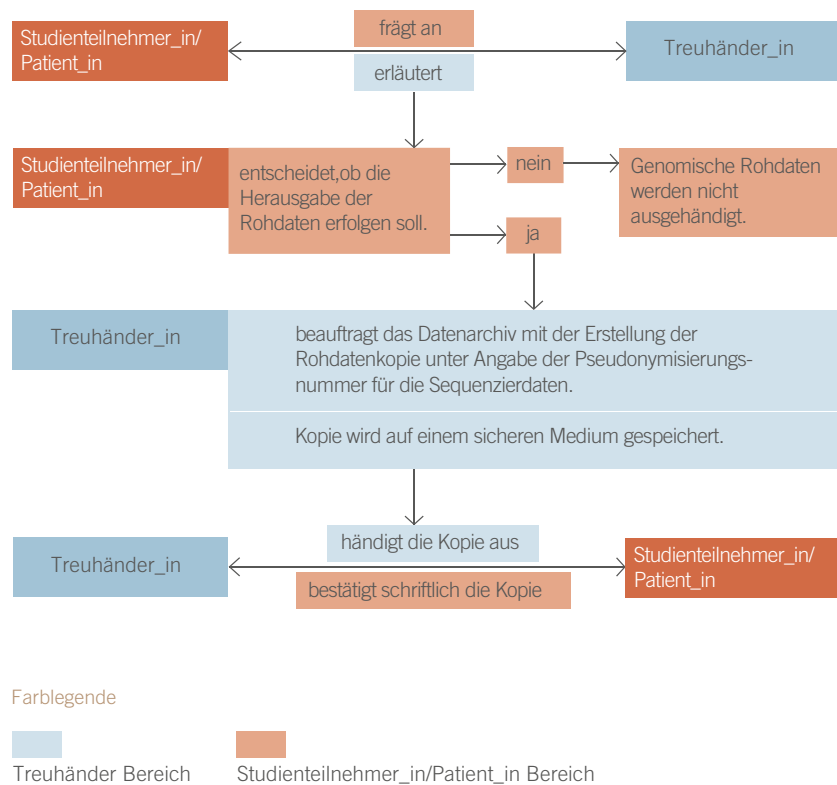
| | |
|---|--|
| Erstes Gespräch | <p>Wichtige Eigenschaften roher genomischer Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Es handelt sich um Daten, die in einem nicht-standardisierten Forschungsworkflow gewonnen wurden und ohne eine weitere Validierung in der Regel nicht zu medizinischen oder diagnostischen Zwecken genutzt werden können. · Um aus genomischen Rohdaten Informationen ableiten zu können, ist eine weiterführende Analyse durch Fachleute notwendig. · Weitere Analysen können u. U. gesundheitsrelevante Varianten identifizieren. Vor weiteren Schritten sollten eine Validierung der relevanten Varianten und eine vorherige Konsultation mit humangenetisch ausgebildetem Personal erfolgen. · Die Analysen können zu sensiblen Informationen über die Studienteilnehmenden und deren biologische Verwandte führen. Es sollte auf die Missbrauchsgefahren hingewiesen werden. · Falls die Sequenzierdaten aus dem Forschungskontext stammen, sollte das Erstnutzungsrecht der Datenerzeugenden beachtet werden. Eine Weitergabe der Daten an andere Forschungsgruppen sollte nur nach Inkenntnissnahme und Zustimmung der Datenerzeugenden erfolgen. |
| Aushändigung der schriftlichen Information | Zeit zum Lesen und Überlegen nach erfolgtem Erstgespräch und Aushändigung des Informationsmaterials (s. 7.1). |
| Zweites Gespräch (Persönliche Beratung) | <p>Beantwortung offener Fragen zur schriftlichen Information</p> <ul style="list-style-type: none"> · Im Hinblick auf die Auswahl des passenden Rohdatenformats sollte die Motivation für die Herausgabe der Rohdaten in Erfahrung gebracht werden. |
| Entscheidung des/der Studienteilnehmenden | Nach einer Bedenkzeit entscheidet sich der/die Studienteilnehmende, ob die Herausgabe der Datenkopie erfolgen soll. |
| Schriftliche Bestätigung | Falls eine direkte Herausgabe erwünscht ist, sollte von den jeweiligen Studienteilnehmenden eine schriftliche Erklärung für die Verantwortungsübernahme der zukünftigen Nutzung der eigenen Rohdaten unterschrieben werden (s. 7.2). |
| Auftrag an Datenarchiv | Der/die Treuhänder_in (oder eine von diesem/dieser beauftragten Person) erteilt dem Datenarchiv einen Auftrag für die Erstellung der Rohdatenkopie. Die dafür notwendige Pseudonymisierungsnummer des/der Studienteilnehmenden wird übermittelt. |
| Erstellung der Kopie (Speichermedium, z. B. Festplatte) | Die Rohdaten werden auf ein sicheres Speichermedium kopiert. |

¹¹⁷ Verbreitete Dateiformate, die allgemein anerkannt als genomische Rohdaten gelten, sind FASTQ, BAM, CRAM, oder VCF Dateien. VCF Dateien mit nicht-interpretierten Varianten sind die späteste bioinformatische Verarbeitungsstufe, die per Definition (s. Begriffsklärung Kapitel 2.2.1) noch dem Begriff „Rohdaten“ zugeordnet wird.

| | |
|---|---|
| Herausgabe der Kopie genomischer Rohdaten | Die Rohdatenkopie wird über einen/eine Treuhänder_in, einer von diesem/dieser direkt beauftragten Person, oder einer institutionell eingerichteten Vertrauensstelle überstellt und an den sich ausweisenden Studienteilnehmenden/die sich ausweisende Studienteilnehmende ausgehändigt. |
| Schriftliche Bestätigung | Der/die Studienteilnehmende bestätigt schriftlich die Herausgabe der Rohdatenkopie (s. 7.2). |

6.5.5 Die Handlungskette für die Herausgabe genomischer Rohdaten

Abbildung 1: Handlungskette zur Herausgabe genomischer Rohdaten an Patient_innen und Studienteilnehmende



7. ANHANG

7.1 Muster für eine Aufklärungsschrift zur Herausgabe genomischer Rohdaten

Genomische Rohdaten – Antworten auf Ihre Fragen

Sie haben den Wunsch geäußert Ihre genomischen Rohdaten zu erhalten. Dazu haben Sie möglicherweise viele Fragen zu deren Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten. Die folgenden Informationen sollen zum besseren Verständnis der Eigenschaften genomischer Rohdaten beitragen. Sie sollen Ihnen auch dabei helfen, informierte Entscheidungen bezüglich des Umgangs mit Ihren genomischen Rohdaten zu treffen.

Diese Aufklärungsschrift entstand auf Anregung von Ärzt_innen und Forschenden und ist als zusätzliches Angebot zu Beratungsgesprächen zu verstehen.¹¹⁸

Wie werden genomische Daten erzeugt?

Bei der Sequenzierung eines Genoms wird ein langes Molekül namens „Desoxyribonukleinsäure“ (DNA) abgelesen. DNA kann man sich als Kette aus vier verschiedenen Bausteinen vorstellen. Die Bausteine werden als Buchstaben dargestellt:

¹¹⁸ **Hinweis:** Falls diese genomischen Rohdaten im Rahmen eines Forschungsprojektes generiert wurden, darf eine Weiterverwertung in anderen Forschungsprojekten nur nach Rücksprache mit dem/der verantwortlichen Wissenschaftler_in dieses Forschungsprojektes erfolgen. Dies entspricht den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis. Wir bitten Sie, dies zu beachten.

Die vier Buchstaben der DNA sind Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). In der Folge der Aneinanderreihung der Bausteine (=Sequenz) ist die Bauanweisung für Proteine kodiert. Proteine sind für die Ausübung der normalen Funktionen von Zellen lebensnotwendig.

Methoden, die diese Buchstabensequenz bestimmen, werden als Sequenzierungstechnologien zusammengefasst. Die sogenannte Next-Generation-Sequencing(NGS) Technologie ist eine DNA-Sequenzierungstechnologie, mit deren Hilfe Milliarden von DNA-Moleküle parallel abgelesen werden können. Dabei werden zunächst kurze Sequenzabschnitte (~ 150 Buchstaben) der DNA sequenziert, die anschließend abgespeichert werden.

• Diese kurzen Sequenzabschnitte werden im **sogenannten FASTQ Format** gespeichert.

Die lange DNA-Sequenz eines menschlichen Genoms kann rechnerisch aus den kurzen Sequenzabschnitten zusammengebaut werden. Aus kleineren Teilen wird mittels Überlappungen zwischen den kurzen Sequenzabschnitten ein langes Molekül rekonstruiert.

Die Rekonstruktion eines Genoms erfolgt über ein humanes Referenzgenom, an dem die abgelesenen Sequenzen ausgerichtet werden. Das menschliche Referenzgenom wurde aus den Sequenzen der Genome

mehrerer Personen zusammengesetzt und wird international einheitlich genutzt.

- Der Ausrichtungsprozess am Referenzgenom erzeugt eine **BAM-Datei (Binary Alignment Map)** und eine zugehörige BAI-Datei (Binary Alignment Index).

Nachdem die kurzen Sequenzabschnitte an dem humanen Referenzgenom ausgerichtet wurden, können die Unterschiede zwischen dem sequenzierten Genom und dem Referenzgenom erkannt werden.

- Dieser Vorgang wird als „Varianten-Aufruf“ bezeichnet und erzeugt Dateien im **Varianten Call-Format (VCF)**.

In diesem „rohen“ Verarbeitungsstadium ergeben die Daten noch keinen erkennbaren „Sinn“.

Falls die rohen genomischen Daten weiter ausgewertet werden, kann jedoch Information gewonnen werden, welche für Menschen bedeutungsvoll ist. Allerdings ist die Bearbeitung kompliziert und erfordert Fachkenntnisse.

Sie können verschiedenen rohe Datenformate erhalten: FASTQ, BAM, oder VCF-Dateien.

Was sind „Varianten“?

Varianten sind Unterschiede, die zwischen einem Genom und einem Referenzgenom entdeckt wurden. In der Menschheitsgeschichte wurde das Genom über die Generationen so oft kopiert, dass klei-

nere Unterschiede zwischen verschiedenen Genomen ganz normal und natürlich sind. Diese Unterschiede machen uns einzigartig.

Gerade bei genomischen Rohdaten aus einer Ganzgenomsequenzierung erwartet man Millionen solcher Varianten.

- Nur ein Bruchteil dieser Varianten wird mit Krankheiten in Zusammenhang gebracht. Viele der Varianten sind daher als normal bzw. gesund einzuschätzen.

- Die mögliche Bedeutung vieler Varianten ist unklar.

Warum ist eine Unterscheidung zwischen „tumorspezifischen“ und „vererbaren“ Varianten wichtig?

Bei Krebserkrankungen versucht man Varianten zu finden, die mit dem Krebswachstum in Zusammenhang stehen. Dafür wird Tumormaterial und auch eine Kontrollprobe (Blut oder Gewebe) entnommen. Diese doppelte Probenentnahme ist wichtig, um herauszufinden, welche der gefundenen Varianten nur im Tumor vorkommen und nicht ebenfalls im normalen Körpergewebe vorhanden sind.

- Die Varianten, die nur im Tumor vorkommen werden „tumorspezifisch“ genannt. Diese Varianten können als therapeutische Angriffspunkte dienen und sind dementsprechend für die Behandlungsplanung der Krebserkrankung von Bedeutung.

- Über die Auswertung der Kontrollproben

können neben den tumorspezifischen Varianten auch erbliche Varianten gefunden werden. Diese erblichen Varianten können sowohl für die Krebserkrankung, aber auch für ganz andere Erkrankungen bedeutsam sein.

- **Sobald es sich um die erbliche Form von Varianten handelt, kann diese Information für die Familienangehörigen wichtig sein.**

Was ist besonders an genomischen Daten?

- Genomische Daten sind wie ein Fingerabdruck von Ihnen. Ihre genomische Daten sind eindeutig für Sie und daher von Natur aus **identifizierend**.

- Genomische Daten können **persönliche Informationen zu Anlageträgerschaft** für bestimmte Eigenschaften oder ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Erkrankung enthalten.

- Sie teilen **„gemeinsames“ Erbgut** mit Ihrer Familie. Wegen der Vererbung können Ergebnisse aus Ihrer Sequenzierung nicht nur Sie, sondern auch blutsverwandte Angehörige mitbetreffen.

Was ist besonders an genomischen Rohdaten?

- Rohdaten enthalten, im Gegensatz zu ausgewerteten genomischen Daten, in diesem unbearbeiteten Zustand noch nichts erkennbar Bedeutungsvolles.

- Die Sequenz von rohen Sequenzierdaten kann auch Fehler aufweisen, die nur von Fachleuten erkannt werden. Unerkannt könnten solche Fehler zu falschen Schlüssen führen.

Aufgrund der persönlichen Informationen, die genomische Daten enthalten, existieren Risiken für die Privatsphäre. Die weitere Auswertung der Rohdaten zu einem bedeutungsvollen Inhalt ist kompliziert und erfordert gut ausgebildete Fachleute.

Bei einer weiterführenden Auswertung können auch Varianten mit möglicher gesundheitlicher Bedeutung gefunden werden.

In diesem Fall empfehlen wir eine erneute Überprüfung der Sequenz und eine zusätzliche humangenetische Beratung.

Welche Risiken können durch eine Nutzung genomischer Rohdaten entstehen?

- **Die Risiken bei einer mangelhaften Auswertung genomischer Rohdaten**

Gerade die Ganzgenomsequenzierung hat durch die Auswertung das Potential, neuartige Veränderungen (Varianten) zu finden, deren biologische und erst recht medizinische Bedeutung noch gänzlich unklar sind.

Das hat jedoch auch zur Folge, dass für die Interpretation dieser Daten sehr komplexe analytische und bioinformatische Prozesse sowie eine enge Absprache zwischen behandelnden Ärzt_innen und eingebundenen Forschenden benötigt werden.

· Ohne die Einbindung der Erfahrung und Expertise bei der Erstellung und Auswertung der komplexen Daten besteht die Gefahr, dass Sie falsche Ergebnisse oder nicht ausreichend ausgewogene Interpretationen erhalten, die Ihnen schaden könnten.¹¹⁹

· **Das Risiko der genetischen Diskriminierung**

Damit genetische Veranlagung nicht zu Diskriminierung führt, werden in Deutschland Patient_innen seit 2010 über das Gendiagnostikgesetz vor einer „Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften“ geschützt (§1 des GenDG). Das GenDG verbietet es Krankenversicherungsunternehmen und Arbeitgebern, Personen aufgrund ihrer genetischen Eigenschaften zu diskriminieren. Allerdings ist bei Versicherungen eine Nutzung von vorher durchgeführten Genanalysen entsprechend der gesetzlichen Vorschrift (§18 GenDG) dann erlaubt, wenn „die Lebensversicherung, die Berufsunfähigkeitsversicherung, die Erwerbsunfähigkeitsversicherung und die Pflegerentenversicherung (...) eine Leis-

¹¹⁹ Ein privater Anbieter für genetische Tests hatte die Proben der Kunden verwechselt. Verbraucher erhielten falsche Ergebnisse. MacArthur D., *Sample Swap at 23andMe: A Cautionary Tale* (06.07.2010), URL: <https://www.wired.com/2010/06/sample-swaps-at-23andme-a-cautionary-tale/> (Stand: 26.04.2019)

Im Rahmen einer Untersuchung zur Genauigkeit der Analysen bei privaten genetischen Testanbietern wurden identische Proben von Kunden an verschiedene Privatanbieter verschickt. In ungefähr einem Drittel der Analysen wurden unterschiedliche Ergebnisse ermittelt. Ng, P., Murray S., *An Agenda for Personalized Medicine*, in: *Nature* 641 Nr. 7265 (2009), S. 724–26
In einer aktuellen Untersuchung zur Zuverlässigkeit gesundheitsrelevanter Ergebnisse von DTC-GT Firmen wurden in über 40% der Fälle falsch interpretierte und falsch-positive Ergebnisse an die Verbraucher ausgehändigt. Tandy-Conner S. et al., *False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care*, in: *Genet Med.* 20 Nr.12 (2018), S. 1515–1521.

tung von mehr als 300 000 Euro oder mehr als 30 000 Euro Jahresrente“ beinhaltet.

· **Risiken für die Informationelle Selbstbestimmung bei genomischen Daten**

Über die weitere Auswertung genomischer Rohdaten können persönliche Informationen über Sie in Erfahrung gebracht werden. Daher besteht bei einer Nutzung Privatsphäre.

Nicht jede_r Patient_in oder Studienteilnehmende möchte, dass Dritte ohne seine/ihre Zustimmung Informationen über eine Krankheitsveranlagung erhalten.

· **Gibt es einen 100% Schutz der genetischen Privatsphäre?**

Trotz der Schutzvorkehrungen über den Gesetzgeber bleibt der 100%ige Schutz der genetischen Privatsphäre schwierig, da Ihr Genom wie ein persönlicher Fingerabdruck ist.

Je mehr Möglichkeiten es gibt, Ihre genetischen Daten, z. B. aus öffentlichen Datenbanken für die Ahnenforschung mit anderen Einträgen, z. B. in sozialen Medien, zu verknüpfen, desto leichter wird die Zuordnung genomischer Daten zu Ihrer Person.

· **Was bedeutet Verknüpfung von Daten?**

Ein Beispiel aus den USA soll Ihnen verdeutlichen, wie Dritte genomische Daten aus öffentlich zugänglichen Datenbanken und zusätzliche Informationen verwenden können, um eine Person zu finden. In dem aufgeführten Beispiel konnte das

FBI einen lange vergeblich gesuchten Serienmörder, den „Golden State Serien Killer“, über eine öffentlich zugängliche Herkunfts-Datenbank identifizierten. Prinzipiell können anhand solcher Datenbanken Informationen über die eigene Herkunft, über die Vorfahren und bis dahin unbekannte Familienangehörige erhalten werden. Die Nutzer lassen ihre DNA sequenzieren, auswerten und laden das DNA-Profil anschließend in die öffentliche Datenbank hoch.

Über DNA-Spuren des Golden State Killers, die aus den Tatorten stammten, wurde ein DNA-Profil/genetischer Fingerabdruck des Täters erstellt. Mittels dieses Fingerabdrucks suchte man in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zur Ahnenforschung nach DNA Profilen, die ähnlich zum DNA Profil des Täters waren. In dem konkreten Fall ergab die Durchsuchung der fast 1 Million Profile der Datenbank, dass mehrere der in der Datenbank registrierten Personen mit dem Täter verwandt waren. Wie sich herausstellte, handelte es sich um Cousins dritten und vierten Grades. Zusätzliche Informationen, wie die Rekonstruktion des Stammbaums der Familie, dem ungefähren Alter des Täters und der Verbrechenorte, ermöglichten es den Ermittlern schließlich, die Verdächtigen auf eine einzelne Person einzugrenzen. Eine erneute Probenauswertung dieses Mannes brachte dann Gewissheit: Sein DNA-Profil passte hundertprozentig zu dem des Täters. So wurde der Fall nach Jahren endlich aufgeklärt.¹²⁰ Obwohl der Verdächtige selbst noch nie

¹²⁰ Syndercombe Court DForensic genealogy: Some serious concerns, in: *Forensic Sci Int Genet* Nr. 36 (2018), S. 203–204.

einen DNA-Test durchgeführt hatte, war die Rekonstruktion des Familienstammbaums das fehlende Bindeglied, welches mit zusätzlichen Informationen eine Aufklärung des Verbrechens ermöglichte.

· **Wie können Sie ihre genetische Privatsphäre schützen?**

Genomdaten aus der Forschung werden in zugangskontrollierten Datenbanken gespeichert und die Auswertung lediglich für festgelegte Zwecke erlaubt. In der Forschung werden genomische Daten meist pseudonymisiert gespeichert. Daher ist eine Verknüpfung zwischen Ihnen als Person und Ihren genomischen Daten nur über die Kenntnis eines Codes und einer Zugangsberechtigung möglich. Der Zugang zu Ihren Daten wird nur im Forschungskontext und nach eingehender Prüfung der Antragstellenden gewährt.

· **Das Risiko re-identifiziert zu werden kann sich erhöhen durch folgende Punkte:**

A. Einer Speicherung Ihrer genomischen Rohdaten entweder in öffentlich zugänglichen Datenbanken oder bei (Internet-) Firmen.

B. Indem zusätzliche, öffentlich zugängliche Informationen über Sie in anderen Datenbanken oder in sozialen Medien Einträgen vorliegen.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit diesen Informationen helfen konnten, Ihre Fragen zu den Chancen und Risiken der Weitergabe Ihrer Genomdaten zu beantworten.

Vor einer Auswertung und Nutzung der genomischen Rohdaten könnten Sie sich aber noch folgende Fragen stellen, wie z. B.:

- Wer hat langfristig die Kontrolle über Ihre genomischen Rohdaten?
- Welche Informationen werden möglicherweise über Sie preisgegeben und an wen?

Wir würden uns freuen, Ihnen diese und mögliche weitere Fragen in einem Informationsgespräch zu beantworten.

7.2 Muster für die Erklärung des/der Studienteilnehmenden/Patient_in zum Informationsangebot und zu den herausgegebenen Rohdaten

Name des/der Studienteilnehmenden/Patient_in: _____

a) Ich bin telefonisch und/oder schriftlich (bitte Unzutreffendes streichen) über generelle Aspekte des mich betreffenden und von mir angefragten Rohdatentyps informiert worden.

b) Ich habe ausführliche schriftliche Informationen zur allgemeinen Natur genomischer Rohdaten und über die potenziell aus diesen Rohdaten gewinnbaren gesundheitsrelevanten Informationen erhalten.

· Mir ist bewusst, dass es sich bei den Daten um Daten aus dem Wissenschaftskontext handelt. Ohne weitere klinisch-diagnostische Validierung sollten diese Ergebnisse nicht für eine klinische Diagnose verwendet werden.

· Mir ist bewusst, dass mögliches, aus den Rohdaten generierbares Wissen auch eine psychische oder soziale Belastung darstellen kann.

· Des Weiteren habe ich Informationen zu Risiken und Gefahren in Hinblick auf den Datenschutz (Identifizierbarkeit anhand genomischer Rohdaten, Gefahr des Datenmissbrauchs, Möglichkeit von Offenbarungsverpflichtungen) zur Kenntnis genommen.

c) Ich habe ein mir angebotenes individuelles Beratungsgespräch in Anspruch genommen.

oder

Ich habe auf ein mir angebotenes individuelles Beratungsgespräch verzichtet. (bitte Unzutreffendes streichen)

d) Ich habe zur Kenntnis genommen, dass es sich bei den Rohdaten um sensible Daten handelt, die sowohl mich selbst als auch meine Verwandten betreffen.

e) Mit der Übergabe der Rohdaten an mich übernehme ich die Verantwortung für die weitere Handhabung und Sicherheit der transferierten Rohdaten und für mögliche Konsequenzen, die sich aus meinem Umgang mit den Rohdaten für mich oder für Dritte ergeben.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Studienteilnehmenden/Patient_in

