

Erläuterungen zur Checkliste für Kontrollen von Einrichtungen, die genetische Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 68 GTG durchführen

Vorwort:

Gentechnische Anlagen (Anlagen, die für Arbeiten mit GVO im geschlossenen System bestimmt sind) werden von der dafür zuständigen Gentechnikabteilung des BMGF regelmäßigen Kontrollen unterzogen. Für diese Kontrollen existieren europaweit harmonisierte Checklisten, die auf der EU Richtlinie 98/81 basieren. Diese Checklisten dienen dazu, Kontrollen von gentechnischen Labors zu standardisieren. Geht es bei den Kontrollen von gentechnischen Anlagen im geschlossenen System vorrangig um die Sicherheit von Mensch und Umwelt (GVOs dürfen aus einem geschlossenen System nicht entweichen), so geht es bei Kontrollen von Einrichtungen, die genetische Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen durchführen, hauptsächlich um die Qualitätssicherung und die Verhinderung von falschen Ergebnissen. Des Weiteren muss auch der Datenschutz und die Beratung gesichert sein.

Derzeit gibt es für genetische Analysen zu medizinischen Zwecken, im Gegensatz zu den Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen im geschlossenen System, keine Verordnungen oder Richtlinien auf EU-Ebene. Österreich hat bereits seit 1995 im Rahmen des Gentechnikgesetzes genetische Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen geregelt. Für die Durchführung von prädiktiven genetischen Analysen ist dabei eine behördliche Zulassung der Einrichtung nötig.

Es wird nun (auch auf Anregung vieler Betreiber von Einrichtungen, die genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken durchführen) begonnen, auch in diesem Teilgebiet Kontrollen durchzuführen. Dazu wurde, ausgehend von bestehenden Leitlinien zum Qualitätsmanagement (hauptsächlich aus Deutschland sowie relevanten ISO-Normen), die hier vorliegende Checkliste erstellt.

Die Liste soll alle Arten der in Österreich durchgeführten und zulassungspflichtigen genetischen Analysen abdecken und der Behörde, aber auch den Anbietern, die Möglichkeit geben, die Qualitätssicherungsmaßnahmen zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern, so dass eine einwandfreie Durchführung genetischer Analysen im Sinne des Patienten gegeben ist.

A.) Molekulargenetische Untersuchungen:

A.1. Personal:

Beim technischen Personal, das an den molekularbiologischen Untersuchungen beteiligt ist, wird eine für die durchgeführten Tätigkeiten qualifizierende Berufsausbildung vorausgesetzt. Beispiele für eine solche Berufsausbildung sind die Ausbildung zum Biomedizinischen Analytiker (vormals Medizinisch-technischer Analytiker), eine einschlägige Fachhochschulausbildung, ein (Teil-) Studium der Genetik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin etc., also alle Ausbildungen bei denen molekularbiologische Methoden wie z.B. DNA-/RNA-Extraktion, PCR, Restriktionsfragmentlängenpolymorphismusanalysen (RFLP), Elektrophoresetechniken, Chromosomenanalysen etc. erlernt werden.

Für neu angestellte Mitarbeiter muss sichergestellt werden, dass diese die benötigten Methoden, so wie sie in der Einrichtung durchgeführt werden (nach SOP), unter Aufsicht erlernen, bevor sie selbständige Analysen durchführen. Diese Schulungen sollten schriftlich dokumentiert werden.

Der Laborleiter hat für regelmäßige Schulungen und entsprechende Weiterbildung des Personals zu sorgen. Dabei sollten mit den Mitarbeitern, die in der Einrichtung geltenden SOPs, die Hygiene- und Reinigungspläne, die Zugangsregelungen, die Art der Dokumentation sowie alle weiteren relevanten Arbeitsvorschriften durchgegangen und diskutiert werden.

Es ist durch eine genügende Anzahl von Mitarbeitern sicherzustellen, dass alle in der betreffenden Einrichtung anfallenden Analysen sachgerecht und einwandfrei durchgeführt werden können. Sollten nicht genügend Personen zur Durchführung der anfallenden Analysen verfügbar sein, so sollte entweder das Personal aufgestockt oder die Anzahl der Aufträge verringert werden.

Gemäß § 73 GTG (Meldepflichten) hat der Leiter einer Einrichtung gemäß § 68 unter anderem der Behörde alle im Hinblick auf die Durchführung von genetischen Analysen des Typs 3 oder 4 wesentlichen Änderungen der personellen Ausstattung der Einrichtung unverzüglich zu melden. Von besonderer Bedeutung ist dabei die gemäß § 68a Abs. 5 verpflichtende unverzügliche Meldung des Ausscheidens bzw. jedes Wechsels des Laborleiters. Diese Meldung hat unter Anschluss der für die vom Leiter bestellte Ersatzperson erforderlichen Nachweise schriftlich zu erfolgen.

A.2. Räumlichkeiten:

Die bei genetischen Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen hauptsächlich durchgeführten Amplifikationstechniken erfordern eine räumliche Trennung der einzelnen Arbeitsbereiche zur Vermeidung von Fehlresultaten. Es muss daher eine den verschiedenen Arbeitsschritten und angebotenen Analysen entsprechende Anzahl von Räumen vorhanden sein.

Der Bereich der Probenvorbereitung muss vom Analysebereich im Laboratorium räumlich getrennt sein, um Kontaminationen zu vermeiden. Im Raum für die Probenvorbereitung, dem „prä-PCR“ Raum sollte die Extraktion der DNA, die DNA Quantifizierung und das Ansetzen der PCR (dies optimalerweise in einer eigenen PCR-Work-Station oder einer Laminar Flow) erfolgen. Darüber hinaus sollten in diesem Raum auch die Standards, die DNA Extrakte sowie die für die PCR

benötigten Reagenzien gelagert werden. In dem, vom „prä-PCR“ Raum baulich getrennten „post-PCR“ Raum sollte die Amplifikation im Thermocycler, die Probenaufbereitung für die Elektrophorese sowie die elektrophoretische Auftrennung und die Dokumentation stattfinden. Die Lagerung und Entsorgung der PCR-Amplifikate sollte ebenfalls in diesem Bereich stattfinden.

Der Zugang zu den einzelnen Bereichen („prä-PCR“ und „post-PCR“) sollte geregelt und eingeschränkt erfolgen: Zugangsberechtigt ist nur vom Laborleiter autorisiertes Personal. Zusätzlich sollte eine Art Einbahnsystem gelten. Es sollte vermieden werden vom „post-PCR“ in den „prä-PCR“ Raum zu gehen, um dadurch das Kontaminationsrisiko zu vermindern.

Das Labor sollte derart eingerichtet sein, dass eine gegebenenfalls nötige Dekontamination (z.B. durch UV-Bestrahlung) der Arbeitsflächen möglich ist. Daher müssen die Oberflächen der Arbeitsflächen gegen übliche Dekontaminationsmittel sowie gegen UV-Strahlen beständig sein.

Alle verwendeten Geräte (z.B. Laminar Flow, PCR-Work-Station, Zentrifugen, PCR Geräte etc.) sollten regelmäßig gereinigt und dekontaminiert werden. Dazu empfiehlt sich die Erstellung eines Reinigungsplans sowie das Führen von Logbüchern für die einzelnen Geräte, in denen die durchgeführten Reinigungen dokumentiert sind.

Die Reinigung der Geräte sollte vom Laborpersonal durchgeführt werden, da diese Personen mit den Geräten vertraut sind. Sollte die Reinigung von externem Reinigungspersonal durchgeführt werden, so sind diese Personen mit den Zugangsbeschränkungen, den Maßnahmen zur Kontaminationsvermeidung sowie mit der Funktionsweise der Geräte vertraut zu machen.

Auch dem externen Reinigungspersonal (Raumpfleger) sollte ein Reinigungsplan vorgelegt werden, in dem die Aufgaben genauest beschrieben sind. Die Kenntnisnahme des Reinigungsplans durch das Raumpflegerpersonal sollte ebenfalls schriftlich dokumentiert werden.

A.3. Geräte und Einrichtungen:

Für die einzelnen Arbeitsbereiche („prä-PCR“ und „post-PCR“) sollten jeweils eigene Gerätschaften vorhanden und als dem jeweiligen Bereich zugehörig gekennzeichnet sein. Diese Gerätschaften sollten im Sinne der Kontaminationsvermeidung nicht ohne vorhergehende gründliche Reinigung und Dekontamination innerhalb der Bereiche ausgetauscht werden. Gleiches gilt auch für die Arbeitskleidung. Es empfiehlt sich, vor dem Verlassen des „prä-PCR“ Bereiches und vor dem Betreten des „post-PCR“ Bereiches die Arbeitskleidung (Arbeitsmantel, Handschuhe etc.) zu wechseln. Optimalerweise sollte auch die Arbeitskleidung als dem jeweiligen Arbeitsbereich zugehörig gekennzeichnet sein.

Um das Kontaminationsrisiko zu minimieren ist es unerlässlich, dass für die verschiedenen Arbeitsbereiche eigene Pipettensätze vorhanden sind. Diese sind eindeutig zu kennzeichnen und keinesfalls in anderen als den vorgesehenen Arbeitsbereichen zu verwenden.

Ein weiteres Risiko für Kontaminationen stellen Aerosole dar. Daher ist die Aerosolbildung, z.B. durch das Verwenden von aerosoldichten Einmalpipettenspitzen, auf ein Minimum zu reduzieren.

Die regelmäßige Überprüfung der Funktionalität der für die Analytik verwendeten Geräte ist für Qualitätssicherung der Analysen unerlässlich. Diese Überprüfung samt den Ergebnissen ist schriftlich zu dokumentieren. Auch hierzu eignet sich am besten die Erstellung eines Serviceplans samt Führen eines Logbuches. Zu den überprüfenden Geräten zählen unter anderem Thermocycler, Sequenzierautomaten, Kühl- und Tiefkühlschränke, Analysegeräte wie z.B. DHPLC etc. Auch die regelmäßige Überprüfung der Funktionalität und Genauigkeit, sowie die regelmäßige Nacheichung der Pipetten ist unerlässlich.

A.4. Reagenzien:

In Lösung befindliche Reagenzien wie z.B.: dNTPs oder Primer, aber auch nucleasefreies, steriles ddH₂O sollten, wenn möglich, immer in Aliquots gelagert werden. Dadurch wird das Kontaminationsrisiko verringert.

Ebenso unerlässlich ist die regelmäßige Kontrolle der Ablaufdaten der Reagenzien wie z.B. Polymerasen und Restriktionsendonucleasen. Reagenzien sollten nach Überschreitung des Ablaufdatums nicht mehr für genetische Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen verwendet werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass falsche Ergebnisse nicht aufgrund von nicht funktionellen Reagenzien erhalten werden.

Des Weiteren sollten die Reagenzien unter den vom Hersteller vorgeschriebenen Lagertemperaturen und Lagerbedingungen aufbewahrt werden. Nur bei Einhaltung dieser Vorschriften ist eine einwandfreie Funktionalität der verwendeten Reagenzien bis zum Ablaufdatum gewährleistet.

A.5. Untersuchungsverfahren:

Die Nukleinsäureextraktion sowie die Aufreinigung der Nukleinsäuren sollte, wenn möglich, nach einer Standardvorschrift durchgeführt werden. Solche Standardvorschriften können bereits publizierte, validierte und häufig verwendete Methoden sein. Bei der Verwendung von DNA-Präparations Kits ist die vom Hersteller vorgeschriebene Verfahrensweise einzuhalten. Die Einhaltung von Standardvorschriften ist ein wichtiges Kriterium um vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse von hoher Qualität zu erzielen.

Sollte es nicht möglich sein, die Nukleinsäureextraktion und Nukleinsäureaufreinigung nach einer bereits publizierten und validierten Methode durchzuführen, oder sollte kein Kit verwendet werden, so ist es zulässig, eine eigene Standardvorschrift zu entwickeln. Die Validierung dieser Methode muss allerdings dokumentiert sein, bevor diese Methode für genetische Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen verwendet werden darf.

Sollten die extrahierten Nukleinsäuren länger gelagert werden, so ist darauf zu achten, dass die Degradation der Nukleinsäuren minimiert wird. Hochmolekulare genomische DNA sollte nicht zu oft eingefroren und wieder aufgetaut werden, da durch die dabei entstehenden Scherkräfte eine Degradation der DNA erfolgen kann, die unter Umständen die Qualität der Analysen beeinflusst. Eine übliche Lagerung der DNA erfolgt bei 4° C. Sollten die Proben eingefroren werden, empfiehlt es sich die Proben zu aliquotieren.

Sollte es für eine Analyse nötig sein, gleiche Konzentrationen der DNA einzusetzen, so sollte die DNA-Konzentration bestimmt werden. Dies kann überschlagsmäßig durch einen Vergleich mit einem Standard auf einem Agarose- oder Polyacrylamidgel erfolgen. Genauer ist die Bestimmung der DNA-Konzentration mittel UV-Absorptionsmessung.

Ist es bei Analysen wichtig, dass die DNA nicht degradiert ist, so sollte die Intaktheit der genomischen DNA überprüft werden. Hierzu empfiehlt es sich die in Lösung befindliche DNA, in einer geeigneten Konzentration, auf ein 0,8% Agarosegel aufzutragen. Nach der Elektrophorese und Färbung sollte nur die Kompressionsbande sichtbar sein.

Bei Restriktionsanalysen sollte ein vollständiger Verdau der DNA sichergestellt werden. Dies kann durch die Einhaltung der Herstellervorschriften in Bezug auf Reaktionstemperatur, Inkubationszeit und Puffer für die entsprechende Restriktionsendonuclease erreicht werden. Ebenso kann die verwendete DNA-Konzentration den vollständigen Verdau beeinflussen. Der vollständige Verdau sollte mittels Gelelektrophorese überprüft werden.

Die Restriktionsendonucleasen sollten auch stets gemäß den Hersteller-vorschriften gelagert werden. Die Einhaltung dieser Vorschriften erhöht die Wahrscheinlichkeit eines vollständigen Verdau und damit die Qualität der Analysen.

Bei jeder Elektrophorese sollten, wenn nötig, geeignete Molekulargewichtsmarker mitgeführt werden, um so die Größe der aufgetrennten Bande festzustellen. Farbmarker zur Bestimmung des Endpunktes des Gelelektrophoreselaufes sollten ebenfalls mitgeführt werden.

Durch das Mitführen von Farbmarkern kann abgeschätzt werden, wann für die zu erwartenden Fragmentgrößen die optimale Auftrennung gegeben ist.

Bromphenolblau z.B. kann je nach Gelkonzentration einer bestimmten Bandengröße zugeordnet werden. Jeder Gellauf sollte gefärbt und photographisch dokumentiert werden.

Bei Hybridisierungsverfahren sollte immer die Spezifität der verwendeten Sonden durch z.B. Mitführen von Positiv- und Negativkontrollen überprüft werden.

Bei Amplifikationsverfahren (PCR) sollte durch Anwendung geeigneter physikalischer Maßnahmen und Verfahrenskontrollen die Möglichkeit einer Kontamination oder Verschleppung (falsch positive Ergebnisse) so gering wie möglich gehalten werden. Dies kann durch das Einrichten von streng getrennten Arbeitsbereichen, insbesondere für die Vorbereitung der Amplifikation und die Bearbeitung der Proben nach der Amplifikation, einschließlich der Labor-ausrüstung und Laborhilfsmittel erfolgen. Die Aerosolbildung sollte so gering wie möglich gehalten werden. Die Zugabe der Untersuchungsprobe sollte nach Zugabe aller Reagenzien erfolgen. Innerhalb einer Untersuchungsreihe empfiehlt es sich die Abfolge der Vorbereitung und Auftrennung wie folgt einzuhalten: Untersuchungsproben, danach Positivkontrolle, danach Negativkontrolle. Die Benutzerhinweise der Hersteller kommerziell erhältlicher Kits, mit Angaben zur Herkunft, der Chargennummer des Verfallsdatums und der Lagerbedingungen sollte wenn möglich aufbewahrt werden. Insbesondere die Kenntnis der Chargennummer kann bei eventuellen Reklamationen hilfreich sein.

Beim Resuspendieren der lyophilisierten Primer sollte besonders auf nucleasefreies Arbeiten geachtet werden. Die resuspendierten Primer sollten am besten bei -20° C gelagert werden.

Die Nukleotide sollten aliquotiert und ebenfalls bei -20° C gelagert werden. Ein zu häufiges Auftauen und wieder Einfrieren sollte vermieden werden, da die dNTPs dagegen empfindlich sind und degradieren.

Es ist wichtig, dass die Bedingungen für jede PCR optimiert sind. Die Annealingtemperatur sollte an die verwendeten Primer angepasst sein. Wenn die Schmelztemperatur der Primer unter der verwendeten Annealingtemperatur liegt, kommt es zu keiner Hybridisierung der Primer an das Template und folglich zu keiner Amplifikation. Die Amplifikation wird dabei auch dann inhibiert, wenn nur ein Primer eine höhere Schmelztemperatur als die verwendete Annealingtemperatur besitzt. Idealerweise sollten daher immer zwei Primer mit ähnlicher Schmelztemperatur (+/- 2 °C) verwendet werden. Die Extensiontemperatur sollte sich an der vom Hersteller der Polymerase vorgeschlagenen Temperatur orientieren.

Ebenso sollten die eingesetzten Konzentrationen der Reagenzien (Polymerase, Primer, dNTPs, Mg₂⁺ und Template) für jede PCR optimiert sein. Eine zu hohe dNTP Konzentration kann die PCR inhibieren. Eine zu hohe Polymerasekonzentration kann zu einem sogenannten „Schmier“ durch unspezifisch synthetisierte DNA Stücke unterschiedlicher Größe führen. Eine zu niedrige Primerkonzentration führt dazu, dass kein oder nur unzureichendes Produkt gebildet wird. Eine zu hohe Primerkonzentration führt dazu, dass die Primer dimerisieren und dadurch die Amplifikation ebenfalls inhibiert wird. Ebenso kann eine zu hohe Template Konzentration dazu führen, dass bereits während der Anfangszyklen vorzeitig die Primer abgefangen werden, eine zu niedrige Template Konzentration bringt erfahrungsgemäß nur schwach oder gar nicht detektierbare DNA-Produkte auf dem Analysegegel.

Die für jede PCR optimierten Bedingungen sollten schriftlich niedergelegt sein, und allen Mitarbeitern zugänglich gemacht werden.

Des Weiteren sollten bei der PCR alle notwendigen Kontrollproben mitgeführt werden. Das Mitführen einer Negativkontrolle (also eines Ansatzes der kein Template enthält) sollte ebenfalls bei jeder PCR selbstverständlich sein, um mögliche Kontaminationen nachzuweisen.

Bei Amplifikationstests, bei denen das Fehlen einer nachweisbaren Bande ein positives Ergebnis bedeutet, sollten immer Positivkontrollen, die die Zielsequenz beinhalten, mitgeführt werden um die Funktionalität der PCR nachzuweisen.

A.6. Qualitätsmanagement:

Um die für genetische Analysen zu medizinischen Zwecken am Menschen nötige Qualität zu erreichen, sollten einige Punkte aus dem Qualitätsmanagement eingehalten werden. So sollten für jede individuelle Untersuchungsreihe die Menge und die Qualität der eingesetzten Nukleinsäuren sowie die Untersuchungsmethoden und Untersuchungsbedingungen protokolliert werden. Ebenso empfiehlt es sich, die Chargennummern (wenn vorhanden) der in den einzelnen Untersuchungsgängen verwendeten Reagenzien (z.B. Enzyme, Primer und Sonden etc.) in die Untersuchungsprotokolle aufzunehmen. Diese Maßnahmen erlauben eine effizientere Nachverfolgung der Analyse, vor allem bei unerwarteten Ergebnissen oder misslungenen Reaktionen. Misslungene Untersuchungen sowie die danach durchgeführten Korrekturmaßnahmen sollten ebenfalls schriftlich dokumentiert sein. Des Weiteren empfiehlt es sich, Kriterien zum Erkennen von unerwarteten Untersuchungsergebnissen, sowie das weitere

Vorgehen bei solchen, schriftlich niederzulegen und den Mitarbeitern zugänglich zu machen.

Unklare Ergebnisse, die auf technische Probleme bei der Analyse zurückzuführen sind, sollten mittels anderer Methoden nochmals überprüft werden.

Bei pathologischen Befunden sollte sichergestellt sein, dass das Ergebnis einwandfrei und korrekt ist. Dies kann z.B. durch Überprüfung mittels einer anderen Methode (wenn möglich), durch Doppel- oder Dreifachbestimmung oder durch Doppel-Blind Analysen erfolgen.

Bei pränatalen Untersuchungen sollte sichergestellt werden, dass maternale Kontaminationen ausgeschlossen werden können.

Wichtig für eine eindeutige Diagnose ist die einwandfreie Interpretierbarkeit der Analyseergebnisse. Deshalb sollten die Auflösung und die Qualität von Gelphotographien, Autoradiogrammen und sonstigen Untersuchungsergebnissen (z.B. Streifentests) ausreichend (geringer Hintergrund, gut erkennbares Signal, ausreichende Auflösung des Molekulargewichtsstandards) sein, um das Untersuchungsergebnis nachzuvollziehen und bestätigen zu können. Bei Fragmentlängenanalysen sollte immer ein geeigneter Längenstandard verwendet werden. Sequenziergele sollten keine Lauf- und Gelartefakte, Kettenabbrüche, Kompressionen etc. aufweisen sowie eine ausreichende Bandenschärfe und -auflösung besitzen. Bei Verwendung eines Sequenziergerätes sollte darauf geachtet werden, dass die Sequenzen nach der Auftrennung eindeutig sind (ausreichende Signalhöhe, klare Signale, keine Farbüberlagerungen). Im Rahmen einer guten Dokumentation sollten alle Gelphotographien, Autoradiogramme und sonstige Untersuchungsergebnisse ausreichend gekennzeichnet und aufbewahrt werden und die Kennzeichnungen in den Ergebnisaufzeichnungen angegeben werden.

Optimalerweise sollten Autoradiographien, Sequenziergele und Sequenzen unabhängig von mindestens zwei qualifizierten Auswertern beurteilt werden.

Wenn für die durchgeführten Analysen Ringversuche angeboten werden, so ist die Teilnahme daran verpflichtend. Sollte dies aus Kapazitätsgründen des Ringversuchsbetreibers nicht möglich sein, so ist dies durch eine Bestätigung nachzuweisen. In diesem Falle, und wenn für eine durchgeführte Analyse keine Ringversuche angeboten werden, sollten die Ergebnisse regelmäßig mit den Ergebnissen anderer Labors verglichen werden.

Die Teilnahmebestätigungen und Ergebnisse der Ringversuche sind für mindestens 3 Jahre aufzubewahren und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen. Des weiteren ist der Laborleiter gesetzlich verpflichtet, sich halbjährlich bei der zuständigen Behörde zu erkundigen, ob neue Ringversuche angeboten werden.

A.7. Untersuchungsgut/Proben:

Idealerweise sollten Verfahrensvorschriften für den Auftraggeber sicherstellen, dass die Probenahme und der Transport so erfolgen, dass die Stabilität der Zielsequenz sichergestellt ist. Ebenso wären schriftliche Kriterien für die Zurückweisung von ungeeignetem Untersuchungsgut vorteilhaft. Wird die Probe allerdings in jedem Fall untersucht, sich dabei aber als für die Analyse

ungeeignet herausstellen, so sollte der Einsender umgehend davon in Kenntnis gesetzt werden.

Die Originalproben sollten jedenfalls lange genug aufbewahrt werden um eine möglicherweise notwendige Wiederholung der Analysen zu gewährleisten. Bei dieser Lagerung ist auf eine eindeutige und dauerhafte Kennzeichnung der Proben zu achten um eventuelle Verwechslungen zu vermeiden.

Die Probenidentifikation muss in allen Phasen der Analyse eindeutig sein. Dazu zählen unter anderem der Probeneingang, die Nukleinsäureextraktion, die Nukleinsäurequantifizierung, die Amplifikation, die Restriktionsanalyse, die Elektrophorese, die Photographie, der Transfer, die Hybridisierung, die Detektion, die Sequenzierung und die Archivierung.

A.8. Befunde:

Befunde sollten so abgefasst sein, dass die Patientendaten vollständig und übersichtlich vermittelt werden. Es sollten die verwendeten Methoden aufgelistet sein und es sollte auf mögliche Grenzen der Methoden und Analysen (z.B. populationsspezifische Mutationsverteilungen, nicht alle möglichen Mutationen mit dem Test erfasst etc.) eingegangen werden und gegebenenfalls auf die Möglichkeit weiterführender Untersuchungen hingewiesen werden. Zusätzliche Literaturangaben ermöglichen dem zuweisenden Facharzt eine bessere Orientierung.

Bei pathologischen Ergebnissen sollte gegebenenfalls auf allfällige Konsequenzen für die näheren Verwandten eingegangen werden.

Im Befund darf ausschließlich auf die vom zuweisenden Facharzt angeforderten Untersuchungsergebnisse eingegangen werden. Sollten aufgrund der verwendeten Methodik auch andere genetische Daten erhoben werden, so muss diese Überschussinformation dann an den Patienten weitergegeben werden, wenn er danach gefragt hat, oder die Information klinische Bedeutung hat, ansonsten liegt die Weitergabe der Information an den Patienten im Ermessen des Beraters. Die Weitergabe an Dritte ist unzulässig.

Sollte die gesetzlich verpflichtete genetische Beratung nach der Durchführung der genetischen Analyse nicht in der Einrichtung erfolgen, die den Befund erstellt, so ist im Befund auf die Notwendigkeit der genetischen Beratung gem. § 69 Abs. 4 GTG hinzuweisen.

A.9. Dokumentation der Untersuchungsergebnisse:

Gemäß § 71a GTG dürfen Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 1 in jedem Fall, Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 2 und 3 nur sofern der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat, in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Auf die Möglichkeit des Widerspruches ist in der Beratung gemäß § 69 Abs. 3 hinzuweisen.

Ergebnisse aus genetischen Analysen des Typs 4, ebenso wie Ergebnisse des Typs 2 oder 3, wenn die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichte wegen Widerspruches des Patienten nicht zulässig ist, dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind, und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden; sie sind von anderen Datenarten gesondert aufzubewahren oder zu speichern und dürfen nur von jenen Personen die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder

Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, und nur mit einer gesonderten Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.

B.) Datenschutz:

B.1. Computerunterstützte Daten:

Werden die Daten der genetischen Analysen computerunterstützt verarbeitet, so sind diese Daten durch Zugriffsregelungen so zu sichern, dass unbefugte Personen keinen Zugriff auf diese Daten haben. Hat der PC, auf dem die Daten gespeichert werden, einen Internetzugang, so ist dieser PC mit einer Personal Firewall zu sichern. Zusätzlich sollten sowohl der PC als auch die Files, welche die genanalytischen Daten enthalten, durch jeweils eigene Passwörter gesichert sein. Beim Umgang mit Passwörtern sollten folgende Punkte beachtet werden:

- a.) Zu einfache Passwörter sollten vermieden werden. Es sollten niemals Namen, Kfz-Kennzeichen oder Geburtsdaten, sowie Wörter, die sich in Wörterbüchern wieder finden, verwendet werden.
- b.) Ein sicheres Passwort sollte zumindest acht Zeichen umfassen und eine Kombination aus Groß- und Kleinbuchstaben, Ziffern und Sonderzeichen, beinhalten.
- c.) Das Passwort sollte leicht zu merken sein. Dies geht am besten wenn man sich einen einfachen Satz merkt und dann die Anfangsbuchstaben in das Passwort integriert. Dazu folgendes Beispiel:
Aus dem leicht zu merkenden Satz:
„Dieser PC enthält die Ergebnisse von genetischen Analysen“
kann man das Passwort „DPCedEvgA“ ableiten. Ersetzt man nun noch das „g“ durch die Ziffer „9“ und das „A“ durch das Zeichen „@“ erhält man das „starke“ Passwort „DPCedEv9@“.
- d.) Die Passwörter sollten regelmäßig, jedoch nicht zu oft (z.B.: alle 60 bis 90 Tage) geändert werden. Sollte das Passwort unberechtigten Personen bekannt werden, so ist es jedoch sofort zu ändern.
- e.) Bereits verwendete Passwörter sollten frühestens nach dem fünften Passwortwechsel wieder verwendet werden. Im Idealfall aber überhaupt nie mehr.
- f.) Das Passwort sollte immer unbeobachtet eingegeben werden.
- g.) Das Passwort des EDV-Administrators sollte nur diesem bekannt sein. Es sollte jedoch für einen Vertretungsfall versiegelt und sicher aufbewahrt werden.

Der richtige Umgang mit Passwörtern ist allerdings nur ein Teilbereich eines IT-Sicherheitskonzepts. Ein wesentlicher Punkt ist auch die Zuverlässigkeit. Daher sollte folgendes beachtet werden um den Verlust von Daten zu verhindern:

I.) Datensicherung:

Die Daten sollten regelmäßig gesichert werden. Eine regelmäßige Datensicherung hilft Datenverlusten vorzubeugen und die Risiken einzugrenzen. Für die Datensicherung gibt es verschiedene Möglichkeiten. Auf einem Einzelplatzrechner können die Daten z. B. auf Diskette, CD oder DVD, externen Festplatten oder auf USB-Sticks gesichert werden. Dabei ist, abhängig von der Datenmenge und der Häufigkeit der Änderungen, auf ein geeignetes Zeitintervall zu achten. Des weiteren ist zu entscheiden wie viele Sicherungsversionen aufbewahrt werden sollen. Diese Sicherungskopien

müssen ebenfalls, vor unbefugtem Zugriff gesichert aufbewahrt werden. Des Weiteren sollte eine für die Datensicherung verantwortliche Person benannt werden. Diese Person sollte auch für die Datensicherungsdokumentation, in der das Datum und die Art der Durchführung der Sicherung sowie die Beschriftung der Datenträger aufgezeichnet wird, verantwortlich sein. Auf einem mit einem Zentralserver verbundenen PC sollte idealerweise ein automatisches Backup System eingerichtet werden, bei dem die Daten komplett oder inkrementell auf dem Server gesichert werden. Bei einer inkrementellen Datensicherung werden beim Backup nur diejenigen Daten berücksichtigt, die seit der letzten Sicherung hinzugekommen, geändert oder gelöscht worden sind.

II.) Virenschutz:

Sollten Daten aus anderen Quellen (z.B. Diskette, E-Mail, USB Stick, Internet) auf den PC gespielt werden, so ist in diesem Fall auch einem Virenbefall vorzubeugen. Ist der PC, auf dem die Daten von genetischen Analysen gespeichert sind vernetzt, so sind höhere Sicherheitsmaßnahmen zu ergreifen als bei einem unvernetzten PC. Vor allem Trojaner können dazu führen, dass der Datenschutz der genanalytischen Daten nicht mehr gegeben ist, da Trojaner so programmiert sein können, dass sie die eingegebenen Passwörter oder sogar alle Daten ausspionieren können.

Allerdings ist auch ein unvernetzter PC nicht vor Virenbefall sicher (Diskette, CD, DVD, USB Stick). Daher sollte auf jedem PC eine aktuelle Antiviren-Software, im Hintergrund laufen, und alle Dateizugriffe überwachen.

Weiteres sollte der Administrator überprüfen, dass die Nutzer die Anti-Virus Software nicht selbständig ausschalten können und so der Virenschutz umgangen wird. Ebenso sollte vom Administrator sichergestellt sein, dass die Nutzer keine Software selbständig installieren, und so neue Sicherheitslücken öffnen können. Dies kann über die Benutzer- und Berechtigungsverwaltung an den Einzel PCs erfolgen. Ebenso sollte sichergestellt sein, dass die Konfiguration des Anti-Viren Programms so eingestellt ist, dass keine nicht überprüften Dateien auf den Rechner oder in das Netzwerk kopiert werden können. Auch externe Speichermedien wie z.B. CD-ROM, DVD-ROM, Disketten und USB-Sticks sollten in solche Sicherheitsmaßnahmen miteinbezogen werden.

Ist der PC mit dem Internet verbunden, so sind noch weitere Punkte zu beachten. So sollten keine fremden, oder unverlangt zugesandten Dokumente von MS Word, Excel, Access, PowerPoint ohne vorhergehende Prüfung mit einem Antivirusprogramm für Makro-Viren geöffnet werden. HTML-Formatierte Mails sollten ebenfalls nicht geöffnet werden. Diese Option kann im E-Mail-Programm ausgeschaltet werden.

Neben der regelmäßigen Aktualisierung der Virensignaturen des Anti-Virus Programms ist auch eine regelmäßige Aktualisierung des Internetbrowsers und des Betriebssystems wichtig um Sicherheitslücken zu schließen.

Der Internet-Browser sollte außerdem auf die höchste Sicherheitsstufe eingestellt werden, um zu verhindern, dass versteckte Programme ausgeführt werden können. Wenn es möglich ist, und dies das tägliche Arbeiten nicht behindert, sollten Java, Javascript und ActiveX deaktiviert, Cookies nur von vertrauenswürdigen Webseiten angenommen, und Passwörter und Formularinhalte nicht im Browser gespeichert werden.

Verwenden eines Laptops:

Sollten Daten von genetischen Analysen auf mobilen Computern gespeichert werden, so sollten diese Daten mittels Login und Passwort, sowie einer Verschlüsselung so gesichert sein, dass diese Daten auch bei Diebstahl oder Verlust nicht in die Hände von unberechtigten Personen fallen können.

III.) PC-Checkheft:

Um die regelmäßige Kontrolle der IT-Sicherheit zu erleichtern, empfiehlt sich die Einführung eines PC-Checkheftes für jeden Arbeitsplatz PC.

Im PC-Checkheft sollten folgende Aspekte dokumentiert sein:

- 1.) Name des PC-Benutzers oder der Benutzer
- 2.) Aufstellungsort des PCs
- 3.) Beschreibung der Konfiguration
- 4.) Arten der Zugangskontrolle
- 5.) Eingesetzte Hard- und Software sowie Zubehör
- 6.) Planmäßige Zeitpunkte für die Datensicherung
- 7.) Durchgeführte Wartungen, Revisionen, Datensicherungen und Viren-Checks
- 8.) Zeitpunkt von Passwort-Änderungen
- 9.) Ansprechpartner für Problemfälle

B.2. Nicht computerunterstützte Daten:

Sollten die Daten aus genetischen Analysen nicht computerunterstützt aufbewahrt werden, so ist darauf zu achten, dass diese Daten sicher und versperrt verwahrt werden. Auch hier ist eine stringente Zugriffskontrolle zu beachten.

B.3.1 Geheimhaltungspflicht:

Alle Mitarbeiter, die mit der Durchführung von genetischen Analysen befasst sind, sind gemäß § 71 GTG zur Geheimhaltung verpflichtet. Diese Verpflichtung sollte aus Nachweisgründen am besten schriftlich dokumentiert sein.

C.) Veranlassung, Beratung und Einverständniserklärung:

C.1. Veranlassung:

Genetische Analysen im Sinne des § 65 Abs. 1 Z 3 und 4 GTG (so genannte prädiktive genetische Analysen) dürfen gemäß § 68 GTG ausschließlich über Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes erfolgen. Daher sollte bei Zuweisungen durch nicht bekannte Ärzte vor der Durchführung der genetischen Analysen überprüft werden, ob der zuweisende Arzt die oben genannten Kriterien erfüllt.

C.2. Beratung:

Sollte die genetische Beratung in derselben Einrichtung durchgeführt werden, die auch die genetischen Analysen durchführt, so sind auch die Punkte C.2.1 bis C.2.7. der Checkliste von der Einrichtung zu erfüllen.

C.3. Einverständniserklärung:

Genetische Analysen des Typs 2, 3 oder 4 einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung, darf nur nach einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, dass sie zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen.

Die Bestätigung gemäß § 69 Abs. 1 GTG erteilt für eine mündige minderjährige Person diese selbst nach Maßgabe des § 146c ABGB, für eine unmündige Person ein Erziehungsberechtigter und für eine Person der ein Sachwalter bestellt ist, dessen Wirkungsbereich sie Zustimmung zur genetischen Analyse umfasst, der Sachwalter.

Genetische Analysen dürfen daher ohne Vorliegen dieser Einverständniserklärung nicht durchgeführt werden. Die Einverständniserklärungen sollten in der Einrichtung, welche die genetischen Analysen durchführt, der Dokumentation der Analysen beigefügt oder eindeutig zuordenbar gemacht werden.