



Bonnes pratiques

Für klinische Anwendungen der Hochdurchsatzsequenzierung (HDS)

Schweizer Konsensdokument

der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG)

Version 2

Januar 2026

Redaktionskomitee, Originalversion

M. Albarca Aguilera (PhD), Prof. S. Antonarakis (MD, PhD, FMH, FAMH), J-L. Blouin (PhD, FAMH), S. Fokstuen (MD, FMH), Prof. S. Gallati Kraemer (PhD, FAMH), M. Guipponi (PhD), E. Hammar (PhD), Prof. S. Hurst (MD, PhD), P. Makrythanasis (MD, PhD), Prof. A. Mauron (PhD).

Korrekturlesen, Originalversion: I. Filges (MD, FMH, FAMH)

Revisionskomitee, Version 2

J-L Blouin (PhD, FAMH), M. Guipponi (PhD, FAMH), E. Hammar (PhD), F. Masclaux (PhD), T. Nospikel (MD, PhD, FAMH)

Korrekturlesen Version 2: I. Filges (MD, FMH, FAMH), M. Morris (DPhil, FAMH), A. Rauch (MD, FMH, FAMH), S. Unger (MD, FMH).

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Einführung	4
1.1 Historie	4
2. Mendelnde Krankheiten und Hochdurchsatzsequenzierung: Anwendungen und Anwendungsbereich	5
3. Genetische Beratung, Analyseverordnung und Einverständniserklärung	6
3.1 Einleitung	6
3.1.1 Rechtsgrundlage.....	6
3.1.2 Aufklärung und genetische Beratung für HDS-Analysen	6
3.1.3 Verordnung einer HDS-Analyse.....	6
3.2 Aufklärung und Genetische Beratung vor der Testung	6
3.3 Einverständniserklärung des Patienten/der Patientin für eine Untersuchung mittels HDS.....	7
3.3.1 Recht auf Nichtwissen	7
3.3.2 Weiterverwendung von Proben und Analysedaten	7
3.3.3 Überschussinformationen («Zusatz- und Zufallsbefunde»).....	7
3.4 Befundmitteilung und genetische Beratung nach dem HDS-Test	8
4. Spezifische Qualitätsstandards für HDS	8
4.1 Verantwortlichkeiten und Qualifikationen	8
4.2 Territorialitätsprinzip	9
4.3 Praktische Aspekte des Nasslaborteils	9
4.4 Bioinformatische Analyse	10
4.4.1 Einleitung.....	10
4.4.2 Datenqualität und Abdeckung der Zielregionen	11
4.4.3 Erkennung von Probenverwechslungen	12
4.4.4 Detektion und Annotation von Varianten.....	12
4.4.5 Interpretation der Pathogenität	12
4.4.6 Überprüfung der Varianten	13
5. Qualitätssicherung	13
5.1 Spezifische Anforderungen an HDS-Analysen	14
6. Interner Bericht und Abschlussbericht der HDS-Analyse.....	14
7. Speicherung und Übermittlung von Daten	16
7.1 Übermittlung von Sequenzierungsdaten.....	16
8. Checkliste für Laboratorien	17
9. Referenzen	19

1. Allgemeine Einführung

Die Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung (HDS) ist eine Technik, mit der mehrere Gene (oder Teile von Genen) gleichzeitig sequenziert werden können, bis hin zum gesamten Exom oder sogar zum gesamten menschlichen Genom. Hierdurch werden molekulare Analysen immer effizienter, schneller und kostengünstiger. Die Entwicklung der HDS wurde unter anderem durch die Entwicklung von „Hochdurchsatz“-Sequenzierern ermöglicht, die mehrere Millionen Sequenzen parallel lesen können.

Im Vergleich zur klassischen Sequenzierungsmethode nach Sanger oder zu verschiedenen Chromosomenanalysen ist die HDS bei weitem die anspruchsvollste genetische Analyse. Um eine angemessene genetische Beratung durchführen, die Ergebnisse zu analysieren und zu interpretieren sowie die bioinformatische Verarbeitung der Daten vornehmen zu können, sind fundierte Kenntnisse und ein tiefgreifendes Verständnis der Technik selbst sowie der Eigenheiten des menschlichen Genoms und der Medizinischen Genetik erforderlich. Darüber hinaus müssen die Verwaltung und Speicherung der aus diesen Analysen gewonnenen Daten (in der Grössenordnung von Terabyte – 10⁽¹²⁾ Bytes) an die Anforderungen der HDS-Analysen angepasst sein. Daher müssen Massnahmen zur Gewährleistung der guten Praxis/Good Practice eingeführt werden, um sicherzustellen, dass die klinische Anwendung der HDS einen echten Nutzen für die Patienten und Patientinnen bringt.

Das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG; SR 810.12) und die Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV; SR 810.122.1) definieren einen allgemeinen rechtlichen Rahmen für genetische Untersuchungen in der Schweiz. Das Referenzdokument für die Übernahme von Labordienstleistungen durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) gemäss dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG; SR 832.10)³ stellt die Analysenliste⁴, die in Anhang 3 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV; SR 832.112.31)⁵ entspricht. Die Website des BAG ist eine wertvolle Informations- und Erklärungsquelle zu diesen Texten und ihrer Anwendung: <http://www.bag.admin.ch>.

Das vorliegende Dokument wurde ursprünglich im Zusammenhang mit der Aufnahme der HDS in die Analysenliste erstellt. Es basiert auf praktischen Erfahrungen in der Schweiz sowie auf Dokumenten zu «bewährten Praktiken», die derzeit bereits in verschiedenen anderen Ländern wie England, den Vereinigten Staaten und Belgien in Kraft sind⁶⁻⁸.

Angesichts der ständigen und raschen Weiterentwicklung dieser Technik kann dieses Dokument, das sich speziell auf die klinische Anwendung der HDS bei Mendelnden Krankheiten und auf den im folgenden Kapitel beschriebenen Rahmen bezieht, keine langfristigen Antworten geben und muss regelmässig aktualisiert werden. Hierbei sollten die Erfahrungen der Schweizer Institutionen, die HDS-Analysen anbieten, berücksichtigt werden.

1.1 Historie

Version 1 (Erstversion): Dezember 2014

Version 2 (vorliegendes Dokument): September 2025

2. Mendelnde Krankheiten und Hochdurchsatzsequenzierung: Anwendungen und Anwendungsbereich

Das Hauptziel einer HDS-Analyse ist es, die spezifische klinische Frage zu beantworten, die dem klinischen Kontext des Patienten oder der Patientin entspricht. Eine HDS-Analyse kann in der klinischen Praxis in Betracht gezogen werden, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Es handelt sich um eine Mendelnde/monogene Krankheit, die durch verschiedene pathogene Varianten in einem grossen Gen (mehr als 13 Exons gemäss der Analysenliste) verursacht wird. Beispiel: Mukoviszidose.
- Es handelt sich um eine genetisch heterogene Mendelnde/monogene Krankheit (die durch Veränderungen in einem von verschiedenen Genen verursacht werden kann). Beispiele: Retinitis pigmentosa, erbliche Veranlagung für Darm-, Brust- und/oder Eierstockkrebs, Entwicklungsverzögerung.
- Der klinische Kontext deutet auf eine Mendelnde Krankheit hin, aber der Phänotyp lässt keine genaue klinische Diagnose zu, und/oder es konnte mit herkömmlichen Methoden keine Diagnose gestellt werden. Beispiel: Syndrome mit Wachstumsstörungen.
- Frage des Mosaizismus bei monogener oder mitochondrialer Mutation.

Der klinische Anwendungsbereich der HDS für Mendelnde Krankheiten bezieht sich immer auf eine Auswahl genau definierter Gene, für die eine Krankheitsassoziation hinreichend nachgewiesen ist. Diese Auswahl von Genen („Panel“) ermöglicht es, das Risiko unerwarteter Zusatzbefunde zu minimieren (wie in Art. 9 GUMG vorgeschrieben) und muss vor der Sequenzierung festgelegt werden. Wenn das Panel die Analyse von Genen ermöglicht, die für mehrere Pathologien verantwortlich sind, dürfen nur die für die Erkrankung des Patienten oder der Patientin relevanten Gene analysiert werden. Die anderen Gene müssen zwingend maskiert und von der Variantenanalyse ausgeschlossen werden (es sei denn, der Patient oder die Patientin hat darum gebeten, über Zusatz- bzw. Zufallsbefunde, informiert zu werden, siehe Punkt 3.3.3: Überschussinformationen).

In der Praxis können folgende Ansätze verwendet werden:

- Capture-Panel: Sequenzierung nur ausgewählter Gene, die für die Krankheit oder die Gruppe mendelscher/monogener Krankheiten des Patienten oder der Patientin spezifisch sind, gefolgt von einer bioinformatischen Analyse der betreffenden Sequenzen. Diese Art von Panel, das nicht erweiterbar ist, eignet sich für klar definierte klinische Präsentationen.
- Analysepanel: Sequenzierung des gesamten Exoms des Patienten oder der Patientin, gefolgt von einer gezielten bioinformatischen Analyse der Gene oder Genomregionen mit klinischem Bezug, die ausgewählt wurden, weil sie bekanntermassen an der Mendelnden Krankheit des Patienten oder der Patientin beteiligt sind. Sequenzen, die nicht im Analysepanel enthalten sind, sollten nicht analysiert werden.
- Angesichts der raschen Fortschritte in der Forschung und der ständigen Identifizierung neuer Gene, die an heterogenen Mendelschen Krankheiten beteiligt sind, kann das Panel der nach einer HDS des Exoms analysierten Gene jedoch nach und nach erweitert werden. Wenn also eine erste bioinformatische Analyse keine für das Krankheitsbild des Patienten oder der Patientin ursächliche Variante identifizieren konnte, kann der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin eine zweite Analyse für eine erweiterte Genauswahl veranlassen, wobei die Rohdaten der ursprünglich durchgeführten HDS wiederverwendet werden. Je nach Entwicklung der Sequenzierungstechnologien kann es jedoch vorteilhaft sein, die Sequenzierung mit der neuesten Technologie zu wiederholen.

Wichtig: Die Verwendung der HDS zum Zwecke der Identifizierung eines oder mehrerer neuer Gene, die an einer genetischen Krankheit beteiligt sind, fällt in den Bereich der Forschung und ist daher nicht Teil des Rahmens für die klinische Anwendung dieser Technik.

3. Genetische Beratung, Analyseverordnung und Einverständniserklärung

3.1 Einleitung

3.1.1 Rechtsgrundlage

Die gesetzlichen Anforderungen hinsichtlich der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen und der genetischen Beratung, der Einwilligung nach Aufklärung, der Verordnung sowie der Mitteilung der Ergebnisse und Überschussinformationen sind im Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG; SR 810.12) aufgeführt (siehe Art. 5, 6, 20–22 und 25–27).¹

Das vorliegende Dokument wiederholt diese Anforderungen nicht, sondern geht auf bestimmte Punkte ein, die für die HDS spezifisch sind.

3.1.2 Aufklärung und genetische Beratung für HDS-Analysen

Da es sich bei der HDS um eine besonders anspruchsvolle genetische Untersuchung handelt, sind Aufklärung und genetische Beratungen vor und nach der Untersuchung erforderlich, die auf die Besonderheiten der HDS zugeschnitten sind, unabhängig von der Anzahl der untersuchten Gene. Die Einhaltung medizinisch-wissenschaftlicher Standards ist entscheidend – die Delegation von Tätigkeiten im Rahmen der Aufklärung und genetischen Beratung und die Auswahl der fachkundigen Person, an die sie allenfalls delegiert werden, sollte dem Facharzt oder der Fachärztin vorbehalten bleiben, da bestimmte Tätigkeiten Kenntnisse und Fachwissen erfordern, über die nur ein (Fach-)Arzt oder eine (Fach-)Ärztin verfügt¹.

3.1.3 Verordnung einer HDS-Analyse

Da für die klinische Anwendung der HDS fundierte genetische Kenntnisse erforderlich sind, und um eine medizinische Leistung zu gewährleisten, die den Anforderungen des schweizerischen Rechtsrahmens entspricht, muss der Arzt oder die Ärztin, der oder die eine HDS-Analyse verordnet, über fundierte Kenntnisse der Technik selbst, des menschlichen Genoms, der Genetik und der genetischen Beratung verfügen. Art. 20 GUMG legt fest, welche Ärzte oder Ärztinnen zur Verordnung einer genetischen Untersuchung berechtigt sind. Damit eine HDS-Analyse von der OKP übernommen wird, müssen die Bedingungen der Analysenliste, insbesondere hinsichtlich der Ausbildung des verordnenden Arztes oder der verordnenden Ärztin, erfüllt sein. Die Verordnung einer Analyse von einem bis zehn Genen kann nur durch einen Arzt oder eine Ärztin erfolgen, der oder die den eidgenössischen Weiterbildungstitel «Medizinische Genetik» oder einen eidgenössischen Weiterbildungstitel in engstem fachlichem Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit besitzt (Medizinalberufegesetz [MedBG; SR 811.11]). Betrifft die Analyse mehr als zehn Gene, darf die Verordnung nur durch einen Arzt oder eine Ärztin mit dem eidgenössischen Weiterbildungstitel (FMH) «Medizinische Genetik» im Sinne des MedBG erfolgen.

3.2 Aufklärung und Genetische Beratung vor der Testung

In der Regel führt der Arzt oder die Ärztin, der oder die eine HDS-Analyse verordnet, auch die genetische Beratung vor und nach dem Test durch, aber diese Tätigkeit kann an eine fachkundige Person delegiert werden (Art. 21 Abs. 1 und 2 GUMG).

Bei der genetischen Beratung vor dem Test muss der Patient oder die Patientin über die in Art. 6 (Aufklärung bei genetischen Untersuchungen), Art. 21 (genetische Beratung im Allgemeinen) und Art. 22 GUMG¹(bei pränatalen Untersuchungen) vorgesehenen Punkte informiert werden. Im Rahmen der HDS sind nach Ermessen des Klinikers oder der Klinikerin insbesondere folgende Aspekte zu erwähnen:

- Die Anwendung der HDS, angepasst an die klinische Situation
- Die Vorteile und Grenzen des HDS-Ansatzes
- Die (ungefähre) Anzahl der Gene, in denen Varianten als pathogen in Bezug auf die betreffende Mendelnde/monogene Krankheit nachgewiesen ist

- Die Erbgänge der betreffenden Mendelnden Krankheit(en)
- Die klinische Sensitivität und Spezifität (sofern bekannt) der vorgeschlagenen Analyse
- Die verschiedenen Punkte des Dokuments „Einverständniserklärung“ (siehe Punkt 3.3)
- Die verschiedenen möglichen Arten von Resultaten (siehe Punkt 3.3)
- Die Kosten der Analyse und die Modalitäten der Rückerstattung (siehe Art. 21 Abs. 3 Bst. c GUMG)
- Die voraussichtlichen Fristen für die Erlangung der Resultate

Im Rahmen dieser Aufklärung und der genetischen Beratung vor dem Test sind dem Patienten oder der Patientin Informations- und Einwilligungensformulare auszuhändigen. Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG) empfiehlt die Verwendung der Formulare «Information für den Patienten/die Patientin» und «Einwilligung zur Durchführung einer oder mehrerer genetischer Untersuchungen», die auf der Webseite der SGMG erhältlich sind. Der Patient oder die Patientin hat das Recht auf eine ausreichend lange Bedenkzeit, bevor er seine Entscheidung über die Zustimmung oder Ablehnung einer genetischen Analyse durch HDS trifft und ein eventuell ausgefülltes und unterschriebenes Einwilligungensformular einreicht.

3.3 Einverständniserklärung des Patienten/der Patientin für eine Untersuchung mittels HDS

Wie jede genetische Analyse darf auch eine HDS-Analyse nur mit der freien und informierten Einwilligung der betroffenen Person oder ihrer gesetzlichen Vertreter durchgeführt werden (Art. 5 und 6 GUMG, siehe besondere Bedingungen für urteilsunfähige Personen in Art. 16 GUMG: wenn der Schutz ihrer Gesundheit dies erfordert oder gemäss den in Absatz 2 dieses Artikels genannten Ausnahmen). Die Einwilligung kann jederzeit frei und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Wird der Widerruf jedoch nach Beginn der Analyse der HDS ausgesprochen, kann die Analyse in Rechnung gestellt werden.

3.3.1 Recht auf Nichtwissen

Der Patient oder die Patientin muss den Unterschied zwischen den verschiedenen Kategorien von Resultaten (insbesondere Überschussinformationen gemäss 3.3.3 unten) und deren Auswirkungen genau verstanden haben und in der Lage sein, frei und in voller Kenntnis der Sachlage zu entscheiden, ob er davon Kenntnis nehmen möchte (siehe Art. 8, 26 und 27 GUMG). Der Patient oder die Patientin kann auch darum bitten, die Informationen zu einem späteren Zeitpunkt zu erhalten, wenn es ihm am besten passt. Andererseits muss er darüber informiert werden, dass sich der Wissensstand schnell weiterentwickelt, und dass die klinische Bedeutung bestimmter Varianten erst später geklärt werden könnte.

3.3.2 Weiterverwendung von Proben und Analysedaten

Der Patient oder die Patientin kann angeben, ob er oder sie möchte, dass die Probe für eine eventuelle zusätzliche Analyse aufbewahrt wird, die nur in seinem/ihrer Interesse und nur mit seiner/ihrer Zustimmung durchgeführt wird. Ebenso kann der Patient oder die Patientin zustimmen, dass seine/ihre Analysedaten über die gesetzlich vorgesehene Dauer hinaus (Art. 11 GUMG) aufbewahrt werden, um eine oder mehrere spätere erneute Analysen zu ermöglichen.

Darüber hinaus kann er/sie auch angeben, ob er/sie einer möglichen Verwendung seiner/ihrer Probe und seiner/ihrer Sequenzierungsdaten für Forschungszwecke zustimmt. Die Wiederverwendung von biologischem Material und genetischen Daten für Forschungszwecke unterliegt dem Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Art. 32 HFG; SR 810.30)^{9, 10}.

3.3.3 Überschussinformationen («Zusatz- und Zufallsbefunde»)

Die Ergebnisse können auch Varianten von unklarer klinischer Bedeutung (VUS, *variants of uncertain significance*) sowie Varianten von Bedeutung unabhängig vom klinischen Bild (Zusatz- bzw. Zufallsbefunde, Überschussinformationen) umfassen, wie beispielsweise:

- Veranlagung für eine sogenannte «behandelbare» Krankheit, deren Symptome behandelt und deren Auftreten und Verlauf medizinisch überwacht und/oder beeinflusst werden können (oder die möglicherweise eine Änderung der Lebensgewohnheiten des Patienten oder der Patientin erforderlich machen könnte).

- Veranlagung für eine Krankheit, für die es derzeit keine Behandlung gibt.
- Trägerstatus (gesund) für eine rezessive Krankheit, die bei Nachkommen oder Verwandten auftreten kann.

Das Risiko, Überschussinformation zu erhalten, ist im Rahmen der oben beschriebenen gezielten Ansätze (Kapitel 2) minimal, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Labor muss die veranlassenden Ärzte oder Ärztinnen vor Durchführung einer Analyse über diese Möglichkeit informieren (Art. 19 GUMV).

Grundsätzlich sollten nur VUS gemeldet werden, die im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext des Patienten oder der Patientin stehen könnten, während Überschussinformationen, deren pathogene Bedeutung nicht eindeutig geklärt ist (*zufällige VUS*), von begrenztem Interesse sind und in der Regel nicht berichtet werden sollten. Es ist jedoch Sache des Patienten oder der Patientin, zu entscheiden, welche Überschussinformationen mitgeteilt werden sollen (Art. 27 GUMG), und er/sie muss zuvor über die verschiedenen Kategorien möglicher Ergebnisse und deren Bedeutung informiert werden.

Pathogene Varianten und VUS in Genen, die mit Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert sind, sollten bei urteilsunfähigen Kindern nicht berichtet werden, es sei denn, es stehen präventive oder therapeutische Massnahmen im Kindesalter zur Verfügung (vgl. Art. 16, 26 und 27 Abs. 2 GUMG). Ebenso dürfen bei pränatalen Untersuchungen Überschussinformationen nur dann weitergegeben werden, wenn sie die Gesundheit des Fötus betreffen oder eine schwere Erbkrankheit in der Familie bedeuten (Art. 27 Abs. 3 GUMG).

3.4 Befundmitteilung und genetische Beratung nach dem HDS-Test

Die Entscheidung, bestimmte Ergebnisse zu erhalten oder nicht, hängt von der Art dieser Befunde und dem Wunsch ab, den der Patient oder die Patientin beispielsweise bei der genetischen Beratung vor dem Test geäußert hat, und der in der Einverständniserklärung angegeben ist. Bei der Mitteilung des Ergebnisses oder der genetischen Beratung nach dem Test muss der Patient oder die Patientin die Möglichkeit haben, klare und verständliche Antworten zum Analysebericht und zu den verschiedenen beobachteten Varianten in seinem persönlichen und familiären klinischen Kontext zu erhalten.

4. Spezifische Qualitätsstandards für HDS

4.1 Verantwortlichkeiten und Qualifikationen

Das Labor, das den Analyseauftrag erhält, muss die Anforderungen des GUMG (Art. 28) und der GUMV (Art. 9 ff.) erfüllen. Weitere Informationen finden Sie auf der Website des BAG¹⁴. Damit die Analyse von der OKP übernommen wird, muss das Labor zudem zur Ausübung seiner Tätigkeit zu Lasten der OKP zugelassen sein und die erforderlichen Qualitätsanforderungen (KVG) erfüllen. Wie alle genetischen Analysen, einschliesslich kommerzieller Analysen zu Diagnosezwecken (*In-vitro-Diagnostik*) sowie «hausinterner» Tests, unterliegen die für genetische Analysen durch HDS verwendeten Produkte dem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21)¹² sowie der Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD-Verordnung; SR 812.219)¹³.

Der Laborleiter oder die Laborleiterin muss die Verantwortung für alle Schritte des gesamten Analyse-Prozesses übernehmen, einschliesslich der Validierung des Abschlussberichts (Art. 11 Abs. 2 GUMV). Darüber hinaus ist der Laborleiter oder die Laborleiterin auch für die Rechnungsstellung verantwortlich.

Die meisten konstitutionellen Analysen mittels HDS dürfen nur in Laboratorien durchgeführt werden, deren Leiter oder Leiterin den FAMH-Titel in medizinischer Genetik besitzt. Für bestimmte Pathologien sind Ausnahmen vorgesehen, die auch in einem Laboratorium einer anderen Fachrichtung analysiert werden können. Eine detaillierte Liste finden Sie in Anhang 3 GUMV.

Wie oben erwähnt, erfordern die Sequenzierung, die bioinformatische Analyse der Sequenzen und die Interpretation der Varianten fundierte Kenntnisse und ein vertieftes Verständnis der medizinischen Genetik und der Architektur des

menschlichen Genoms sowie eine spezielle Ausbildung in dieser Technik. Die für die HDS-Analysen verantwortlichen Personen müssen daher eine spezielle, von der FAMH anerkannte Ausbildung absolviert haben. Darüber hinaus befindet sich die HDS noch in einer Phase rascher Entwicklung, insbesondere was die Entwicklung neuer Sequenziertechnologien und Reagenzien sowie neuer bioinformatischer Analyseprogramme und die Interpretation der Ergebnisse betrifft. Die SGMG empfiehlt, dass die für diese Analysen verantwortlichen Personen diese Aspekte in ihre obligatorische Fortbildung integrieren. Die Einzelheiten dieser Fortbildung liegen in der Zuständigkeit der FAMH, die die jährlich erforderliche Stundenzahl festlegt, die anerkannten Fortbildungen definiert und sicherstellt, dass die FAMH-Inhaber diese Anforderungen erfüllen.

4.2 Territorialitätsprinzip

Die im Rahmen der OKP erstatteten Leistungen unterliegen dem Territorialitätsprinzip. Schweizer Krankenversicherer können nur Leistungen erstatten, die in der Schweiz von in der Schweiz zugelassenen Leistungserbringern erbracht wurden. Das Territorialitätsprinzip des KVG gilt auch für HDS-Analysen: Um eine Erstattung im Rahmen der OKP zu erhalten, müssen alle Schritte der HDS-Analysen in der Schweiz durchgeführt werden. Die verschiedenen Schritte können jedoch in verschiedenen Einrichtungen auf Schweizer Gebiet durchgeführt werden. Die Orte, an denen die einzelnen Schritte durchgeführt wurden, sind in den internen und Abschlussberichten anzugeben, und die Verantwortung für den gesamten Prozess liegt beim Laborleiter oder der Laborleiterin, der den Analyseauftrag erhalten hat.

Es sind Ausnahmen vom Territorialitätsprinzip vorgesehen, insbesondere die Übernahme der Kosten für im Ausland aus medizinischen Gründen erbrachte Leistungen durch die OKP. Im Ausland durchgeführte Laboranalysen gehen nur dann zu Lasten der OKP, wenn sie gemäss KVG nicht in einem Schweizer medizinischen Labor durchgeführt werden können, wenn eine Durchführung im Ausland in der Analysenliste ausdrücklich erwähnt ist und wenn die in der betreffenden Position der Analysenliste angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Die Organisation der Analyse, der Versand der Proben, die Übermittlung der Analyseergebnisse mit einer eventuellen Übersetzung und die endgültige Rechnung müssen von einem Schweizer medizinischen Labor im Sinne von Art. 54 Abs. 3 der Krankenversicherungsverordnung (KVV; SR 832.102) durchgeführt werden. Speziell für genetische Analysen müssen zudem die Bedingungen hinsichtlich der Qualifikation des ausländischen Labors (Art. 28 Abs. GUMV), der Information des veranlassenden Arztes oder der veranlassenden Ärztin (Art. 21 und 28 Abs. GUMV) und des Datenschutzes (siehe 7.1) eingehalten werden.

Die Durchführung von Laboranalysen im Ausland aufgrund kostengünstigerer Produktion geht unabhängig von der Rechtsform der ausländischen Labors nicht zu Lasten der OKP.

4.3 Praktische Aspekte des Nasslaborteils

Die verwendeten kommerziellen Kits (vorzugsweise mit CE-IVD-Kennzeichnung) und Geräte (Sequencer, Thermocycler, ggf. Pipettierroboter) müssen lokal validiert sein: Sie müssen die Genauigkeit der Ergebnisse gewährleisten. Der gesamte Analyseprozess, von der DNA-Extraktion bis zur Interpretation der Resultate, muss lokal validiert und diese Validierung dokumentiert werden. Eine eventuelle Validierung durch den Lieferanten kann in die Validierungsunterlagen aufgenommen werden (insbesondere, wenn der Prozess CE-IVD-zertifiziert ist), muss jedoch zwingend durch eine interne Validierung ergänzt werden. Es wird empfohlen, dass das Labor für jede der verschiedenen Arten von Varianten, die gemeldet werden können, etablierte Referenzproben (z. B. *Genome in a Bottle*) analysiert: Punktmutationen (SNVs, *Single Nucleotide Variants*), Insertionen, Deletionen usw.

Die Qualität und Quantität der DNA müssen angemessen sein und den Werten entsprechen, die im Protokoll des Anbieters des Sequenzierungskits und/oder in den vom Labor erstellten Validierungsunterlagen angegeben sind. Das Labor muss die akzeptierten Probenarten und die Bedingungen für ihre Annahme (Menge, Transportbedingungen und -fristen usw.) dokumentieren und den veranlassenden Ärzten oder Ärztinnen mitteilen. Das Labor muss den verordnenden Ärzten oder Ärztinnen auch seine Fristen für die Übermittlung der Befunde mitteilen und sollte ein Verfahren einrichten, um den veranlassenden Arzt oder die veranlassende Ärztin über eine mögliche Verzögerung zu informieren.

Die üblichen Standards für die DNA-Amplifikation müssen eingehalten werden. Insbesondere muss die verwendete DNA nativ sein und darf nicht aus einer pan-genomischen Amplifikation stammen (da diese das Risiko für Artefakte birgt), ausser in Ausnahmefällen, in denen es unmöglich ist, DNA in ausreichender Menge zu erhalten. Es sollte eine dokumentierte Strategie zur Erkennung möglicher Kontaminationen in den PCR-Schritten eingeführt werden. Beispielsweise sollte in jeder Serie eine Kontrolle ohne DNA durchgeführt oder systematisch eine statistische Analyse der SNVs und ihrer Allelfrequenzen vorgenommen werden.

Die Vorbereitung der Libraries und/oder Anreicherungen sollte in geeigneten Laborräumen erfolgen, die frei von jeglichen Spuren von Molekülen sind, die eine Kontamination während der Vorbereitung verursachen könnten. Diese Räume sollten in eine ausreichende Anzahl geschlossener Räume mit geeigneter Belüftung und, wenn möglich, angemessenem Druck (positiv/negativ) unterteilt sein.

Es wird empfohlen, die folgenden verschiedenen Arten von geschlossenen Räumen zu verwenden:

- Räume, in denen es weder amplifizierte Produkte noch native DNA gibt (Raum 1: erste Vorbereitung der Reagenzienmischungen, Überdruck wünschenswert).
- Räume, in denen keine amplifizierten Produkte vorhanden sind (Raum 2: Zugabe der DNA zum Reaktionsgemisch, Überdruck wünschenswert).
- Räume, in denen schwach amplifizierte Produkte vorhanden sind (Raum 3: optional, jedoch wünschenswert, wenn dies für die Handhabung nach den ersten Amplifikationszyklen, für die Reinigung und die Hybridisierung möglich ist).
- Räume, die für die Handhabung von Produkten nach der letzten PCR-Amplifikation reserviert sind (Raum 4: Unterdruck wünschenswert).

Im Allgemeinen erfolgt die Vorbereitung der ersten Schritte zur Erstellung der Bibliotheken (Fragmentierung, Ligation der Adapter, Vorbereitung der Amplifikationsphasen) in den Prä-PCR-Räumen (Räume 1-2/3) und niemals in den Post-PCR-Räumen, während die amplifizierten Produkte in den Post-PCR-Räumen (Raum 4) verbleiben müssen. Keine Proben, Reagenzien oder Geräte (einschliesslich Handschuhe und Laborkittel) sollten von den Post-PCR-Räumen in die Prä-PCR-Räume gelangen, ohne zuvor einer geeigneten Dekontamination unterzogen worden zu sein, um alle Spuren amplifizierter DNA zu entfernen.

Im Allgemeinen sind das Verfahren und die bewährten Praktiken, die bei der eigentlichen Sequenzierung zu beachten sind, in der vom Hersteller bereitgestellten Bedienungsanleitung angegeben und für jeden Typ von Hochdurchsatz-Sequenzer spezifisch.

4.4 Bioinformatische Analyse

4.4.1 Einleitung

Die bioinformatische Analyse ist aufgrund der Menge und Komplexität der im Rahmen der HDS erzeugten Daten von besonderer Bedeutung.

Es können entweder kommerzielle Programme, *Open-Source-Programme* (öffentlicher Quellcode) oder lokal entwickelte Programme verwendet werden. In den verschiedenen Phasen der bioinformatischen Analyse können entweder ein einzelnes oder mehrere hintereinandergeschaltete (im Sinne einer Pipeline) Programme eingesetzt werden, wie z. B. beim Alignment, Demultiplexing, der Datei-Transformation sowie der Identifizierung, Annotation und klinischen Interpretation von Varianten. Es wird empfohlen, Programme und Algorithmen zu verwenden, die häufig in wissenschaftlichen Publikationen beschrieben und zitiert und/oder anerkannt sind, und die speziell für die HDS-Technik und die vom Labor verwendete Sequenzierplattform geeignet sind. Alle bioinformatischen Analyseprogramme und Datenbanken, ihre Versionsnummern sowie die Anwendungsparameter müssen im Abschlussbericht der Analyse angegeben werden oder auf Anfrage verfügbar sein.

Wenn kommerzielle oder *Open-Source-Programme* verwendet werden, ist es unerlässlich, dass das Labor zuvor eine umfassende Validierung durchführt, vorzugsweise mit lokal aus Referenzproben erzeugten Daten. Diese Validierung

muss vor jeder Verwendung im Rahmen der Qualitätssicherungsmaßnahmen dokumentiert und jedes Mal wiederholt werden, wenn ein neues Programm oder eine neue Version eines Programms installiert wird.

Wenn eine „hausinterne“ Software oder Analyse-Pipeline, die *Open-Source*- oder kommerzielle Software integriert, lokal entwickelt wird, müssen die bewährten Verfahren der Softwareentwicklung eingehalten werden. Insbesondere gilt Folgendes:

- Die Entwicklungsumgebung muss von der Produktionsumgebung getrennt sein, damit Entwicklungsarbeiten, Tests und Fehlerbehebungen die aktuelle Version nicht beeinträchtigen können.
- Bevor eine geänderte Version in die Produktion übernommen wird, muss sie umfassend validiert werden. Die Tests dürfen sich nicht auf die hinzugefügte oder geänderte Funktionalität beschränken, sondern müssen eine Reihe von Komponententests umfassen, die jeweils eine bestimmte Funktion des Programms überprüfen, sowie Integrationstests, die den gesamten Analyseprozess testen, vorzugsweise mit lokal erzeugten Daten.
- Jede neue Version, die in die Produktion übernommen wird, muss eine eindeutige fortlaufende Nummer haben, und die in jeder Version vorgenommenen Änderungen müssen nachverfolgt werden. Es muss ein Versionsnachverfolgungssystem (Versionierung) eingerichtet werden, beispielsweise durch Angabe der Versionsnummer der Software(s) im Analysebericht. Wird später ein Programmierfehler entdeckt, muss es möglich sein, alle mit der fehlerhaften Version analysierten Proben schnell zu identifizieren, um sie nach der Korrektur erneut zu analysieren.
- Ein detailliertes Benutzerhandbuch muss in der Qualitätsdokumentation verfügbar sein, unabhängig davon, ob es sich um ein kommerzielles, ein *Open-Source*- oder ein lokal entwickeltes Programm handelt. Der lokal entwickelte Code sollte ausführlich kommentiert sein, und es sollte ein Programmierhandbuch verfügbar sein, in dem die Struktur des Programms und die Art und Weise, wie es zu debuggen ist, detailliert beschrieben wird. Das Grundprinzip lautet, dass die ordnungsgemäße Funktion und eventuelle Fehlerkorrekturen in der Analysesoftware niemals von einer einzigen Person abhängen dürfen.

Die zu analysierenden Gene und/oder Regionen müssen vor der bioinformatischen Analyse definiert werden. Für Gene sollten RefSeq-Referenzen verwendet werden, und die RefSeq-Version muss im abschließenden Analysebericht angegeben werden. Bei der Analyse von nicht-exonischen Regionen müssen deren genomische Koordinaten angegeben werden. Die Version des verwendeten Referenzgenoms muss ebenfalls im Bericht angegeben werden. Bei der Analyse einer großen Anzahl von Genen ist es akzeptabel, die Liste der jeweiligen RefSeqs (für die analysierten Isoformen) im Anhang beizufügen oder auf Anfrage zur Verfügung zu stellen (in diesem Fall muss der Analysebericht die Rückverfolgung der verwendeten Liste ermöglichen).

4.4.2 Datenqualität und Abdeckung der Zielregionen

Während der Datenverarbeitung werden verschiedene Qualitätswerte ermittelt. Für jede HDS-Analyse müssen die folgenden Informationen erfasst werden:

- Die Qualitätswerte für jede Probe in Form eines Prozentsatzes der sequenzierten Basen, die einen Phred-Wert (einen Wert, der die Qualität der Sequenzierung für jedes Nukleotid definiert) von mindestens 30 aufweisen. Ein Phred-Wert von 30 entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 1/1000, dass die Base falsch identifiziert wurde (*miscalled*).
- Die Mindestsequenziertiefe jeder Base, mit der die Sequenzierung einer bestimmten Region als ausreichend angesehen wird, wird von jedem Labor festgelegt und muss im Bericht angegeben werden. Diese Mindestanforderung kann abhängig von der verwendeten Sequenzierplattform unterschiedlich sein (eine geringere Qualität erfordert eine grössere Tiefe).
- Die Abdeckung der analysierten Regionen, d. h. der Prozentsatz der Zielregionen, die mit einer bestimmten Sequenziertiefe abgedeckt sind (z. B. 8x, 10x, 20x, 30x, 50x und/oder 100x – die anzugebenden Sequenziertiefen variieren je nach verwendetem Sequenzierer und Protokoll). Das Verfahren zur Definition dieser Regionen muss vom Labor dokumentiert werden. Dieses kann auch einen Mindestqualitätswert festlegen, ab dem eine Region als ausreichend abgedeckt gilt. Der Bericht kann auch jede andere Abdeckung erwähnen, wenn diese Information als wichtig erachtet wird.

- Gemäß den europäischen Empfehlungen²¹ können HDS-Analysen je nach Abdeckung der relevanten Regionen in drei Kategorien eingeteilt werden.
 - Kategorie A: Das Labor garantiert eine vollständige Abdeckung der relevanten Regionen und ergänzt diese bei Bedarf durch andere Methoden.
 - Kategorie B: Das Labor gewährleistet die Abdeckung der kritischsten Regionen, ergänzt diese bei Bedarf und gibt die verbleibenden nicht oder schlecht abgedeckten Regionen an.
 - Kategorie C: Das Labor verwendet ausschließlich HDS und gibt alle nicht oder nur unzureichend abgedeckten Regionen an (oder hält auf Anfrage eine Liste davon bereit).
 Auch wenn ein Labor dieses Klassifizierungssystem nicht verwendet, muss die vom Labor gewählte Strategie für den Umgang mit unzureichend abgedeckten Regionen dem verordnenden Arzt oder der verordnenden Ärztin zum Zeitpunkt der Analyseverordnung zur Verfügung stehen.
- Wenn die endgültig erreichte Abdeckung unvollständig ist, sollte dem Bericht eine Liste der nicht oder unzureichend abgedeckten Regionen (unzureichende Tiefe oder Qualität) beigefügt werden oder auf Anfrage beim Labor erhältlich sein.
- Wenn das Labor die Abdeckung durch eine andere Methode (z. B. Sanger-Sequenzierung) ergänzt hat, muss diese Methode im Analysebericht beschrieben werden, und eine Liste der so abgedeckten Regionen sollte auf Anfrage verfügbar sein.
- Wenn das Labor mitochondriale DNA-Varianten oder Mosaik-/Chimärismus-Situationen berichtet, muss die untere Nachweisgrenze einer Anomalie experimentell bestimmt und in der Validierungsakte für jeden Variantentyp (SNV, Insertion/Deletion usw.) dokumentiert werden.

4.4.3 Erkennung von Probenverwechslungen

Im Rahmen einer Exom- oder Panel-Sequenzierung ist es möglich, das Geschlecht des Patienten oder der Patientin anhand des Anteils heterozygoter Varianten auf dem X-Chromosom und/oder des Vorhandenseins chromosomenspezifischer Sequenzen auf dem Y-Chromosom zu bestimmen. Wenn diese Informationen verfügbar sind, sollten sie mit den Verwaltungsdaten des Patienten oder der Patientin abgeglichen werden, um (in bestimmten Fällen) mögliche Probenverwechslungen aufzudecken. Im Allgemeinen sollte das Labor ein System einrichten, mit dem während der Analyse die korrekte Identität der sequenzierten Probe überprüft werden kann.

4.4.4 Detektion und Annotation von Varianten

Jedes Programm, das die Detektion von Varianten ermöglicht (*Variant Caller*), kann verwendet werden, muss jedoch im internen Bericht und im Abschlussbericht (mit seiner Versionsnummer) angegeben oder auf Anfrage verfügbar sein.

Die biologische Annotation der Varianten (z. B. Art der Variante, Position im Gen, Auswirkung auf das Protein usw.) muss auf die gleiche Weise erfolgen wie bei jeder anderen konventionellen molekulargenetischen Analyse. Die Schritte zur Variantenfilterung und die Filter, die bei der Identifizierung der potenziell für den beobachteten Phänotyp verantwortlichen Kandidatenvarianten verwendet wurden, müssen im internen Bericht (siehe Kapitel 6) angegeben oder auf Anfrage verfügbar sein (kein vertraulicher Algorithmus, der nur dem Hersteller bekannt ist). Wenn sich die Auswirkung einer Variante auf die verschiedenen Isoformen desselben Gens unterscheidet, sollte für jedes der wichtigsten Transkripte eine Anmerkung verfügbar sein.

4.4.5 Interpretation der Pathogenität

Die Interpretation der Pathogenität der identifizierten Varianten und ihrer möglichen Rolle für die Erkrankung des Patienten oder der Patientin ist der wichtigste, aber auch der komplexeste Aspekt der HDS-Analysen. Fundierte Kenntnisse der Humangenetik und praktische Erfahrung in der Analyse von HDS-Daten sind dabei unerlässlich. Derzeit gibt es kein automatisches Interpretationsprogramm, das den menschlichen Verstand ersetzen könnte. Bestimmte Programme sind nützlich, um schnell möglichst viele Informationen über eine bestimmte Variante zu sammeln, aber die Interpretation dieser Daten muss von einem qualifizierten Wissenschaftler oder einer qualifizierten Wissenschaftlerin vorgenommen werden. Die in öffentlichen Datenbanken verfügbaren Angaben zur Pathogenität müssen vom Labor für jede untersuchte Variante neu bewertet werden. Sofern die Bewertung nicht offensichtlich ist

(z. B. bei einer gut etablierten pathogenen Variante), wird empfohlen, die Interpretation jeder Variante vollständig unabhängig von mindestens zwei qualifizierten Personen vornehmen zu lassen.

Es wird empfohlen, eine schrittweise Filterung durchzuführen, wobei zunächst die Sensitivität mit weniger anspruchsvollen Filtern maximiert wird, gefolgt von einer stringenteren Filterung unter menschlicher Kontrolle, um die Spezifität zu erhöhen und falsch-positive Ergebnisse so weit wie möglich zu verhindern.

Es ist äußerst nützlich für jedes Labor, eine lokale Datenbank der auftretenden Varianten zu führen und diese zu verwenden, um die lokale Häufigkeit jeder in einer neuen Probe identifizierten Variante zu bewerten. Auf diese Weise können Varianten, die in internationalen Datenbanken nicht vorhanden sind, aber lokal vorkommen, sowie wiederkehrende Artefakte, die für die verwendeten Sequenzierungsbedingungen spezifisch sind, schnell erkannt werden.

Die biologische Pathogenität bedeutet nicht zwangsläufig, dass die identifizierte Variante für das gesamte Krankheitsbild des Patienten oder der Patientin verantwortlich ist. In bestimmten Fällen kann es erforderlich sein, den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin zu konsultieren (möglicherweise um den Patienten oder die Patientin erneut zu untersuchen) oder die Ergebnisse in einem multidisziplinären Gremium (*Genom-Board*) zu diskutieren, um mögliche Korrelationen zwischen der/den identifizierten Variante/n und dem Phänotyp des Patienten oder der Patientin herzustellen und so die Kausalität der ausgewählten Varianten abzuschätzen. Wenn mehrere Varianten berichtet werden, muss der Beitrag jeder einzelnen Variante zum Phänotyp des Patienten oder der Patientin separat diskutiert werden.

4.4.6 Überprüfung der Varianten

Ein wesentlicher Parameter, der für jede ausgewählte Variante bestimmt werden muss, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein Artefakt handelt. Die computergestützte Analyse sollte einen Zuverlässigkeitswert umfassen, der die Qualität der Sequenzierung, die Qualität des Alignments und die Verwendung einer lokalen Datenbank kombiniert. Diese Werte werden mit den bei der technischen Validierung festgelegten Mindestanforderungen verglichen. Bestehen Zweifel an der tatsächlichen Existenz der Variante, muss diese durch eine alternative Methode bestätigt werden. Ebenso muss das Nichtvorhandensein einer Artefakt-verdächtigen Variante, die im Falle von Echtheit potenziell pathogen sein könnte, durch eine alternative Methode bestätigt werden.

Die Kriterien und Schwellenwerte, die eine solche Überprüfung auslösen (z. B. Qualitätswerte, Sequenziertiefe, Allel-balance), müssen vom Labor festgelegt und für jeden Variantentyp (SNV, Insertion, Deletion usw.) in den Validierungsunterlagen der Technik und/oder in der Standardarbeitsanweisung (MON/SOP) dokumentiert werden. Das bei nicht bestätigten Ergebnissen zu befolgende Verfahren muss ebenfalls dokumentiert werden.

5. Qualitätssicherung

Leistungserbringer, die zur Abrechnung zu Lasten der OKP zugelassen sind, müssen eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen, darunter insbesondere Anforderungen an die Qualität der erbrachten Leistungen (Art. 35 ff. KVG). Sie müssen beispielsweise über das erforderliche qualifizierte Personal und die notwendige Ausrüstung verfügen, um an den nationalen Qualitätsmassnahmen teilnehmen zu können (Art. 58 Bst. g KVV). Diese Grundsätze ergänzen das GUMG und die GUMV. Jedes Labor, das humangenetische Untersuchungen im medizinischen Bereich durchführt, muss akkreditiert sein (Art. 9 GUMV; weitere Einzelheiten finden Sie auf der Website des BAG^{1, 5}. Art. 9, 10, 83 und 90 Abs. 3d IvDV enthalten Bestimmungen zu Medizinprodukten, die in Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden.

Der gesamte Analyseprozess, einschliesslich des Empfangs und der Vorbereitung der Probe, der HDS, der bioinformatischen Analyse, der Datenspeicherung, der Analyse und Interpretation der Varianten sowie der Erstellung des Berichts, muss durch ein oder mehrere Standardverfahren (*SOP – Standard Operating Procedure / MON – Standard Operating Procedure*) festgelegt werden, die von der Schweizerischen Akkreditierungsstelle (SAS)^{1, 6} bzw. von Swissmedic im Rahmen einer Inspektion genehmigt wurde.

5.1 Spezifische Anforderungen an HDS-Analysen

Laboratorien, die HDS-Analysen durchführen, müssen an krankheitsspezifischen oder technikspezifischen externen Qualitätskontrollen teilnehmen, die von anerkannten Qualitätskontrollzentren durchgeführt werden. Diese Qualitätskontrollen müssen nach Möglichkeit auch die Schritte zur Interpretation der Varianten umfassen.

Die Laboratorien müssen zudem ein internes Qualitätskontrollsystem einrichten und dokumentieren, um die Konsistenz der Ergebnisse über einen längeren Zeitraum sicherzustellen. Dies kann beispielsweise die regelmäßige erneute Analyse einer Kontrollprobe oder die statistische Überwachung vorab festgelegter Qualitätsparameter (z. B. Anzahl der nachgewiesenen SNVs, Prozentsatz der in dbSNP bekannten SNVs usw.) beinhalten.

6. Interner Bericht und Abschlussbericht der HDS-Analyse

Der interne Bericht besteht aus einem (oder mehreren) Dokument(en) für den internen Gebrauch des Labors und enthält alle Details zur durchgeführten Analyse, so- dass bei Bedarf alle Schritte der Analyse nachvollzogen werden können. Er ermöglicht die einfache Erfüllung der gesetzlichen Verpflichtung zur Rückverfolgung der Informationen (Verpflichtung zur Einhaltung einer Norm wie ISO 15189 gemäss Art. 9 VLG und KVG) und kann auf Anfrage ganz oder teilweise an den verordnenden Arzt oder die verordnende Ärztin weitergeleitet werden. Beispielsweise können Informationen wie die Konzentration und Qualität der verwendeten DNA, die Konzentration und Größe der erstellten Bibliothek, die Ergebnisse aller Schritte, die Abdeckung für jedes analysierte Gen und/oder die Koordinaten möglicher Abdeckungslücken sowie alle identifizierten Varianten (einschließlich der nicht bestätigten) im internen Bericht enthalten sein.

Der Abschlussbericht einer HDS-Analyse ist von einem qualifizierten und zugelassenen Wissenschaftler oder Wissenschaftlerin validiert und von einem Laborleiter oder einer Laborleiterin mit einem FAMH-Titel in medizinischer Genetik unterzeichnet. Er wird an den Arzt oder die Ärztin geschickt, der oder die die Analyse angefordert hat, obwohl der Patient oder die Patientin das Recht hat, eine Kopie davon zu erhalten (nach Mitteilung des Ergebnisses oder der genetischen Beratung; siehe Art. 7 LAGH). Dieser Bericht enthält nur die Art(en) von Ergebnissen (siehe unten), die der Patient oder die Patientin gemäß der Einverständniserklärung (siehe Art. 8 LAGH) erfahren möchte.

Der Inhalt des Abschlussberichts muss in der Qualitätsdokumentation des Labors festgelegt sein und mindestens folgende Elemente umfassen:

- **Indikation(en):** Die medizinische Indikation für die Verschreibung einer HDS-Analyse.
- **Verordnung:** Die zu analysierenden Gene oder Genpanels.
- **Analysiertes Material:** Art und Herkunft des analysierten Materials (z. B. DNA aus venösem Blut, erhalten vom Labor X) sowie die Referenznummer der analysierten Probe.
- **Methoden:** Die Methoden und/oder Kits, die verwendet wurden für:
 - DNA-Extraktion
 - die Auswahl der Gene
 - die Vorbereitung der Library
 - die Sequenzierung
 - die Verarbeitung der Rohdaten unter Angabe der Algorithmen für das Alignment sowie für das calling die Annotation und die Filterung von Varianten. Alle verwendeten Bioinformatik-Analyseprogramme, ihre Versionsnummern sowie die Verwendungsparameter sind im Bericht anzugeben (siehe Punkt 4.4).
 - Die konsultierten Datenbanken sowie die Versionen oder Aktualisierungsdaten, die bei der Identifizierung und Interpretation der Varianten verwendet wurden.
 - Gegebenenfalls die verwendeten Methoden (Sanger, PCR, MLPA usw.) zur Bestätigung der Ergebnisse, zur Vervollständigung der Abdeckung oder zur Bestimmung der Phase (Allelkopplung) mehrerer Varianten.

Aus Gründen der Kürze des Berichts ist es akzeptabel, lediglich die verwendeten Techniken zu erwähnen und die Details auf Anfrage zur Verfügung zu stellen.

Alle technischen Einschränkungen (z. B. keine Erkennung großer Deletionen oder Triplet-Expansionen) müssen vom Labor dokumentiert und im Abschlussbericht erwähnt werden.

- **Ergebnisse:** Nur Varianten, deren Existenz zweifelsfrei feststeht und über die der Patient oder die Patientin gemäss Aufklärung/genetischer Beratung vor der Analyse informiert werden möchte (in der Einverständniserklärung dokumentiert), werden in diesem Abschnitt aufgeführt und dem Patienten oder der Patientin mitgeteilt. Heutzutage verlangen Patienten oder Patientinnen häufig eine Kopie des Laborberichts, außerdem könnte auch die Krankenkasse eine Kopie anfordern; dies ist daher bei der Erstellung des Analyseberichts zu berücksichtigen. Jedes Labor sollte seine diesbezügliche Haltung dokumentieren.

Die Zygosität muss für jede befundete Variante angegeben werden. Die Varianten müssen einerseits in einer für einen Arzt oder die Ärztin ohne Spezialisierung in Medizinischer Genetik verständlichen Sprache (am ehesten im Abschnitt „Interpretation“) berichtet werden und andererseits gemäß der geltenden HGVS-Nomenklatur (siehe Website von HGVS¹⁹). Hierbei ist die Nukleotidänderung sowie die Aminosäureänderung und/oder die dbSNP-Referenznummer (rs-Nummer) einschliesslich der Häufigkeit (*minor allele frequency*, MAF) anzugeben, sofern zutreffend/vorhanden. Die verwendete Referenzsequenznummer einschliesslich ihrer Version ist anzugeben. Die genomischen Koordinaten der identifizierten Varianten und die Version des Referenz-Genoms sollten ebenfalls angegeben werden (obligatorisch für nicht-exonische Varianten).

In Fällen, in denen die HDS-Analyse keine ursächliche Variante identifizieren konnte, ist dies ebenfalls in diesem Abschnitt anzugeben.

Es müssen auch Situationen berücksichtigt werden, in denen der Patient oder die Patientin die Varianten zu einem späteren Zeitpunkt erfahren möchte. Daher ist es notwendig, über eine Möglichkeit zu verfügen, die relevanten Informationen langfristig zu speichern, um sie später wiederzufinden, wenn sie initial zunächst nicht an den Patienten oder die Patientin weitergeben wurden.

- **Interpretation der Varianten:** Hier wird die (wahrscheinliche oder sichere) Kausalität der beobachteten Variante(n) für das klinische Bild des Patienten oder der Patientin angegeben.

Das bei der bioinformatischen Interpretation der Ergebnisse angewendete Verfahren ist oben beschrieben. Die Details zur Beurteilung/Klassifizierung der Varianten müssen zur Verfügung bleiben, falls der Patient oder die Patientin sie zu einem späteren Zeitpunkt einsehen möchte.

Die Interpretation jeder der beobachteten Varianten muss gemäss einer Hierarchie erfolgen, die auf der Wahrscheinlichkeit für die Kausalität der Varianten für eine bestimmte Erkrankung beruht, d. h.:

- Ergebnis(se) in direktem Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung: Varianten, die a) als pathogen oder wahrscheinlich pathogen bekannt sind (gemäß anerkannten Klassierungssystemen, die im Bericht anzugeben sind, z. B. ACMG-Kriterien²⁰) und b) in Genen lokalisiert sind, deren Funktion mit dem klinischen Bild des Patienten oder der Patientin vereinbar ist;
- Ergebnis(se), deren Bedeutung und Zusammenhang mit der Erkrankung unklar sind (VUS). Diese Varianten werden vor allem dann berichtet, wenn sie in Genen lokalisiert sind, deren Funktion mit dem Krankheitsbild vereinbar ist;
- Zufalls- oder Zusatzbefunde werden entsprechend der Präferenz des Patienten oder der Patientin, die in der Einverständniserklärung dokumentiert ist, befundet.
- Das Labor muss über eine dokumentierte Richtlinie zur möglichen Re-Analyse von VUS verfügen, z. B. den Hinweis, dass mögliche VUS, auch wenn sie nicht befundet werden, auf Wunsch des Patienten oder der Patientin und/oder eines/einer für den Fall zuständigen Klinikern oder Klinikern zu einem späteren Zeitpunkt (z. B. innerhalb von 2–3 Jahren) erneut beurteilt werden können. Verfügt das Labor über eine systematische Richtlinie zur regelmäßigen Neubewertung von Varianten, sollte das Intervall für die Re-Evaluation im Bericht angegeben werden.

Die klinischen Auswirkungen der Resultate und mögliche zusätzliche Informationsquellen, die zur Interpretation der Resultate beigetragen haben, sollten ebenfalls im Abschlussbericht erwähnt werden.

- **Sonstiges:** Wenn die verschiedenen Schritte der HDS-Analyse in unterschiedlichen Einrichtungen durchgeführt wurden, sind diese im Abschlussbericht unter Angabe der Orte, an denen die Schritte jeweils durchgeführt wurden, aufzulisten.

7. Speicherung und Übermittlung von Daten

In rechtlicher Hinsicht werden die Datensicherheit, die Aufbewahrungsdauer von Proben und genetischen Daten sowie die Verwendung von Proben und genetischen Daten für andere Zwecke in den Artikeln 10 bis 12 des GUMG und den Artikeln 3, 24 und 25 der GUMV geregelt. Das Labor muss über eine Einrichtung verfügen, die den Anforderungen von Anhang 4 GUMV entspricht. Das Labor muss die Analyseberichte sowie die Aufzeichnungen und Dokumente, die auf der Grundlage des Qualitätsmanagementsystems oder der externen Qualitätskontrolle erstellt wurden, fünf Jahre lang aufbewahren (Art. 25 GUMV). Die Aufbewahrungsdauer der Proben und genetischen Daten ist in Art. 11 GUMG geregelt. Sind die in Absatz 1 genannten Voraussetzungen nicht erfüllt oder liegt keine Einwilligung des Patienten oder der Patientin zur Langzeitarchivierung vor (Abs. 2), müssen die Proben und genetischen Daten nach Ablauf der zulässigen Aufbewahrungsfrist gemäss den Grundsätzen des Datenschutzgesetzes (DSG; SR 235.1)¹ gelöscht oder vernichtet werden.⁷

Im Allgemeinen unterliegt die Bearbeitung genetischer Daten den Datenschutzbestimmungen des Bundes und der Kantone (Art. 10 Abs. 2 GUMG).

Das Labor, das den medizinischen Auftrag annimmt, übernimmt die Verantwortung dafür, dass gemäss Art. 11 der Verordnung zum Bundesgesetz über den Datenschutz (VDSG; SR 235.11)¹⁸ ein Reglement über die Datenbearbeitung erstellt und auf dem neuesten Stand gehalten wird. Das Labor muss seine Datenaufbewahrungspolitik dokumentieren und festlegen, welche Arten von Daten gemäss den Bundes- und Kantongesetzen wie lange aufbewahrt werden. So ist es beispielsweise nicht erforderlich, die während der Analyse erstellten Zwischendateien aufzubewahren, sofern sie bei Bedarf wiederhergestellt werden können.

7.1 Übermittlung von Sequenzierungsdaten

Wenn Sequenzierungsdaten auf Wunsch eines Arztes oder einer Ärztin oder des Patienten oder der Patientin selbst (z. B. für eine erneute Analyse) an eine andere Einrichtung übermittelt werden müssen, handelt es sich um eine Verwendung genetischer Daten für einen anderen Zweck (Art. 12 GUMG). Die ausdrückliche Zustimmung des Patienten oder der Patientin zu diesem Transfer sollte vom Labor, das die Daten erzeugt hat, dokumentiert werden. Die Modalitäten dieser Übermittlung (Verschlüsselung, sichere Verbindung, Pseudonymisierung) sowie die Bundes- und Kantongesetze zum Datenschutz (insbesondere Art. 3 GUMV) müssen eingehalten werden.

8. Checkliste für Laboratorien

Diese Liste fasst kurz die Bedingungen zusammen, die für die Durchführung von HDS-Analysen erfüllt sein müssen. Diese Bedingungen sind weiter oben in diesem Dokument ausführlich beschrieben.

Präanalytik

- Details zur Einwilligungserklärung: Art der zu kommunizierenden Varianten, Aufbewahrung der Proben, Einwilligung zur Forschung.
- Informationen für die veranlassenden Ärzte oder Ärztinnen: Bedingungen für die Annahme von Proben, Bearbeitungsfristen, Richtlinien für die Meldung von Verzögerungen, Zusammensetzung der verfügbaren Panels (falls zutreffend), Strategie für den Umgang mit Lücken in der Abdeckung.
- Für eine Kostenübernahme durch die OKP für Analysen von 1 bis 10 Genen ist die Veranlassung durch einen Arzt oder eine Ärztin mit dem eidgenössischen Facharztstitel «Medizinische Genetik» oder einem eidgenössischen Weiterbildungstitel in engstem fachlichem Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit (MedBG), möglich. Wenn die Analyse mehr als 10 Gene umfasst, ist eine Veranlassung nur durch Ärzte oder Ärztinnen mit dem eidgenössischen Facharztstitel «Medizinische Genetik» (MedBG) zulässig.

Analytik

- Territorialitätsprinzip gemäss KVG.
- Bei einer ausgelagerten oder geteilten Analyse liegt die Verantwortung beim Labor, das den Auftrag erhält.
- Spezifische Aus- und Weiterbildung der FAMH-Verantwortlichen.
- Trennung von Räumlichkeiten, Reagenzien und Geräten (mindestens vor und nach der PCR).
- Validierung der verwendeten Instrumente, Techniken und Reagenzien durch das Labor. Verwendung von Referenzproben wird empfohlen. Für jede Art von berichteten Varianten zu dokumentieren.
- Vorzugsweise keine pan-genomische Amplifikation. Falls doch, Strategie zum Nachweis möglicher PCR-Kontaminationen.
- Vom Labor dokumentierte Validierung von kommerzieller, hausinterner oder *Open-Source*-Software.
- Bewährte Verfahren für die Entwicklung hausinterner Software: Trennung der Produktionsumgebung, systematische Komponenten- und Integrationstests, Versionierung und Rückverfolgbarkeit, umfassende Dokumentation.
- Systematische Qualitätskontrollen: Sequenzierungs- und Alignment-Scores, Sequenziertiefe, Abdeckung, Nachweisgrenze. Vom Labor je nach verwendeter Technik festzulegende und zu dokumentierende Schwellenwerte.
- Dokumentierte und öffentlich zugängliche Richtlinien für den Umgang mit unzureichend abgedeckten Bereichen.
- Erkennung möglicher Probenverwechslungen (soweit möglich).
- Validierung der Erkennung und der biologischen Annotation der Varianten. Gegebenenfalls für verschiedene Isoformen durchzuführen.
- Interpretation der Pathogenität von Varianten durch mindestens zwei Personen. Schrittweise Filterung nach einem festgelegten (z. B. ACMG-Kriterien) und dokumentierten Protokoll.
- Lokale Datenbank mit im Labor detektieren Varianten und Artefakten (empfohlen).
- Interpretation der Kausalität der für die jeweilige klinische Indikation ausgewählten Varianten, was die Beteiligung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin und/oder multidisziplinärer Konsultationen erfordern kann.
- Überprüfung der Varianten / Ausschluss von Artefakten durch eine alternative Methode im Zweifelsfall (nach genau definierten Kriterien). Dokumentierte Strategie für den Umgang mit Abweichungen.
- Qualitätssicherung: vom SAS geprüfte standardisierte Arbeitsabläufe, SAS-Akkreditierung, jährliche Teilnahme an externen Qualitätskontrollen (einschließlich Interpretation, falls verfügbar).
- Interne Kontrollen: z. B. regelmäßige erneute Analyse von Kontrollproben, statistische Überwachung vordefinierter Indikatoren.

Postanalytik

- Umfassende Zwischendokumentation für den internen Gebrauch, jedoch mit der Verpflichtung, bestimmte Daten auf Anfrage weiterzugeben (z. B. detaillierte Abdeckung, Liste der VUS, Details zu den Methoden usw.).
- Abschlussbericht, genehmigt und unterzeichnet von einem FAMH-Verantwortlichen, der nur die Varianten enthält, die der Patient oder die Patientin wissen wollte (gemäß Einwilligung).

- Anmerkungen zu den Varianten gemäß der HGVS-Nomenklatur mit RefSeq (falls zutreffend) und mit genomischen Koordinaten (unverzichtbar für nicht-exonische Varianten). Angabe der Zygotität.
- An die Kausalität der verschiedenen Varianten angepasste Interpretation.
- Übersicht über die verwendeten Methoden (Details sind optional, müssen jedoch auf Anfrage verfügbar sein).
- Angabe etwaiger Unteraufträge oder gemeinsamer Analysen.
- Angabe einer möglichen Strategie zur Neubewertung von Varianten.
- Sichere Speicherung von Daten und Proben. Dokumentieren Sie, welche Arten von Daten wie lange aufbewahrt werden sollen.
- Sichere Datenübertragung. Bei Übertragung an eine externe Einrichtung ist die Zustimmung des Patienten oder der Patientin erforderlich.

9. Referenzen

1. Bundesgesetz vom 15. Juni 2018 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG; SR 810.12)
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/fr>
Auf Deutsch (GUMG): <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>
2. Verordnung vom 23. September 2022 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV; SR 810.122.1)
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/585/fr>
Auf Deutsch (GUMV): <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/585/de>
3. Bundesgesetz über die Krankenversicherung vom 18. März 1994 (KVG; SR 832.10)
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940073/index.html>
Auf Deutsch (KVG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19940073/index.html>
4. Liste der Analysen (LA) der obligatorischen Krankenversicherung
<https://www.bag.admin.ch/fr/liste-des-analyses-la>
Auf Deutsch: <https://www.bag.admin.ch/de/analysenliste-al>
Auf Italienisch: <https://www.bag.admin.ch/it/elenco-delle-analisi-ea>
5. Verordnung vom 29. September 1995 über Leistungen in der Krankenversicherung (KLV; SR 832.112.31)
<https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19950275/index.html>
Auf Deutsch (KLV): <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>
6. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genetics in Medicine, Band 15; 733-747 (2013).
Überarbeitung 2021: Genetics in Medicine, Band 23; 1399-1415 (2021).
7. Praxisleitlinien für die gezielte Analyse und Interpretation der Sequenzierung der nächsten Generation. Clinical Molecular Genetics Society (CMGS) (2012).
8. Gesamtgenomsequenzierung im Gesundheitswesen – Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik. Van El CG et al., European Journal of Human Genetics Band 21; 580-584 (2013)
9. Bundesgesetz vom 30. September 2011 über die Forschung am Menschen (HFG; SR 810.30)
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html>.
Auf Deutsch (HFG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html>
10. Verordnung vom 20. September 2013 über die Forschung am Menschen mit Ausnahme der klinischen Versuche (HFV; SR 810.301)
<https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121177/index.html>
Auf Deutsch (HFV): <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121177/index.html>
11. Genetische Beratung: Konzepte, Missverständnisse und Perspektiven. Filges I et al. Bull Med Suisses. 103:34-36 (2022).
12. Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG; SR 812.21)
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr>
Auf Deutsch (HMG):
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>
13. Verordnung vom 4. Mai 2022 über In-vitro-Diagnostika (IVD-Verordnung; SR 812.219)

<https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/291/fr>

Auf Deutsch (IvDV): <https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/291/de>

14. Website des BAG, Seite „Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen“.
www.bag.admin.ch/fr/analyses-cytogenetiques-et-genetiques-moleculaires .
Auf Deutsch: www.bag.admin.ch/de/zyto-und-molekulargenetische-untersuchungen
Auf Italienisch: www.bag.admin.ch/it/esami-citogenetici-e-genetico-molecolari
15. Interne Website des BAG, Seite mit dem Titel „Externe Qualitätskontrolle für genetische Analysen“
<https://www.bag.admin.ch/fr/controles-de-qualite-externes-pour-les-analyses-genetiques>
Auf Deutsch: <https://www.bag.admin.ch/de/externe-qualitaetskontrolle-fuer-genetische-untersuchungen>
Auf Italienisch: <https://www.bag.admin.ch/it/controlli-esterni-della-qualita>
16. Website der Schweizerischen Akkreditierungsstelle (SAS)
<https://www.sas.admin.ch/sas/fr/home/ueberuns/willkommen.html>
Deutsch: <https://www.sas.admin.ch/sas/de/home/ueberuns/willkommen.html>
17. Bundesgesetz vom 25. September 2020 über den Datenschutz (DSG; SR 235.1)
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/491/fr>
Auf Deutsch (DSG): <https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/491/de>
18. Verordnung vom 31. August 2022 zum Bundesgesetz über den Datenschutz (VDSG; SR 235.11)
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/568/fr>
Deutsch (DSV): <https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/568/fr>
19. Varnomen: Referenzseite für die Nomenklatur von Varianten <https://varnomen.hgvs.org/>
20. Standards und Richtlinien für die Interpretation von Sequenzvarianten: eine gemeinsame Konsensempfehlung des American College of Medical Genetics and Genomics und der Association for Molecular Pathology. Richards S et al. Genet Med Band 17; 405-424 (2015)
21. Richtlinien für die diagnostische Next-Generation-Sequenzierung. Matthijs G et al. Eur J Med Genet Band 24; 2-5 (2016).
22. Website des BAG, Seite „Weiterbildung für FAMH-Titulare“<https://www.famh.ch/formation-postgraduee-continue/formation-continue/>
Auf Deutsch: <https://www.famh.ch/weiterbildung-fortbildung/fortbildung-2/>