

Neue Sequenzierungstechniken: Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung

Ad-hoc-Stellungnahme der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften Vorabdruck

Autoren:

H. Hilger Ropers, Berlin

Olaf Rieß, Tübingen

Markus Schülke, Berlin

Eric Schulze-Bahr, Münster

Daniela Steinberger, Frankfurt

Thomas F. Wienker, Berlin¹

Unter Mitwirkung von Mitgliedern der Interdisziplinären Arbeitsgruppe
Gentechnologiebericht der BBAW

1. Einführung

Seit der Entwicklung neuer Hochdurchsatzverfahren für die DNS-Sequenzierung sind die Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms exponentiell gefallen, von etwa 100 Millionen US\$ im Jahre 2007 [1] über 1 Million US\$ im Jahre 2008 [2] auf ca. 3.000 US\$ Ende 2012². Allgemein wird damit gerechnet, dass die Sequenzierung eines individuellen

¹ Thomas F. Wienker (wienker@molgen.mpg.de) und das Akademiemitglied H. Hilger Ropers (ropers@molgen.mpg.de) sind beide am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Ihnestr. 73, 14195 Berlin; Olaf Riess (olaf.riess@med.uni-tuebingen.de) ist am Institut für Humangenetik, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen; Markus Schuelke (markus.schuelke@charite.de) ist an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité Universitätsmedizin, 13353 Berlin; Eric Schulze-Bahr (eric.schulze-bahr@ukmuenster.de) ist am Institut für Genetik von Herzerkrankungen, Universitätsklinikum, 48149 Münster; Daniela Steinberger ist Gründerin der Bio.Logis GmbH, Frankfurter Innovationszentrum Biotechnologie, 60438 Frankfurt

² Complete Genomics, Illumina und andere kommerzielle Anbieter

menschlichen Genoms bereits in wenigen Jahren für weniger als 1000 US\$ angeboten werden wird. Die Sequenzierung der proteinkodierenden Anteile des menschlichen Genoms, welche die meisten der bekannten krankheitsverursachenden Mutationen tragen, ist heute schon für weniger als 1000 US\$ möglich, wobei die Kosten zum Ausschluss von Mutationen für spezifische Krankheiten und Krankheitsgruppen noch deutlich darunter liegen.

Die Nationale Akademie der Wissenschaften, die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW) hatten sich im November 2010 in einer gemeinsamen Stellungnahme mit der prädiktiven genetischen Diagnostik als Instrument der Krankheitserkennung und Prävention befasst. Dabei setzten sie sich auch mit den neuen Sequenzierungstechniken und mit dem erst kurz vorher in Kraft getretenen Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) auseinander. Dieses geht ,von der Vorstellung der gezielten Untersuchung definierter Gene‘³ aus und regelt nicht, ,wie z.B. im Rahmen einer kompletten Sequenzierung oder umfassenderen Analyse des menschlichen Genoms verfahren werden soll‘². Unter dem Hinweis auf weitreichende ethische und soziale Implikationen und angesichts einer Vielzahl ungelöster Probleme, welche vom Umgang mit ,genetischer Überschussinformation‘⁴, über die Grenze zwischen dem Recht auf Wissen und auf Nichtwissen, die Erkennung von Anlageträgern und das Neugeborenencreening, die Langzeitlagerung von Genomdaten bis hin zum Umgang mit der kommerziellen Genomdiagnostik für Privatpersonen reichen, empfahl die Akademiegruppe die Entwicklung medizinischer Leitlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. Die BBAW hat sich im September 2012 im Rahmen eines Workshops über die Implikationen der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS) für die Krankenversorgung erneut und detailliert mit diesen Problemen befaßt. Die Ergebnisse dieses Workshops bilden die Grundlage für die folgende Stellungnahme.⁵

2. Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS): Technologische Aspekte

Der hohe Durchsatz der neuen DNS-Sequenzierungs-Techniken beruht auf der parallelen Analyse von mehreren Tausend bis Millionen von DNS-Sequenzen, anders als bei der konventionellen Sanger-Sequenzierung einzelner DNS-Fragmente. Bei den meisten neuen Sequenzierungsverfahren werden sog. ,Sequencing-by-Synthesis‘-Protokolle verwendet.

³ Zitiert aus o.g. Akademie-Stellungnahme.

⁴ Über die spezifische diagnostische Fragestellung hinausgehende genetische Befunde.

⁵ Ab 2012 hat sich auch der Deutsche Ethikrat mit diesem Thema beschäftigt und eine Stellungnahme erarbeitet, die am 30. April 2013 veröffentlicht werden soll.

Jedoch unterscheiden sich diese Methoden in der Signalerkennung: z.B. bedient sich der Roche FLX Sequenzierer der sog. Pyrosequenzierung, um den Einbau einzelner Nukleotide in die wachsende DNS-Kette zu verfolgen. Das bei dieser Reaktion freigesetzte Pyrophosphat wird mithilfe einer enzymatischen Reaktion in Licht umgesetzt, und dieses Signal wird mithilfe hochauflösender CCD-Kameras photographisch festgehalten. Ion Torrent-Sequenzierer (Life Technologies) messen die beim Nukleotid-Einbau freigesetzten Protonen mithilfe hochparallel angeordneter, mikrominiaturisierter pH-Meter.

Das am häufigsten genutzte System (Illumina) verwendet hingegen eine spezielle Methode zur Erzeugung von Millionen klonal amplifizierter einzelsträngiger DNS-Fragmente auf der Oberfläche sog. ‚Flowcells‘ und nutzt unterschiedlich fluoreszenzmarkierte Nukleotide zur Synthese des entgegengesetzten Stranges, wobei auch hier die Fluoreszenzsignale nach jedem Einbauschritt mithilfe von CCD-Kameras dokumentiert werden. SOLiD Sequenzierer (Life Technologies) funktionieren auf der Grundlage der Oligonukleotid-Hybridisierung und -Ligation (Details siehe Mardis [3]). Die Sequenzierkosten pro Base sind für die avanciertesten Geräte beider Hersteller nahezu gleich, jedoch erlaubt das Illumina-System die Sequenzierung größerer DNS-Fragmente, was deren Zuordnung zu den entsprechenden Abschnitten in der Referenzsequenz des menschlichen Genoms erleichtert.

Anders als in den vorausgehenden Jahren ist es in jüngerer Zeit zu einer gewissen Stabilisierung der Sequenzierungskosten gekommen - auch deshalb, weil sich die Hoffnungen auf eine baldige Einführung der sog. Nanoporen-Sequenzierung bisher nicht erfüllt haben, von der sich Fachleute eine weitere drastische Kostenreduktion der DNS-Sequenzierung versprechen. Unklar ist auch, wie sich die Gründung kommerzieller Sequenzierungsdienste und die kürzlich erfolgte Fusion zweier der weltweit größten Anbieter auf diesem Gebiet⁶ auf die Preisentwicklung im Bereich der Hochdurchsatz-DNS-Sequenzierungen auswirken werden.

Für eine Einführung dieser Methoden im Bereich der genetischen Diagnostik stellen jedoch bereits die gegenwärtigen Kosten keinen Hinderungsgrund mehr dar, und auch andere Vorbehalte gegen diese Entwicklung scheinen weitgehend unbegründet oder sind inzwischen widerlegt, wie unten ausgeführt.

⁶ Complete Genomics und Beijing Genomics Institute.

3. HDS: Schlüssel zur schnellen Aufklärung und Diagnose genetisch bedingter Krankheiten

Das primäre Ziel der HDS-gestützten Krankheitsaufklärung und Diagnose sind schwere genetisch bedingte Störungen, die auf Defekte einzelner Gene zurückgehen, meist bereits im Kindesalter auftreten und im familiären Kontext ein hohes Wiederholungsrisiko aufweisen. Viele dieser Krankheiten lassen sich klinisch nicht oder nur schwer unterscheiden, wie z.B. die vielen Formen der psychomotorischen Entwicklungsverzögerung mit oder ohne kongenitale Fehlbildungen, mit nahezu der Hälfte aller genetischen Beratungen das größte ungelöste Problem der medizinischen Genetik [4] [5].

Abgesehen von dem Nachweis genetischer Varianten des Medikamentenstoffwechsels und von Krebserkrankungen, die in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung einnehmen (s.u.), hat die Genomforschung für die Diagnose, Prävention oder Behandlung häufiger Krankheiten wie Diabetes, Adipositas, Bluthochdruck, Herz- und Kreislaufstörungen, manisch-depressive Psychosen oder Altersdemenz wenig klinisch oder diagnostisch relevante Erkenntnisse geliefert, vor allem deshalb, weil genetische Faktoren bei diesen und anderen Volkskrankheiten eine geringere Rolle spielen und weil diese Krankheiten ätiologisch weit heterogener sind als ursprünglich angenommen [6-8]. Demgegenüber kann die Aufklärung der Krankheitsursachen bei Kindern mit ernsten Entwicklungsstörungen, chronischen oder potentiell lebensbedrohlichen wie einschränkenden Erkrankungen weitreichende medizinische Konsequenzen haben, auch wenn der Prozentsatz behandelbarer Störungen genetischer Defekte bis heute relativ gering ist. Unabhängig von therapeutischen Aspekten hat die Identifizierung des verantwortlichen Gendefekts jedoch einen Wert an sich, weil damit für die meisten betroffenen Familien eine lange diagnostische Odyssee zu Ende geht. Die Nachricht, dass die Krankheit einen Namen und eine Ursache hat, dass es Informationen zum wahrscheinlichen Krankheitsverlauf und der Prognose gibt und dass weitere oft schmerzhaft diagnostische Eingriffe (z.B. Punktionen oder Biopsien) unterbleiben können, ist für viele Familien eine große Erleichterung. Darüber hinaus können Eltern betroffener Kinder ihre Erfahrungen mit anderen austauschen, was es ihnen erleichtert, mit der Krankheit ihres Kindes umzugehen. Ferner eröffnet die molekulare Diagnose bei folgenden Schwangerschaften die Möglichkeit der vorgeburtlichen Diagnostik. Oft erlaubt erst die Kenntnis des zugrunde liegenden genetischen Defektes eine präzise humangenetische Beratung betroffener Familien. In vielen Fällen ist nur auf dieser Basis ein Risikoausschluss für Familienangehörige möglich.

Schwerwiegende genetisch bedingte Störungen, wie sie oben beschrieben wurden, sind insgesamt alles andere als selten; in Deutschland dürften etwa 4 Millionen Menschen davon betroffen sein⁷. Bisher⁸ sind etwa 7.400 monogene Krankheiten und andere Merkmale beschrieben, die sich nach den Mendelschen Regeln vererben. Für etwa 3.750 dieser Krankheiten und Merkmale sind die betreffenden Genveränderungen bekannt⁹, und bei ca. 2.700 dieser Störungen handelt es sich um seltene Krankheiten¹⁰. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Mutationen in 2/3 aller ca. 23.000 menschlichen Gene Krankheiten zur Folge haben könnten [9]. Demnach wären bisher weniger als ein Fünftel aller monogenen Krankheiten molekular aufgeklärt. Neben den Bestrebungen zur Verbesserung der molekularen Diagnostik bekannter Krankheiten ist die Identifizierung der Ursachen bisher nicht aufgeklärter monogener, d.h. durch Defekte einzelner Gene verursachter Störungen daher für die Krankenversorgung von großer Bedeutung. Dies gilt umso mehr, als führende Genomforscher inzwischen davon überzeugt sind, dass die systematische Aufklärung monogener Störungen auch wichtige Einblicke in die Ätiologie und Pathogenese komplexer Krankheiten ermöglichen wird, weitaus mehr als dies durch genomweite Assoziationsstudien möglich ist [10].

4. HDS in der Krebsforschung und -diagnostik

Etwa 5 bis 10 Prozent aller Krebsfälle lassen sich auf prädisponierende Keimbahnmutationen zurückführen, wie z.B. Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen in Familien mit gehäuft auftretendem Brustkrebs oder Mutationen in verschiedenen Genen, die für Dickdarmkrebs prädisponieren [11]. Nicht alle Träger derartiger Mutationen erkranken an Krebs, analog zu anderen dominant erblichen Krankheiten, die sich oft erst spät im Leben oder manchmal gar nicht klinisch manifestieren, wie die Chorea Huntington, die myotone Dystrophie oder die Neurofibromatose. Wie bei diesen monogenen Krankheiten spielt die Erkennung prädisponierender Gendefekte auch für die Prävention familiärer Formen von Krebs eine zentrale Rolle, und die Einführung HDS-basierter Tests wird die Erkennung solcher Risikofaktoren entscheidend erleichtern und verbilligen¹¹. Bei der überwiegenden

⁷ s. Homepage OrphaNet, <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?inng=DE>

⁸ Stand: April 2013

⁹ s. Online Mendelian Inheritance of Man, <http://ncbi.nlm.nih.gov/omim>

¹⁰ s. OrphaNet, April 2013.

¹¹ Laut GenDG ist die Pränataldiagnose auf solche Krankheiten beschränkt, die vor dem 18. Lebensjahr manifest werden. Nach dem Willen des Gesetzgebers ist damit die Pränataldiagnose der Chorea Huntington und genetisch bedingter Formen von Brustkrebs nicht erlaubt. S. dazu aber Akademie-Stellungnahme zur Prädiktiven

Mehrheit aller Patienten mit Krebs werden jedoch keine bekannten prädisponierenden Keimbahnmutationen gefunden, und Genomveränderungen sind auf die Tumoren beschränkt. Durch die Einführung von Hochdurchsatz-Sequenzierungstechniken ist es möglich geworden, Tumorgenome mit normalen Genomen derselben Probanden systematisch zu vergleichen. Dies hat zu einer Vielzahl neuer Einsichten in die molekularen Ursachen der Entstehung und Progression spezifischer Tumore geführt. Verschiedentlich gelang es sogar, häufige Mutationen zu identifizieren, die sich als Angriffspunkt für eine Therapie eignen, z.B. einen aktivierenden Valin-Glutaminsäure-Austausch in Position 600 des BRAF-Proteins, der bei 60% aller Melanome vorkommt. Tumore mit dieser Mutation findet man auch bei anderen Formen von Krebs, und man kann sie mithilfe eines spezifischen Kinaseinhibitors bekämpfen [12]. Wie dieses Beispiel belegt, bietet die Suche nach tumorspezifischen Genomveränderungen grundlegend neue Perspektiven für die Behandlung von Krebs. Für diesen Bereich der Krankenversorgung ist die Einführung der HDS als diagnostisches Standardverfahren daher genauso unverzichtbar wie für die noch weitaus wichtigere Erforschung und Diagnose ernster monogen vererbter Krankheiten[13].

5. Sequenzierung des Gesamtgenoms, des Exoms oder ausgewählter Krankheitsgene?

Die molekulare Diagnose mithilfe neuer Sequenzierungstechniken kann je nach Fragestellung auf drei verschiedenen Niveaus erfolgen, wie andernorts ausführlicher diskutiert [14]. Die Sequenzierung des gesamten Genoms (Whole Genome Sequencing, WGS) ist die am weitesten reichende Option, aber auch die aufwändigste und teuerste – einschließlich Datenanalyse, Interpretation, Validierung und Speicherung belaufen sich die Vollkosten dafür zur Zeit noch auf ca. 10.000 US\$ pro DNS-Probe. Ein anderes Problem dabei ist die Aufdeckung genetischer Risiken, die nichts mit der eigentlichen diagnostischen Fragestellung zu tun haben (sog. ‚Überschussinformationen‘, s. o.), zum Beispiel der Nachweis von genetischen Prädispositionen für Krankheiten, die sich erst später im Leben manifestieren, wie die Chorea Huntington oder seltene monogene Formen von Morbus Alzheimer und Krebs. Daher muss vor Beginn der Untersuchung mit der betreffenden Familie geklärt werden, wie mit solchen unerwarteten Befunden umgegangen werden soll. Eine Möglichkeit zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen besteht in der Maskierung dieser Daten im Untersuchungsbefund, oder in der Verwendung von Tests, die sich von vornherein auf

bekannte Krankheitsgene beschränken, die mit der diagnostischen Fragestellung unmittelbar zusammenhängen, wie unten ausführlicher diskutiert.

Auch wenn zu erwarten ist, dass die Kosten für die Speicherung von Daten auch in Zukunft weiter sinken werden, bleibt die Speicherung der gesamten Genomsequenz recht aufwändig, und der Schutz solcher umfangreichen Datensätze ist ebenfalls problematisch. Es stellt sich darüberhinaus die Frage, wie sinnvoll es ist, die Sequenz ganzer Genome zu ermitteln und zu speichern, wenn doch zuverlässige Aussagen zur klinischen Relevanz von Veränderungen im menschlichen Genom bisher nur für einen verschwindend geringen Teil aller Sequenzvarianten möglich sind. Diese betreffen bisher fast ausnahmslos Sequenzen, welche in Proteine übersetzt werden. Eine technische Lösung für das Speicherproblem könnte darin bestehen, nicht sämtliche Sequenzdaten, sondern nur einen Teil dieser Sequenzen zu speichern, etwa nur alle Sequenzvarianten. Dadurch lässt sich die Datenmenge drastisch reduzieren [15].

Unter ‚Whole Exome Sequencing‘ (WES) versteht man die Anreicherung aller Protein-kodierenden (Exon-) Sequenzen aus genomischer DNS und deren anschließende Hochdurchsatz-Sequenzierung. Dieses Verfahren ist zurzeit etwa 3-5x billiger als die WGS. Das Exom ist ca. 60-80x kleiner als das Gesamtgenom mit seinen 2 x 3,2 Milliarden DNS-Bausteinen; je nach Definition und Einschluss flankierender und intronischer Sequenzen umfasst es zwischen 45 – 75 Millionen Basenpaare. Als universeller Test zur Erfassung aller Mutationen, welche die Struktur von Proteinen betreffen, hat die WES nicht nur für die Aufklärung von Gendefekten, sondern auch im Rahmen der genetischen Diagnostik zunehmende Verbreitung gefunden. Allerdings sind krankheitsverursachende Mutationen nicht auf die kodierenden Abschnitte von Genen beschränkt; ein beträchtlicher, aber bisher noch nicht genau bekannter Teil der Mutationen lässt sich daher mit dieser Methode nicht erfassen [16]. Ein noch größeres Problem besteht darin, dass die Anreicherung aller kodierenden DNS-Sequenzen nicht stöchiometrisch erfolgt und somit nicht alle Gene vollständig erfasst werden. Dieses kompliziert bzw. limitiert etwaige diagnostische Anwendungen des WES. Darüber hinaus muss man auch beim WES auf unerwartete genetische Information gefasst sein, die nicht mit der initialen diagnostischen Fragestellung im Zusammenhang steht. Schließlich steht zu erwarten, dass mit sinkenden Kosten für die WGS der Preisvorteil und damit die Attraktivität des WES abnehmen wird.

Der konservativste und nach Ansicht vieler am wenigsten problematische Ansatz besteht in einer Beschränkung der Sequenzanalyse auf bekannte Krankheitsgene; im Vergleich zum

WGS und WES sind die Kosten dafür deutlich geringer. Wie beim WES besteht dieses als ‚Targeted Exon Sequencing‘ (TES) bezeichnete Verfahren aus zwei Schritten, der Anreicherung kodierender Sequenzen und der anschließenden Hochdurchsatz-Sequenzierung. Jedoch handelt es sich dabei um eine überschaubare Zahl von Genen; der größte bisher beschriebene Test dieser Art zielt auf die Diagnose von ca. 2.800 genetisch bedingten Störungen unterschiedlichster Art, ein anderer auf >550 schwerwiegende, rezessive Krankheiten des Kindesalters¹². Die Zahl der Zielgene spezifischer Tests, zum Beispiel zum Ausschluss erblicher Hörstörungen oder Netzhauterkrankungen, ist wesentlich geringer. Aufgrund der im Vergleich zum WES 40- bis ca. 400-fach geringeren Komplexität ist die Sequenzierungstiefe derartiger Tests jedoch wesentlich höher und die Abdeckung der betreffenden Gene weit vollständiger.

Für die gezielte Anreicherung von Zielsequenzen aus genomischer DNS steht neben der sogenannten ‚Hybrid Capture‘-Technik [17] mit der ‚Droplet-PCR‘ [18] zudem eine Methode zur Verfügung, die eine gleichzeitige, nahezu quantitative Anreicherung der kodierenden Anteile von bis zu 1000 Genen erlaubt. Jedoch lassen sich damit nach dem gegenwärtigen Stand dieser Technik nicht mehr als ca. 20.000 DNS-Fragmente gleichzeitig amplifizieren. Für die Anreicherung des viel komplexeren, gesamten menschlichen Exoms eignet sich diese Methode daher nicht.

Der entscheidende Vorteil des TES ist jedoch seine Fokussierung auf Mutationen in bekannten Zielgenen, die als Ursache eines klinisch definierten Krankheitsbildes infrage kommen. Anders als beim WGS und WES (im Folgenden unter dem Begriff „medizinische Genomsequenzierung“ zusammengefaßt) muß man bei der Verwendung derartiger Tests daher nicht mit unerwünschten genetischen Informationen rechnen, allerdings um den Preis, dass man damit keine Mutationen jenseits der bereits bekannten Krankheitsgene finden kann. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass solche neuen Befunde, mit denen man bei der medizinischen Genomsequenzierung konfrontiert werden kann, für die Diagnostik nur selten unmittelbare praktische Konsequenzen haben, weil nicht klar ist, ob die beobachteten Veränderungen für das Krankheitsbild der Patienten verantwortlich sind¹³.

Allerdings bietet auch die Konzentration auf bekannte Krankheitsgene keine Garantie dafür, alle klinisch relevanten Mutationen in diesen Genen eindeutig identifizieren zu können. Zum

¹² Illumina TruSight Exome bzw. Illumina TruSight Inherited Disease

¹³ Diagnostische Sicherheit wird erst durch Akkumulation gleichartiger Fälle gewonnen. Dafür ist eine international angelegte, standardisierte und kuratierte Kommunikation durch Datenbanken oder Internet-Portale erforderlich.

Beispiel ist die Beurteilung der Pathogenität neuer ‚Missense-Veränderungen‘, d.h. von DNS-Varianten, die zum Austausch einzelner Proteinbausteine führen, nicht einfach, und auch sog. synonyme Veränderungen, die keine Veränderungen der Proteinstruktur erwarten lassen, können pathogen sein. Diese Probleme lassen sich nur bei Beschränkung der Analyse auf bereits beschriebene, eindeutig pathogene Mutationen umgehen, etwa durch einen Test, wie er von der Firma Counsyl angeboten wird [19]. Allerdings wird man auf diese Weise nur einen geringen Teil aller krankheitsverursachenden Mutationen erfassen, mit Ausnahme einiger besonders intensiv untersuchter Krankheiten, wie z.B. der Mukoviszidose [20].

6. Zulassung HDS-basierter Diagnoseverfahren: der Druck nimmt zu

Das gezielte HDS-gestützte Mutationsscreening bekannter Krankheitsgene (TES, s. oben) unterscheidet sich im Prinzip nicht von herkömmlichen diagnostischen Verfahren – der einzige Unterschied liegt darin, dass dabei nicht ein Gendefekt nach dem anderen ausgeschlossen wird, sondern dass viele oder alle bisher bekannten molekularen Ursachen für das betreffende Krankheitsbild gleichzeitig erfasst werden können. Dabei werden oft mehrere Sequenzvarianten gefunden, deren klinische Relevanz vor der abschließenden Diagnose überprüft und mit Veränderungen bei bekannten Krankheitsphänotypen verglichen wird. Im Unterschied dazu wird die weitaus aufwändigere sequenzielle Suche nach der genetischen Krankheitsursache nicht selten beim ersten als plausibel betrachteten molekularen Befund abgebrochen. Dies hat oft gravierende Fehldiagnosen zur Folge, wie kürzlich an Zelllinien einer amerikanischen Biobank gezeigt wurde [21]. Im Übrigen sind HGS-basierte Tests wenig störanfällig, da sie weitgehend ohne manuelle Intervention auskommen. Abhängig von den zur Mutationserkennung verwendeten Algorithmen und der Zahl untersuchter Gene kann die Fehlerquote beim TES daher sogar niedriger sein als bei der sequenziellen Sanger-Sequenzierung.

Bisher ist keines der HDS-basierten Verfahren, auch nicht das TES, in Deutschland als diagnostischer Test zugelassen. Daher müssen derzeit alle auffälligen Befunde mithilfe der Sanger-Sequenzierung oder anderer etablierter diagnostischer Verfahren verifiziert werden. Dennoch werden diese Methoden bereits in der genetischen Diagnostik angewandt, in den USA¹⁴, aber auch in Deutschland, z.B. in überregional operierenden Diagnostik-Laboratorien.

¹⁴ z.B. von zahlreichen Diagnostik-Firmen und universitären Zentren in den USA; die klinische Anwendung der HDS war das zentrale Thema der letzten Jahrestagung der American Society of Human Genetics, San Francisco 2012.

Da diese Untersuchungen bis heute nicht im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM) verzeichnet sind, wird versucht, sie unter Verwendung anderer EBM-Ziffern abzurechnen¹⁵.

Das ‚Whole Exome Sequencing‘ (WES, s.o.) ist für die genetische Diagnostik besonders attraktiv, weil es sich dabei um einen universellen Test handelt und die dafür erforderlichen Anreicherungskits und Laborprotokolle inzwischen von verschiedenen Firmen kommerziell angeboten werden. Damit ist diese Technologie im Prinzip für Jedermann zugänglich, der über eine entsprechende Sequenzierungsplattform verfügt und in der Lage ist, sie zu betreiben. Es kann deshalb nicht überraschen, dass dieses im Forschungsbereich erfolgreich eingeführte Verfahren jetzt auch in der Diagnostik Eingang findet. Bereits heute sind nicht nur Großforschungseinrichtungen, große Diagnostik-Firmen und viele universitäre Zentren für medizinische Genetik mit solchen Sequenzierungssystemen ausgestattet, sondern auch Zentren für Labormedizin und manche private Humangenetik-Zentren.

Im Grenzbereich von Diagnostik und Forschung wird das WES zunehmend in Anspruch genommen, um die molekulare Ursache von unklaren psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen oder anderen, klinisch nicht eindeutig diagnostizierbaren schweren Störungen bei Kindern zu identifizieren. In Deutschland profitieren von diesen Möglichkeiten allerdings bisher vor allem gut informierte und situierte Familien, die nicht zwingend auf eine Kostenerstattung angewiesen sind.

Damit steigt der Druck auf die zur Sicherstellung der ärztlichen Versorgung verpflichteten Kassenärztlichen Vereinigungen, die Krankenkassen und den Gemeinsamen Bundesausschuss, sich mit diesem Thema zu befassen und zu entscheiden, ob diese Methoden die Anforderungen des Gesetzgebers in Bezug auf den diagnostischen Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit erfüllen und unter welchen Umständen sie in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden können.¹⁶

Wichtig ist dies evtl. auch für den Bereich der neonatalen Intensivmedizin, weil der Nachweis oder Ausschluss bestimmter Gendefekte für das ‚disease management‘ bei kranken Früh- und

¹⁵ Weitere Informationen beim Erstautor.

¹⁶ Angesichts der Komplexität der HDS-basierten Diagnostik hat die amerikanische Association for Molecular Pathology (AMP, www.amp.org) übrigens jüngst angeregt, diesen Prozess in einen technischen und einen medizinisch-interpretierenden Abschnitt zu unterteilen und dafür getrennte Leistungsziffern (sog. CPT Codes) zu vergeben. Diese Abkehr von der Idee eines einzigen ‚persönlichen Leistungserbringers‘ könnte der Implementierung der HDS-basierten genetischen Diagnostik auch in Deutschland neue Impulse geben.

Neugeborenen weitreichende Konsequenzen haben kann. Bei dieser Anwendung gibt es keine Alternative zum WGS, weil diese im Gegensatz zum WES und TES ohne zeitraubende Anreicherung kodierender Sequenzen auskommt und eine Diagnosestellung innerhalb weniger Tage ermöglicht [22]. Allerdings sind die praktischen Erfahrungen auf diesem Sektor bisher noch sehr begrenzt.

7. Vorbehalte gegen die HDS-basierte Diagnostik

Bis heute gibt es jedoch noch Bedenken gegen eine rasche Zulassung der HDS-basierten Diagnostik. Einige betreffen die klinische Eignung der ursprünglich für die Forschung entwickelten neuen Verfahren zur Identifizierung krankheitsverursachender Mutationen. Außerdem sind in Deutschland die Vorbehalte gegen eine Erhebung genetischer Daten ungleich größer als in europäischen Nachbarländern und in den USA, insbesondere im Hinblick auf die Untersuchung von Kindern und anderen nicht einwilligungsfähigen Personen. Viele Bedenken gegen die Einführung der HDS-basierten Diagnostik hängen jedoch direkt oder indirekt mit der dezentralen Organisation der genetischen Krankenversorgung in Deutschland zusammen, welche eine kontrollierte Einführung dieser Methoden, die Etablierung einheitlicher Qualitätsstandards und die Steuerung der Ausgaben auf diesem Sektor erschwert.

7.1. HDS-Tests: noch nicht reif für die klinische Anwendung?

Tatsächlich ist bereits die vollständige Erkennung aller Sequenzvarianten im menschlichen Genom nicht trivial. Die dafür verwendeten Algorithmen, selbst die populäre GATK-Software des amerikanischen BROAD-Instituts [23], sind noch keineswegs fehlerfrei und werden regelmäßig verbessert. Dies gilt auch für alle Verfahren zur Anreicherung kodierender oder anderer Zielsequenzen aus genomischer DNS und sogar für das menschliche Referenzgenom selbst, welches noch immer Lücken und Inkonsistenzen aufweist. Die HDS-gestützte Identifikation von Sequenzvarianten im menschlichen Genom erfordert daher spezifische bioinformatische Expertise und Infrastruktur und eine elektronische Anbindung an verschiedene Datenbanken, über die nur wenige genetisch-diagnostische Laboratorien verfügen.

Noch weitaus problematischer ist die sichere Identifizierung pathogener Sequenzvarianten und ihre Abgrenzung gegenüber funktionell neutralen Polymorphismen. Vergleiche mit Genomveränderungen, die auch bei Gesunden vorkommen, sind zwar hilfreich, jedoch reicht die Zahl bisher untersuchter menschlicher Genome als Bezugsrahmen dafür bei Weitem nicht

aus. Überdies lassen sich durch Untersuchung Gesunder nur Veränderungen ausschließen, die sicher oder mit hoher Wahrscheinlichkeit Krankheiten zur Folge haben. Rezessive Mutationen finden sich jedoch auch (in heterozygoter Form) im Genom von Gesunden¹⁷, ebenso andere Genomvarianten, die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten einhergehen. Zielführender ist daher die Identifizierung von Genomveränderungen bei Patienten selbst, und für die Verbesserung der Diagnostik genetisch bedingter Krankheiten ist die Katalogisierung dieser Befunde und der damit assoziierten klinischen Auffälligkeiten von größter Bedeutung. In den USA haben diese Überlegungen inzwischen zur Gründung einer zentralen Datenbank für pathogene Sequenzvarianten und damit korrelierte klinische Befunde geführt¹⁸; in Deutschland hat sich die Arbeitsgruppe Molekulare Medizin der TMF, der vom BMBF unterstützten Technik- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Verbundforschung, im Herbst 2012 ebenfalls dieses Themas angenommen¹⁹.

7.2. Humangenetik in Deutschland: zwischen Ablehnung und Befürwortung

Die in Deutschland verbreitete kritische Grundeinstellung gegenüber der Humangenetik hat spezifische historische Gründe. Sie wird von verschiedenen Vereinigungen und Initiativen geschürt, welche den ihrer Ansicht nach diskriminierenden Charakter der Erforschung und Diagnostik genetisch bedingter Krankheiten herausstellen und diese daher z.T. vehement ablehnen.

Dem in der Medizinischen Genetik tätigen Arzt vermittelt sich beim Umgang mit betroffenen Menschen und Familien ein ganz anderes Bild: eine erfolgreiche Diagnostik wird als hilfreich und entlastend gesehen und Fortschritte in der Erforschung der jeweiligen Erkrankungen werden begrüßt, angemahnt, ja bisweilen eingefordert (s. dazu auch[24, 25]). Anders als in anderen europäischen Ländern gibt es aus Sicht der beratend tätigen Humangenetiker in Deutschland bisher keinen Dachverband aller Patienten- und Elternorganisationen, der die Ansichten und Interessen betroffener Familien in der Öffentlichkeit und im politischen Raum aktiv vertritt.²⁰

¹⁷ Die Bewertung der pathogenetischen Relevanz rezessiver Allele ist keineswegs einfach und im speziellen Falle der Compound-Heterozygotie, wo zwei unterschiedliche Allele bei einem Individuum zusammentreffen, besonders problematisch. Compound-Heterozygotie ist in den mitteleuropäischen Populationen eher die Regel, wohingegen echte Homozygotie von Defektallelen, sog. Autozygotie, bei Kindern aus einer Verbindung blutsverwandter (= konsanguiner) Partner zu erwarten ist.

¹⁸ ClinVar, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

¹⁹ http://www.tmf-ev.de/Arbeitsgruppen_Foren/AGMolMed.aspx

²⁰ Nach Anspruch und Ausrichtung käme hierzulande am ehesten die Allianz chronischer seltener Erkrankungen (ACHSE e.V., www.achse-online.de/) dafür infrage, dieses Vakuum zu füllen.

Im Jahre 2012 ist sogar das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in die Kritik geraten, im Zusammenhang mit der Förderung eines Verfahrens zum Ausschluss des Down-Syndroms durch Untersuchung fötaler DNS aus dem Blut der Schwangeren. Diese Kritik stand im Zusammenhang mit der Befürchtung, die Einführung dieses nicht-invasiven Tests werde die Hemmschwelle für die pränatale Diagnostik senken. Solche Befürchtungen lassen sich nur dann als Anwurf verstehen, wenn man die Pränataldiagnostik als Vorstufe zum Schwangerschaftsabbruch betrachtet. Dies entspricht jedoch nicht der Realität, weil die übergroße Mehrheit aller pränatalen Diagnosen keinen pathologischen Befund ergeben. Diese Untersuchungen führen daher in aller Regel zur Beruhigung besorgter Eltern und dienen somit der Erhaltung der Schwangerschaft. Die Einführung nicht-invasiver Methoden für die Pränataldiagnostik ist deshalb im Prinzip wünschenswert, auch zur Vermeidung des Abortrisikos invasiver Methoden. Folgerichtig fordert daher die Gesellschaft für Humangenetik in ihrer Stellungnahme vom 12.11.2012, dass diese Untersuchung prinzipiell für alle Schwangeren zugänglich sein sollte.

Angesichts dieser Entwicklungen hat jeder Bürger unserer Bevölkerung ein Recht darauf, über die Fortschritte im Bereich der genetischen Medizin und insbesondere der prädiktiven genetischen Diagnostik fortlaufend informiert zu werden, wie bereits früher betont²¹. Der umfassenden Information der politischen Entscheidungsträger kommt in dieser Situation jedoch eine besonders große Bedeutung zu.

7.3. Strukturprobleme in der humangenetischen Diagnostik

Angesichts der Vielfalt bekannter und einer noch größeren Zahl unbekannter Gendefekte, die schwer wiegende Störungen zur Folge haben, und der genetischen Heterogenität vieler Krankheiten ist es selbst für hochqualifizierte Fachleute unmöglich, alle genetisch bedingten Störungen zu kennen oder gar anhand ihres klinischen Bildes zu erkennen. Kompetente genetische Krankenversorgung ist daher nur im Teamverband möglich, am besten im Umfeld großer (universitärer) Krankenhäuser, die Fachgrenzen übersteigende Konsultationen erlauben. Dies ist ein starkes Argument gegen das in Deutschland etablierte Modell einer genetischen Krankenversorgung, welche sich zunehmend auf niedergelassene Humangenetiker stützt, die innerhalb ihrer Einrichtungen nicht immer Möglichkeiten für einen umfassenden Informationsaustausch haben. In Anbetracht des dramatischen Wissenszuwachses in der medizinischen Genetik ist dieser jedoch zur Qualitätssicherung unentbehrlich.

²¹ s. Akademie-Stellungnahme zur prädiktiven genetischen Diagnostik, S. XI

Gegen das in Deutschland etablierte Modell spricht auch die enge wechselseitige Abhängigkeit von genetischer Diagnostik und Forschung. Die Aufklärung neuer genetischer Krankheitsursachen wird die medizinische Wissenschaft noch auf Jahrzehnte beschäftigen, weit über die Identifizierung aller pathogenen Veränderungen in proteinkodierenden Abschnitten des menschlichen Genoms hinaus. Auch die Notwendigkeit, erstmals beobachtete Mutationen oder Gendefekte funktionell zu validieren, zum Beispiel in zellulären oder tierischen Modellsystemen, erfordert eine intensive Interaktion mit ausgewiesenen Forschungseinrichtungen. Die Voraussetzungen für derartige Kooperationen sind in Deutschland am ehesten an klinisch-genetischen Zentren großer Universitäten und Universitätskliniken gegeben. Überdies verfügen diese über bessere Ausgangsbedingungen zum Aus- oder Aufbau der bioinformatischen Infrastruktur, die für die Erhebung und Analyse umfangreicher Sequenzdaten essentiell ist.

Auch Überlegungen zum Umgang mit den betreffenden genetischen Daten sprechen eindeutig für eine Konzentration der HDS-basierten genetischen Diagnostik an wenigen Standorten. Dies betrifft den Schutz klinisch relevanter Sequenzdaten, der umso schwieriger ist, je größer der Kreis der Laboratorien und Zentren ist, die sich an der Erhebung dieser Daten aktiv beteiligen. Ein noch wichtigeres Argument dafür ist jedoch, dass die dezentrale Erhebung von Sequenzdaten und klinischen Befunden die Bemühungen erschwert, diese Informationen in einer gemeinsamen Datenbank zusammenzubringen. Für die eindeutige Identifikation neuer krankheitsrelevanter Genomveränderungen und als Basis für die Verbesserung von Diagnostik, Prävention und Therapie ist die umfassende vergleichende Analyse solcher Daten jedoch eine unabdingbare Voraussetzung.

Die vom Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Krankheiten (NAMSE) empfohlene Gründung zusätzlicher Zentren für Seltene Krankheiten²² ist daher ein erster, wichtiger Schritt zur Verbesserung der genetischen Krankenversorgung in Deutschland, weil 80% dieser Krankheiten genetische Ursachen haben²³. Ein logischer folgender Schritt bestünde darin, diese Zentren für Seltene Erkrankungen als Referenzzentren für niedergelassene Humangenetiker zu etablieren, etwa nach dem Vorbild der Klinisch-Genetischen Zentren in den Niederlanden, denen oft mehrere regionale Subzentren zugeordnet sind.

²² s. <http://www.namse.de/>

²³ Quelle: EURORDIS, <http://www.eurordis.org/de>

Die Einführung umfassender molekularer Eingangstests zum Ausschluss aller bekannten Gendefekte, die für ein beobachtetes Krankheitsbild infrage kommen, wird die bisherigen Abläufe im Bereich der genetischen Diagnostik vom Kopf auf die Füße stellen und die Aufgaben der klinischen Genetiker wesentlich erleichtern [14]. Dennoch wäre eine Fortsetzung der zu beobachtenden Dezentralisierung im Bereich der genetischen Krankenversorgung äußerst problematisch, aus den genannten Gründen. Eine Trendwende läge daher im Interesse einer qualitativ hochstehenden klinisch-genetischen Krankenversorgung.

8. Erhebung und Vermittlung genetischer Informationen: wann, durch wen und für wen?

Anlass für genetische Untersuchungen ist in den allermeisten Fällen das Auftreten einer Erkrankung, beim Ratsuchenden selbst, bei seinen Nachkommen oder bei anderen Verwandten. Mithilfe derselben Tests, die bei Patienten eine Erkennung rezessiver Gendefekte erlauben, ist es auch möglich, Anlageträger zu identifizieren. Auf diese Weise gelingt auch die Identifikation von Paaren, deren genetische Konstitution für jedes ihrer Kinder ein 25%iges Risiko für eine rezessiv erbliche Erkrankung mit sich bringt. Schätzungen zufolge findet man in unserer Bevölkerung bei 1-2% aller Ehepaare eine derartige Risikokonstellation, und noch deutlich häufiger bei blutsverwandten Eltern. Das GenDG schließt ein vom Einzelnen nachgefragtes Anlagenträgerscreening nicht aus, und es gibt daher keinen Grund, informierten Eltern derartige Untersuchungen vorzuenthalten.

Ein mögliches zukünftiges Anwendungsgebiet der HDS ist auch das Neugeborenencreening, welches nur für Krankheiten zulässig ist, deren Ätiologie und Pathogenese bekannt ist, die nach einem latenten oder frühsymptomatischen Stadium manifest werden, für die es medizinische und organisatorische Möglichkeiten für eine erfolgreiche Behandlung gibt und für die geeignete Testmethoden zur Verfügung stehen. Das Neugeborenencreening stützt sich bisher überwiegend auf die Tandem-Massenspektrometrie, und das Spektrum der damit erfassten Krankheiten weist in Europa von Land zu Land große Unterschiede auf. Nach heutigem Stand werden in Deutschland auf diese Weise 14 genetisch bedingte Defekte

erfasst²⁴, jedoch ist dies nur ein Bruchteil aller Krankheiten, für die es Therapieansätze gibt - oder zumindest Interventionsmöglichkeiten, welche den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen²⁵. Mittelfristig wird der Einsatz von HDS-Verfahren die Effizienz des heutigen Neugeborenen Screenings übertreffen und bisherige Verfahren ablösen, jedoch bleibt es abzuwarten, ob sich in den USA die Genomsequenzierung aller Neugeborenen bis zum Jahre 2020 durchsetzen wird, wie vonseiten der Industrie vorhergesagt²⁶.

Unklar ist auch die Zukunft des sog. ‚Direct-to-Consumer (DTC)‘-Geschäftsmodells verschiedener Firmen, die sich mit dem Angebot einer auf die Typisierung von DNS-Markern gestützten Genomanalyse in den USA, aber auch in Deutschland, zum ersten Mal vor 6 Jahren direkt an interessierte Kunden wandten. Nach dem Urteil der Food and Drug Administration (FDA) und staatlicher Stellen, die angebotenen Tests seien irreführend und für den Nutzer nahezu wertlos, und einem Hearing des amerikanischen Kongresses sind die meisten der betreffenden Firmen inzwischen nicht mehr im Geschäft, von anderen Firmen übernommen oder richten sich mit ihrem Angebot jetzt an Ärzte. Als einzige der früher führenden DTC-Firmen hat ‚23andMe‘ (mit finanzieller Unterstützung der Firma Google) an diesem Geschäftsmodell und ihrem Credo festgehalten, dass Menschen ein fundamentales Recht auf die in ihrer DNS enthaltenen Information haben. Ob die FDA auch diese Firma zwingen wird, den medizinisch relevanten, aber irreführend als Information für die Forschung deklarierten Teil der von ihr erhobenen Daten durch Ärzte zu verbreiten, ist zur Zeit noch nicht klar²⁷. Wie bei anderen früher angebotenen DTC-Tests sind die meisten der mit diesem Test erhobenen Daten als Indikatoren für spezifische Gesundheitsrisiken jedoch praktisch wertlos und ohne medizinische Bedeutung.

Trotz der in Deutschland eindeutigen gesetzlichen Vorgaben steht die Frage weiterhin im Raum, ob ein Patient oder ein gesunder Proband direkten Zugang zu seinen eigenen genetischen Befunden und zu medizinischen Hintergrundinformationen erhalten sollte oder ob zu deren Vermittlung ein persönliches Gespräch mit einem Arzt zwingend erforderlich ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch bei Ärzten die genetischen Kenntnisse stark variieren,

²⁴ s. Nennstiel-Ratzel et al, Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien, Leitlinie 024/012, AWMF online.

²⁵ Das kanadische Inherited Metabolic Diseases Program (s. Ontario Public Drug Programs, Canadian Ministry of Health and Long-Term Care) führt ~ 85 Störungen auf, die sich mithilfe spezieller Diäten oder Medikamente behandeln lassen. Ohne Beschränkung auf metabolische Defekte ist die Anzahl solcher Krankheiten bedeutend größer.

²⁶ Siehe Interview mit Jay Flatley, 2010, Illumina, <http://www.xconomy.com/san-diego/2010/04/06/>.

²⁷ s. Ray T: Will the Future of Genomics be Consumer Driven? GenomeWeb News, 4. März 2013.

dass sich die meisten relevanten Informationen einfach über das Internet beschaffen lassen und dass sich heute schon etwa 80% aller Internetnutzer zu Gesundheitsfragen eigenständig über dieses Medium informieren²⁸.

Angesichts der bei der Genomsequenzierung anfallenden Datenfülle und der rapiden Fortschritte bei der Identifikation neuer Gendefekte, aber auch im Hinblick auf die steigende Nachfrage nach genetischen Tests sind die 295 berufstätigen Fachärzte für Humangenetik in Deutschland²⁹ mit der Interpretation und Weitergabe der Ergebnisse derartiger Untersuchungen an die Betroffenen und ihre Familien überfordert. Die vom GenDG vorgeschriebene genetische Nachschulung von Ärzten anderer Fachrichtungen bezieht sich auf die von ebendiesem Gesetz ausgehende Ausweitung der genetischen Aufgaben, ist aber bereits für diesen Zweck unzureichend³⁰ und zur Lösung des oben dargestellten Kapazitätsproblems völlig ungeeignet. Neben der Ausbildung zusätzlicher humangenetischer Fachärzte und Maßnahmen zur Verbesserung genetischer Kenntnisse in der gesamten Ärzteschaft, die beide nötig sind, sich jedoch erst mittel- bzw. langfristig auswirken werden, geht daher an neuen Verfahren zur Interpretation und Weitergabe genetischer Informationen kein Weg vorbei.

Als Reaktion auf die Bedenken gegen die Übermittlung genetischer Informationen ‚direkt an den Kunden‘ haben einige auf diesem Gebiet tätigen Firmen dafür äußerst elaborierte Verfahren entwickelt, um die klinische Relevanz dieser Befunde und ihre Tragweite für die Betroffenen und Familienangehörige verständlich zu vermitteln, den Schutz dieser Daten zu gewährleisten und gleichzeitig das Recht auf Wissen und Nichtwissen soweit wie möglich zu berücksichtigen. Damit sind sie Vorreiter auf dem Weg zu einem ‚Genetic Information Management‘, welches über kurz oder lang für die gesamte genetische Diagnostik unentbehrlich werden wird, weil die vorhandenen Strukturen nicht ausreichen und nicht schnell genug angepasst werden können, um dem steigenden Bedarf und der sich abzeichnenden Datenflut gerecht zu werden.

Nicht alle genetischen Zusammenhänge sind so komplex und nicht alle Informationen sind so schwerwiegend, dass zu ihrer Vermittlung ein persönliches Gespräch mit Experten zwingend erforderlich ist. Einige Studien haben keine negativen Folgen der direkten Übermittlung genetischer Informationen nachweisen können [26, 27]. Genomuntersuchungen an Gesunden

²⁸ s. Krüger-Brand, Heike E. Studie: Gesundheitsinformationen im Internet. Dtsch. Ärzteblatt 106(50):2, 2009.

²⁹ Quelle: Bundesärztekammer, aktualisiert am 8.6.2012.

³⁰ s. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) v. 12.11.2012

können durchaus Hinweise auf spezifische, vorher unbekannte genetische Risiken sowie für die Lebensführung und ggf. Prävention relevante Informationen liefern³¹, nach einer amerikanischen Studie³² etwa so viel, wie man der eigenen Krankengeschichte und der Familienanamnese entnehmen kann. Die nicht nur in Deutschland, sondern zur Zeit auch in den USA beobachtete Tendenz zur grundsätzlichen Ablehnung der DTC-Diagnostik ist daher möglicherweise voreilig, und eine nuanciertere, wissenschaftlich unterbaute Herangehensweise ist empfehlenswert.

Kernbestandteil zukünftiger Regelungen sollten Vorgaben für die Klassifikation genetischer Informationen sein, nach der wahrscheinlichen Bedeutung für das betroffene Individuum und den damit verbundenen Handlungsoptionen und als Leitlinien für die Vermittlung genetischer Befunde.

9. Schlussfolgerungen

Eine flächendeckende ärztliche Versorgung liegt im gemeinsamen Interesse aller beteiligten Parteien, jedoch gibt es in Bezug auf die erforderliche Arztdichte bedeutende Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachrichtungen. In Bezug auf Patienten mit seltenen Krankheiten muss man zudem differenzieren zwischen der Diagnostik und der anschließenden, langdauernden ärztlichen Versorgung chronisch Kranker. Während Letztere relativ ortsnah erfolgen muss und daher ein nicht zu weitmaschiges Netz spezialisierter Versorgungseinrichtungen erfordert, genügen landesweit relativ wenige kompetente, entsprechend personell und apparativ ausgestattete diagnostische Zentren, die ja von jedem Betroffenen im Idealfall nur ein einziges Mal in Anspruch genommen werden. Derartige genetisch-diagnostische Zentren existieren seit Langem in verschiedenen europäischen Ländern³³. Angesichts der Vielzahl seltener genetisch bedingter Krankheiten gibt es in diesen Ländern überdies oft eine Aufgabenteilung und Spezialisierung solcher Zentren auf bestimmte, besonders seltene Krankheiten und Krankheitsgruppen. Die in Frankreich zuständigen Stellen und das European Union Committee of Experts on Rare Diseases

³¹ z.B. für Hämochromatose, die sonst meist erst nach Auftreten manifester Organschäden diagnostiziert wird; oder für Alpha-1-Antitrypsinmangel, ein besonderer Risikofaktor für Emphysem bei Rauchern.

³² An 3000 Personen, deren Risiko für 15 häufige Krankheiten von der DTC-Firma Navigenics erhoben worden war (s. PGx Reporter 12/7/2011).

³³ z.B. in Großbritannien und den Niederlanden.

(EUCERD) gehen darüber noch hinaus mit der Forderung, insbesondere bei kleineren Staaten dürfe diese Aufgabenteilung nicht vor nationalen Grenzen haltmachen³⁴.

Angesichts der unüberschaubar großen Zahl genetischer Störungen, deren Vielfalt selbst die Kompetenz der besten genetischen Syndromologen und klinischen Genetiker übersteigt, ist die genetische Krankenversorgung nur im Teamverband möglich. Deshalb dürfte es eine Akkreditierung von Einzelpersonen zur Durchführung und Befundung genetischer Tests für alle erblich bedingten Krankheiten eigentlich nicht geben. Die Tatsache, dass der Anteil niedergelassener humangenetischer Fachärzte in Deutschland höher ist als in jedem anderen europäischen Land³⁵, kann daher als Indiz für strukturelle Mängel im Bereich der klinisch-genetischen Krankenversorgung gelten.

Eingriffe in das bestehende System, mit dem Ziel, langfristig eine Angleichung an die besten europäischen Standards auf diesem Gebiet zu erreichen, sind daher unausweichlich, jedoch müssen sie die momentan in Deutschland bestehende Situation berücksichtigen, einschließlich der beruflichen Perspektiven der in das gegenwärtige Gesundheitssystem eingebundenen Ärzte und anderer Akteure. Daher können erforderliche Anpassungen nur schrittweise und mit langen Übergangsfristen vorgenommen werden. Eine Abschaffung der etablierten humangenetischen Einzelpraxen zum Beispiel wäre nicht im Interesse der Versorgung der Bevölkerung. Jedoch sollte das Konzept, beim erforderlichen Ausbau der Strukturen im Bereich der genetischen Diagnostik auf zusätzliche humangenetische Privatpraxen zu setzen, dringend überdacht werden. Gleichzeitig sollten aber für die in Ausbildung befindlichen Humangenetiker Chancen zur Berufsausübung an neu gegründeten oder entsprechend erweiterten Zentren geschaffen werden.

Auch müssten Wege gefunden werden, um die HDS-basierte Diagnostik konstitutioneller genetischer Veränderungen an einer begrenzten Anzahl von Standorten in Deutschland zu konzentrieren, aus den oben genannten Gründen. Dies ließe sich am einfachsten durch eine ausschließliche Finanzierung der medizinischen Genomsequenzierung an (Kompetenz- und Referenz-) Zentren erreichen, die aufgrund ihrer Größe, der personellen und apparativen Infrastruktur und ihrer Anbindung an große (Universitäts-) Kliniken dafür alle geeigneten Voraussetzungen mitbringen.

³⁴ Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales, hors diagnostic prénatal, Agence de la Biomédecine et Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr; Aymé S, Gribaldo L, Matthijs G et al, EUCERD, op.cit., im Druck).

³⁵ Aymé et al, op.cit.

Dies würde auch die Lösung einer ganzen Reihe anderer Probleme erheblich erleichtern, wie die Etablierung einheitlicher methodischer und Qualitätsstandards, die Durchführung und Koordination von Pilotstudien, die automatische und vollständige Zusammenführung aller diagnostischen Daten in einer zentralen Datenbank unter optimaler Wahrung des Datenschutzes, und nicht zuletzt die bundesweite Koordination dieser diagnostischen Aktivitäten und die Kontrolle des dafür bereitgestellten Budgets.

Durch Verwendung von Methoden, welche die Erfassung eines Großteils aller krankheitsrelevanten Genomveränderungen erlauben, wie die Sequenzierung aller proteinkodierenden Genomabschnitte (WES) oder des gesamten Genoms (WGS), ließe sich die Effizienz der HDS-gestützten Gendiagnostik zusätzlich steigern, weil solche Untersuchungen bei jedem Probanden in der Regel nur ein einziges Mal durchgeführt werden. Die Ansicht, wegen möglicher unerwünschter ‚Überschussinformationen‘ sei die diagnostische Anwendung derartiger Methoden nicht zulässig, geht an der Tatsache vorbei, dass auch in anderen Bereichen der Medizin derartige Informationen regelmäßig anfallen (s. unten), ohne dass diese diagnostischen Verfahren als ungewöhnlich problematisch angesehen oder gar gesetzlichen Regelungen unterworfen werden. Im Übrigen würde dabei nicht berücksichtigt, dass es gängige Praxis ist, vor Beginn solcher Untersuchungen verbindliche Vereinbarungen zum Umgang mit unerwarteten Informationen zu treffen, und dass es einfache Möglichkeiten zur gezielten Maskierung unerwünschter zusätzlicher Befunde gibt. Schließlich wird die Bedeutung von ‚Überschussinformationen‘ wahrscheinlich weit überschätzt, speziell im Hinblick auf die häufigen ‚Volkskrankheiten‘, wie eingangs ausgeführt.

Obwohl viel dafür spricht, dass sich in der HDS-basierten Gendiagnostik zuerst krankheitsspezifische Tests durchsetzen werden, erscheint es aus diesen Gründen nicht sinnvoll, ausschließlich darauf zu setzen, zumal derartige ‚Targeted Exon Sequencing‘ (TES) –basierte Tests nur Veränderungen in schon bekannten Krankheitsgenen aufspüren können, keinen Beitrag zur Aufklärung bisher unbekannter genetischer Störungen leisten und die genetische Diagnostik insgesamt potentiell verteuern. Die Ergebnisse von Genom- oder Exom-Sequenzierungen lassen keinen Zweifel daran, dass viele Patienten mit ernsten genetisch bedingten Störungen Mutationen in ‚neuen‘, noch nicht identifizierten Krankheitsgenen aufweisen. Die Einführung der medizinischen Genomsequenzierung, welche auch eine Erkennung derartiger ‚neuer‘ Veränderungen ermöglicht, liegt daher im Interesse

der betroffenen Familien und der genetischen Krankenversorgung allgemein, selbst wenn die pathogenetische und diagnostische Relevanz derartiger Erstbefunde in den allermeisten Fällen nicht unmittelbar deutlich ist, wie oben diskutiert.

Dies spricht erstens für eine begrenzte Einführung dieser Methoden unter kontrollierten Bedingungen, etwa im Rahmen eines größeren, von den Krankenkassen oder der Bundesregierung finanzierten Pilotprojekts unter Beteiligung einzelner oder weniger besonders dafür ausgewiesener Zentren, um die praktische Brauchbarkeit der WES und WGS als Instrument der genetischen Krankenversorgung zu prüfen. Der medizinische Nutzen dieser Methoden wurde bereits durch eine Vielzahl von Publikationen unter Beweis gestellt, auch von deutscher Seite [28-30]. Für die Weiterentwicklung und Verbesserung der genetischen Krankenversorgung in Deutschland sind solche Studien unverzichtbar und dulden keinen Aufschub, um international nicht den Anschluss zu verlieren bzw. zu führenden Ländern aufzuschließen zu können³⁶.

Zweitens ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die Vor- und Nachteile der Nichtweitergabe genetischer Daten erneut kritisch gegeneinander abzuwägen, da der Austausch dieser Daten zwischen verschiedenen Zentren und ihr Abgleich in zentralen Datenbanken eine Voraussetzung dafür ist, die diagnostische Relevanz neuer Genomvarianten zu erkennen [31].³⁷

Im Vergleich zu anderen medizinischen Daten zeichnen sich genetische Informationen dadurch aus, dass sie nicht nur für die Probanden selbst, sondern auch für Verwandte relevant sind oder sein können, was ihnen einen gewissen Sonderstatus gibt und für Sonderregelungen im Umgang mit diesen Daten plädieren könnte. Allerdings stellt sich immer deutlicher heraus, dass Neumutationen bei diesen Störungen nicht selten sind (s. unten), und auch die vergleichsweise geringe Bedeutung genetischer Faktoren bei häufigen Krankheiten relativiert den unterstellten Sonderstatus genetischer Informationen. Deshalb nimmt die Zahl Derjenigen zu, die für eine Begrenzung der ‚genetic privacy‘ plädieren [32]³⁸.

³⁶ Im Rahmen eines regionalen Pilotprojekts zur Diagnose und Prävention ernster psychomotorischer Entwicklungsstörungen wird die WES seit Mitte 2011 von niederländischen Krankenkassen mit 1500 € bezuschußt. Ein überregionales Großprojekt mit ähnlicher Zielsetzung ist im Jahre 2012 in Großbritannien angelaufen und wird vom Wellcome Trust unterstützt.

³⁷ s. Editorial, Russell, B. and J.M. Graham Jr., *Genome Medicine* 2013, 5:16, zum Artikel von Bainbridge et al, 2013.

³⁸ s. ‚No danger here‘, *GenomeWeb*, 10. Januar 2013, <http://www.genomeweb.com/blog/no-danger-here>.

10. Ausblick und Nachbetrachtung

Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, dass in Mitteleuropa, wo enge Blutsverwandtschaft bei Ehepaaren selten ist, ein beträchtlicher Teil der sporadisch auftretenden Gendefekte bei Kindern mit schweren psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen auf (in den meisten Fällen dominante) Neumutationen zurückgehen, die im Genom der Eltern nicht vorkommen [30, 33]. Solche Veränderungen lassen sich durch präkonzeptionelle Sequenzierung der elterlichen Genome nicht ausschließen, sondern allenfalls durch pränatale Diagnose im Frühstadium der Schwangerschaft. Die meisten dieser Mutationen sind väterlichen Ursprungs, und ihre Häufigkeit ist stark mit dem Alter des Vaters korreliert, wenngleich diese Abhängigkeit von Gen zu Gen und von Mutation zu Mutation stark variieren kann.[34] Eine pränatale Genomsequenzierung ist im Prinzip möglich, jedoch bisher erst in wenigen Ausnahmefällen vorgenommen worden³⁹. Demgegenüber ist die noninvasive, HDS-basierte Untersuchung fötaler DNS aus Schwangerenblut noch nicht reif für den Ausschluss von Neumutationen im Rahmen der allgemeinen Krankenversorgung [35]; mit ihrer Einführung ist frühestens in einigen Jahren zu rechnen.

Die Kritik an der HDS-gestützten genetischen Diagnostik konzentriert sich vor allem auf die dabei erhobenen ‚Überschussinformationen‘. Daher mag es erlaubt sein, noch einmal darauf zurückzukommen, um dem Eindruck entgegenzuwirken, unvorhergesehene Nebenbefunde unklarer klinischer Relevanz seien eine Besonderheit dieser Methode. Historisch betrachtet wurde der medizinische Fortschritt von Beginn an maßgeblich von der Entwicklung neuer Instrumente und Methoden geprägt, vom Stethoskop über eine Vielzahl bildgebender Verfahren bis hin zur Array-CGH, dem erst vor Kurzem in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommenen Verfahren zur Erkennung von Deletionen und Duplikationen im menschlichen Genom⁴⁰. Fast immer stieß man durch Anwendung dieser Methoden auf neue, klinisch zunächst nicht interpretierbare oder nicht vermutete Befunde. Das Problem der sogenannten ‚Überschussinformation‘ ist also keineswegs so neu oder so einzigartig, wie Kritiker der HDS behaupten, und noch immer wurde in der Medizin ein Weg gefunden, damit pragmatisch umzugehen, ohne den Erkenntnisfortschritt zu behindern.

³⁹ z.B. von Anne Wojcicki, Gründerin von ‚23andMe‘ und Frau des Google-Gründers Sergej Brin, s. Artikelserie des Magazins TIME zur Genomsequenzierung, 22.Oktober 2012, <http://healthland.time.com/category/kids-and-dna/>

⁴⁰ s. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Humangenetik, Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012

Für den Bereich der HDS-gestützten Gendiagnostik wird sich dieses Problem erst mit Identifikation aller klinisch relevanten Veränderungen im menschlichen Genom definitiv lösen. Der Weg dahin ist jedoch klar vorgezeichnet und gangbar: er führt über die systematische Erfassung aller Sequenzvarianten im Genom von Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen und den Abgleich dieser Daten mit deren klinischem Bild. Die dafür erforderlichen diagnostischen Methoden sind verfügbar, und ihre Einführung wird die genetische Krankenversorgung von Beginn an entscheidend verbessern. Die im Laufe der praktischen Anwendung gewonnenen Erkenntnisse werden zu einer methodischen Optimierung führen, wie dies in der Vergangenheit immer der Fall war, und sie werden die Interpretation der erhobenen Daten immer weiter erleichtern. Die Aussicht auf weitere methodische Verbesserungen ist jedoch kein Grund, der Bevölkerung diese neuen Methoden vorzuenthalten.

Hierzulande weitgehend unbemerkt hat der britische Regierung vor einigen Monaten angekündigt, in den kommenden Jahren Mittel für die Genomsequenzierung bei 100.000 Patienten mit Krebs und schweren genetischen Erkrankungen über den National Health Service bereit zu stellen⁴¹, und auch die amerikanische Regierung hat sich auf diesem Gebiet in bemerkenswertem Umfang engagiert. Unabhängig davon werden in den USA, aber auch in verschiedenen europäischen Ländern entschlossene Anstrengungen unternommen, um die klinische Einführung der HDS voranzutreiben^{35, 42} und die damit verbundenen Möglichkeiten zur Verbesserung der genetischen Diagnostik zu nutzen.

Deutschland hat sich auf diesem Gebiet bisher weder offiziell positioniert noch engagiert, und da frühere Bundesregierungen die Primärverantwortlichkeit für die Qualität und Organisation der Krankenversorgung den Kassenärztlichen Vereinigungen übertragen haben, gibt es für die heutige Bundesregierung formal keinen Grund, sich mit dieser Angelegenheit selbst zu befassen. Die oben dargestellte wechselseitige Abhängigkeit von Diagnostik und Forschung, die damit verbundenen Chancen für die Aufklärung der Pathogenese und Therapie von Krankheiten⁴³ und nicht zuletzt die erwähnten strukturellen Mängel in der genetischen

⁴¹ s. <http://www.genomeweb.com/print/1161611>.

⁴² s. ‚Knocking on the clinic door‘ (Editorial), *Nature Biotech* 30:1009, 2012; ‚The New York Genome Center‘ (Editorial), *Nature Biotech* 30: 1021, 2012.

⁴³ Seit der Aufklärung der Grundstruktur des menschlichen Genoms und der zunehmenden Fokussierung der internationalen Genomforschung auf monogene Krankheiten haben sich die Perspektiven für die Erforschung und Diagnose, aber auch für die Aufklärung der Pathogenese dieser Störungen und für die Medikamentenentwicklung stark verbessert.

Diagnostik sollten für die Bundesregierung jedoch überzeugende Argumente sein, auf diesem Sektor der Krankenversorgung Mitverantwortung zu übernehmen.

11. Zusammenfassung und Empfehlungen (kursiv)

- i. Durch die Entwicklung neuer Methoden sind die Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms seit dem Jahre 2007 exponentiell gefallen, und die klinische Einführung der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS) ist in vollem Gange. In einer gemeinsamen Akademie-Stellungnahme unter Federführung der Nationalen Akademie Leopoldina vom November 2010 wurde auf weitreichende ethische und soziale Implikationen dieser Entwicklung und die Notwendigkeit medizinischer Leitlinien zur prädiktiven Diagnostik hingewiesen. Die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW) hat sich im September 2012 im Rahmen eines Workshops mit den aktuellen Entwicklungen auf diesem Gebiet auseinandergesetzt und dazu die vorliegende Stellungnahme verfasst.
- ii. Die HDS-gestützte Krankheitsaufklärung und Diagnose zielt in erster Linie auf ernste, genetisch bedingte Störungen des Kindesalters, die auf Defekte einzelner Gene zurückgehen, in zweiter Linie auf die Erkennung von Mutationen im Genom von Tumoren, insbesondere solcher, die als Angriffspunkt für eine spezifische medikamentöse Therapie infrage kommen. Demgegenüber ist der praktische Nutzen für die Diagnose, Prävention oder Behandlung häufiger Volkskrankheiten sehr begrenzt, weil diese Krankheiten ätiologisch heterogen sind und genetische Faktoren dabei eine geringere Rolle spielen als früher angenommen.
- iii. Ca. 80% aller seltenen Krankheiten gehen auf Gendefekte zurück, und in Deutschland sind bis zu 4 Millionen Menschen davon betroffen. 2.700 dieser Gendefekte sind bereits bekannt, die weitaus meisten jedoch noch nicht. Neben der Verbesserung der Diagnostik ist die Erforschung der Ursachen seltener Krankheiten daher für die Krankenversorgung von essentieller Bedeutung.
- iv. Neben universellen, alle menschlichen Gene umfassenden diagnostischen Verfahren, (Whole Genome Sequencing, WGS und Whole Exome Sequencing, WES, im Folgenden als medizinische Genomsequenzierung bezeichnet), gibt es die Möglichkeit zur gezielten Suche nach Mutationen in wenigen Dutzend bis einigen Tausend bekannten Krankheitsgenen (Targeted Exon Sequencing, TES). Bereits heute sind derartige Verfahren nur unwesentlich kostspieliger als der Ausschluss von Mutationen in einzelnen Genen mithilfe konventioneller Methoden.
- v. Auf der ganzen Welt sind Bestrebungen zur klinischen Einführung HDS-gestützter diagnostischer Verfahren im Gange, insbesondere der TES⁴⁴, da sie sich von herkömmlichen diagnostischen Verfahren nicht grundsätzlich unterscheidet. Ungeklärt ist dabei die Frage der Vergütung, da in Deutschland bisher keines der HDS-gestützten diagnostischen Verfahren im Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen

⁴⁴ gelegentlich auch als ‚Panel-Testung‘ bezeichnet

(Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM) aufgeführt ist und es Versuche gibt, die TES unter Verwendung anderer EBM-Ziffern abzurechnen. Im Unterschied zur WES, für die es bereits weitgehend standardisierte Protokolle und kommerziell vertriebene Anreicherungskits gibt, sind HDS-gestützte Tests zum Ausschluss einzelner Krankheiten und Krankheitsgruppen von geringem kommerziellen Interesse. Die meisten der dafür verwendeten Verfahren sind daher Eigenentwicklungen der betreffenden Laboratorien. Solange die Bedenken gegen universelle Tests nicht endgültig ausgeräumt sind, dient die Optimierung und praktische Erprobung dieser Verfahren der Verbesserung der genetischen Krankenversorgung. Die BBAW empfiehlt daher, für die Verbesserung, Erprobung und Einführung derartiger Tests kurzfristig Förderprogramme aufzulegen.

- vi. Die praktische Durchführung der medizinischen Genomsequenzierung und die Interpretation der dabei anfallenden großen Datenmengen stellen höchste Anforderungen an die verfügbare bioinformatische, genetische und klinische Expertise und Infrastruktur. Im Unterschied zur TES ermöglichen diese Verfahren überdies die Identifizierung neuer, vorher nicht bekannter Gendefekte, deren pathogenetische Relevanz oft erst durch funktionelle Untersuchungen oder durch Beobachtung weiterer gleichartiger Fälle etabliert werden kann. Daher sind nur entsprechend ausgerüstete, kompetente und vernetzte genetische Zentren für die Durchführung derartiger diagnostischer Untersuchungen qualifiziert. Diese Voraussetzungen sind zur Zeit erst an sehr wenigen Standorten in Deutschland gegeben.
- vii. Eine Begrenzung der medizinischen Genomsequenzierung auf wenige Zentren ist auch aus Gründen des Datenschutzes sinnvoll. Überdies wird sie die Lösung einer Reihe anderer Probleme wesentlich erleichtern, wie die Etablierung einheitlicher methodischer und Qualitätsstandards, die Durchführung und Koordination von Pilotstudien, die lückenlose Sammlung aller diagnostischen Daten in einer zentralen Datenbank sowie die bundesweite Koordination dieser diagnostischen Aktivitäten und die Kontrolle des dafür verfügbaren Budgets.
- viii. Die enorme Vielfalt bekannter und die noch größere Zahl unbekannter Gendefekte überfordert selbst die am besten ausgewiesenen humangenetischen Experten. Deshalb dürfte es eine Akkreditierung von Einzelpersonen zur Durchführung und Befundung genetischer Tests für alle erblich bedingten Krankheiten eigentlich nicht geben. Eine adäquate genetische Krankenversorgung ist daher nur im Team möglich, am Besten in der unmittelbaren Nähe großer (universitärer) Krankenhäuser.
- ix. Daher erscheint es dringend erforderlich, den in Deutschland noch immer ungebrochenen Trend zur Dezentralisierung der genetischen Krankenversorgung umzukehren. Die von Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Krankheiten (NAMSE) empfohlene Gründung von Zentren für Seltene Krankheiten und deren Ausbau ist deshalb ein erster Schritt in die richtige Richtung. Ein logischer folgender Schritt bestünde darin, diese Zentren für Seltene Erkrankungen als Referenzzentren für niedergelassene Humangenetiker zu etablieren. Die Qualität der genetischen Diagnostik und Krankenversorgung hängt in entscheidendem Maße von ihrer Organisation ab. Die wechselseitige Abhängigkeit von Diagnostik und Forschung und die damit verbundenen Chancen für die Verbesserung der Krankenversorgung allgemein sollten für die Bundesregierung ein guter Grund sein,

bei der erforderlichen Reorganisation der genetischen Krankenversorgung in Deutschland selbst gestaltend mitzuwirken.

- x. Angesichts der rasch steigenden Nachfrage nach genetischen Tests und der bei der Genomsequenzierung anfallenden Datenmengen zeichnet sich ab, dass die weniger als 300 berufstätigen Fachärzte für Humangenetik in Deutschland mit der Interpretation und Vermittlung dieser Informationen schon bald auch zahlenmäßig überfordert sein werden. Neben erforderlichen, jedoch erst langfristig wirksamen Ausbildungs- und Nachschulungsmaßnahmen müsste daher über neue Verfahren zur Interpretation und Weitergabe genetischer Informationen nachgedacht werden. Kernbestandteil zukünftiger Regelungen sollten Vorgaben für die Klassifikation genetischer Informationen sein, nach der wahrscheinlichen Bedeutung für das betroffene Individuum und den damit verbundenen Handlungsoptionen und als Leitlinien für die Vermittlung genetischer Befunde.
- xi. Die Ansicht, wegen möglicher unerwünschter ‚Überschussinformationen‘ sei die medizinische Genomsequenzierung nicht zulässig, berücksichtigt nicht, dass derartige Informationen auch bei anderen (z.B. allen bildgebenden) Verfahren regelmäßig anfallen, ohne dass diese als ungewöhnlich problematisch angesehen werden. Es ist gängige Praxis, vor Beginn solcher Untersuchungen verbindliche Vereinbarungen zum Umgang mit unerwarteten Informationen zu treffen, und es gibt einfache Möglichkeiten, diese gezielt zu maskieren. Schließlich wird die Bedeutung genetischer ‚Überschussinformationen‘ wahrscheinlich weit überschätzt, speziell im Hinblick auf die häufigen ‚Volkskrankheiten‘.
- xii. Im Grenzbereich von Forschung und Diagnostik wird die medizinische Genomsequenzierung bereits in Anspruch genommen, um die molekularen Ursachen von unklaren, schweren Entwicklungsstörungen bei Kindern zu identifizieren. Da es für derartige Untersuchungen in Deutschland bisher keine Finanzierungsmöglichkeiten gibt, profitieren davon bisher vor Allem Familien, die nicht zwingend auf eine Kostenerstattung angewiesen sind.
- xiii. Unter Berücksichtigung der genannten Argumente gegen eine allgemeine Zulassung spricht dies für eine begrenzte Einführung der medizinischen Genomsequenzierung unter kontrollierten Bedingungen, um die praktische Brauchbarkeit der WES und WGS als Instrument der genetischen Krankenversorgung zu prüfen. Für die Weiterentwicklung und Verbesserung der genetischen Krankenversorgung in Deutschland sind solche Studien unverzichtbar und dulden keinen Aufschub, um international nicht den Anschluss zu verlieren bzw. zu führenden Ländern aufschließen zu können. Empfohlen wird eine Implementierung der medizinischen Genomsequenzierung an einem oder an wenigen dafür ausgewiesenen, vernetzten Kompetenzzentren mit entsprechender apparativer und personeller Infrastruktur und klinischer Anbindung, entweder im Rahmen eines von den Krankenkassen finanzierten Modellversuchs oder eines größeren, von der Bundesregierung unterstützten Modellvorhabens.
- xiv. Schließlich ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die Vor- und Nachteile der Nichtweitergabe genetischer Daten erneut kritisch gegeneinander abzuwägen, da der Austausch dieser Informationen zwischen verschiedenen Zentren und ihr Abgleich in zentralen Datenbanken eine Voraussetzung dafür ist, die diagnostische Relevanz neuer

Genomvarianten zu erkennen. Empfohlen wird die Einrichtung einer zentralen Datenbank für krankheitsassoziierte DNS-Varianten, als Voraussetzung für die systematische, vergleichende Beurteilung der pathogenetischen Relevanz dieser Veränderungen.

Literatur

1. Levy, S., G. Sutton, P.C. Ng, L. Feuk, A.L. Halpern, B.P. Walenz, N. Axelrod, J. Huang, E.F. Kirkness, G. Denisov, Y. Lin, J.R. MacDonald, A.W. Pang, M. Shago, T.B. Stockwell, A. Tsiamouri, V. Bafna, V. Bansal, S.A. Kravitz, D.A. Busam, K.Y. Beeson, T.C. McIntosh, K.A. Remington, J.F. Abril, J. Gill, J. Borman, Y.H. Rogers, M.E. Frazier, S.W. Scherer, R.L. Strausberg, and J.C. Venter, *The diploid genome sequence of an individual human*. PLoS Biol, 2007. **5**(10): p. e254.
2. Wheeler, D.A., M. Srinivasan, M. Egholm, Y. Shen, L. Chen, A. McGuire, W. He, Y.J. Chen, V. Makhijani, G.T. Roth, X. Gomes, K. Tartaro, F. Niazi, C.L. Turcotte, G.P. Irzyk, J.R. Lupski, C. Chinault, X.Z. Song, Y. Liu, Y. Yuan, L. Nazareth, X. Qin, D.M. Muzny, M. Margulies, G.M. Weinstock, R.A. Gibbs, and J.M. Rothberg, *The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing*. Nature, 2008. **452**(7189): p. 872-6.
3. Mardis, E.R., *The impact of next-generation sequencing technology on genetics*. Trends Genet, 2008. **24**(3): p. 133-41.
4. Polder, J.J., W.J. Meering, L. Bonneux, and P.J. van der Maas, *Healthcare costs of intellectual disability in the Netherlands: a cost-of-illness perspective*. J Intellect Disabil Res, 2002. **46**(Pt 2): p. 168-78.
5. Ropers, H.H., *Genetics of early onset cognitive impairment*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2010. **11**: p. 161-87.
6. Ropers, H.H., *Single gene disorders come into focus--again*. Dialogues Clin Neurosci, 2010. **12**(1): p. 95-102.
7. Zielinski, D., M. Gymrek, and Y. Erlich, *Back to the family: a renewed approach to rare variant studies*. Genome Med, 2012. **4**(12): p. 97.
8. Zuk, O., E. Hechter, S.R. Sunyaev, and E.S. Lander, *The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(4): p. 1193-8.
9. Cooper, D.N., J.M. Chen, E.V. Ball, K. Howells, M. Mort, A.D. Phillips, N. Chuzhanova, M. Krawczak, H. Kehrer-Sawatzki, and P.D. Stenson, *Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics*. Hum Mutat, 2010. **31**(6): p. 631-55.
10. Check Hayden, E., *Genomics shifts focus to rare diseases*. Nature, 2009. **461**(7263): p. 458.
11. Lynch, H.T., R.M. Fusaro, and J. Lynch, *Hereditary cancer in adults*. Cancer Detect Prev, 1995. **19**(3): p. 219-33.
12. Sosman, J.A., K.B. Kim, L. Schuchter, R. Gonzalez, A.C. Pavlick, J.S. Weber, G.A. McArthur, T.E. Hutson, S.J. Moschos, K.T. Flaherty, P. Hersey, R. Kefford, D. Lawrence, I. Puzanov, K.D. Lewis, R.K. Amaravadi, B. Chmielowski, H.J. Lawrence, Y. Shyr, F. Ye, J. Li, K.B. Nolop, R.J. Lee, A.K. Joe, and A. Ribas, *Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 707-14.
13. Knapp, M., R. Romeo, and J. Beecham, *Economic cost of autism in the UK*. Autism, 2009. **13**(3): p. 317-36.
14. Ropers, H.H., *On the future of genetic risk assessment*. J Community Genet, 2012. **3**(3): p. 229-36.
15. Reese, M.G., B. Moore, C. Batchelor, F. Salas, F. Cunningham, G.T. Marth, L. Stein, P. Flicek, M. Yandell, and K. Eilbeck, *A standard variation file format for human genome sequences*. Genome Biol, 2010. **11**(8): p. R88.

16. Lynch, M., *Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(3): p. 961-8.
17. Mamanova, L., A.J. Coffey, C.E. Scott, I. Kozarewa, E.H. Turner, A. Kumar, E. Howard, J. Shendure, and D.J. Turner, *Target-enrichment strategies for next-generation sequencing*. Nat Methods, 2010. **7**(2): p. 111-8.
18. Tewhey, R., J.B. Warner, M. Nakano, B. Libby, M. Medkova, P.H. David, S.K. Kotsopoulos, M.L. Samuels, J.B. Hutchison, J.W. Larson, E.J. Topol, M.P. Weiner, O. Harismendy, J. Olson, D.R. Link, and K.A. Frazer, *Microdroplet-based PCR enrichment for large-scale targeted sequencing*. Nat Biotechnol, 2009. **27**(11): p. 1025-31.
19. Srinivasan, B.S., E.A. Evans, J. Flannick, A.S. Patterson, C.C. Chang, T. Pham, S. Young, A. Kaushal, J. Lee, J.L. Jacobson, and P. Patrizio, *A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease*. Reprod Biomed Online, 2010. **21**(4): p. 537-51.
20. Castellani, C. and C.t. on behalf of the, *CFTR2: How will it help care?* Paediatr Respir Rev, 2013.
21. Bell, C.J., D.L. Dinwiddie, N.A. Miller, S.L. Hateley, E.E. Ganusova, J. Mudge, R.J. Langley, L. Zhang, C.C. Lee, F.D. Schilkey, V. Sheth, J.E. Woodward, H.E. Peckham, G.P. Schroth, R.W. Kim, and S.F. Kingsmore, *Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing*. Sci Transl Med, 2011. **3**(65): p. 65ra4.
22. Saunders, C.J., N.A. Miller, S.E. Soden, D.L. Dinwiddie, A. Noll, N.A. Alnadi, N. Andraws, M.L. Patterson, L.A. Krivohlavek, J. Fellis, S. Humphray, P. Saffrey, Z. Kingsbury, J.C. Weir, J. Betley, R.J. Grocock, E.H. Margulies, E.G. Farrow, M. Artman, N.P. Safina, J.E. Petrikin, K.P. Hall, and S.F. Kingsmore, *Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units*. Sci Transl Med, 2012. **4**(154): p. 154ra135.
23. McKenna, A., M. Hanna, E. Banks, A. Sivachenko, K. Cibulskis, A. Kernytsky, K. Garimella, D. Altshuler, S. Gabriel, M. Daly, and M.A. DePristo, *The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data*. Genome Res, 2010. **20**(9): p. 1297-303.
24. Exe, N., H. Ferguson, A. Krokosky, S. Sawyer, and S. Terry, in *Genetic Testing Stories*. 2006: Washington (DC).
25. Lenhard, W., E. Breitenbach, H. Ebert, H.J. Schindelhauer-Deutscher, and W. Henn, *Psychological benefit of diagnostic certainty for mothers of children with disabilities: lessons from Down syndrome*. Am J Med Genet A, 2005. **133A**(2): p. 170-5.
26. Ashida, S., L.M. Koehly, J.S. Roberts, C.A. Chen, S. Hiraki, and R.C. Green, *The role of disease perceptions and results sharing in psychological adaptation after genetic susceptibility testing: the REVEAL Study*. Eur J Hum Genet, 2010. **18**(12): p. 1296-301.
27. Bloss, C.S., B.F. Darst, E.J. Topol, and N.J. Schork, *Direct-to-consumer personalized genomic testing*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(R2): p. R132-41.
28. Bainbridge, M.N., H. Hu, D.M. Muzny, L. Musante, J.R. Lupski, B.H. Graham, W. Chen, K.W. Gripp, K. Jenny, T.F. Wienker, Y. Yang, V.R. Sutton, R.A. Gibbs, and H.H. Ropers, *De novo truncating mutations in ASXL3 are associated with a novel clinical phenotype with similarities to Bohring-Opitz syndrome*. Genome Med, 2013. **5**(2): p. 11.
29. Najmabadi, H., H. Hu, M. Garshasbi, T. Zemojtel, S.S. Abedini, W. Chen, M. Hosseini, F. Behjati, S. Haas, P. Jamali, A. Zecha, M. Mohseni, L. Puttmann, L.N. Vahid, C. Jensen, L.A. Moheb, M. Bienek, F. Larti, I. Mueller, R. Weissmann, H. Darvish, K. Wrogemann, V. Hadavi, B. Lipkowitz, S. Esmaeeli-Nieh, D. Wiczorek, R. Kariminejad, S.G. Firouzabadi, M. Cohen, Z. Fattahi, I. Rost, F. Mojahedi, C. Hertzberg, A. Dehghan, A. Rajab, M.J. Banavandi, J. Hoffer, M. Falah, L. Musante, V. Kalscheuer, R. Ullmann, A.W. Kuss, A. Tzschach, K. Kahrizi, and H.H. Ropers, *Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders*. Nature, 2011. **478**(7367): p. 57-63.
30. Rauch, A., D. Wiczorek, E. Graf, T. Wieland, S. Endeke, T. Schwarzmayr, B. Albrecht, D. Bartholdi, J. Beygo, N. Di Donato, A. Dufke, K. Cremer, M. Hempel, D. Horn, J. Hoyer, P. Joset, A. Ropke, U. Moog, A. Riess, C.T. Thiel, A. Tzschach, A. Wiesener, E. Wohlleber, C. Zweier, A.B. Ekici, A.M. Zink, A. Rump, C. Meisinger, H. Grallert, H. Sticht, A. Schenck, H. Engels, G.

- Rappold, E. Schrock, P. Wieacker, O. Riess, T. Meitinger, A. Reis, and T.M. Strom, *Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study*. *Lancet*, 2012. **380**(9854): p. 1674-82.
31. Hayden, E.C., *Data barriers limit genetic diagnosis*. *Nature*, 2013. **494**(7436): p. 156-7.
 32. Angrist, M., *Genetic privacy needs a more nuanced approach*. *Nature*, 2013. **494**(7435): p. 7.
 33. de Ligt, J., M.H. Willemsen, B.W. van Bon, T. Kleefstra, H.G. Yntema, T. Kroes, A.T. Vulto-van Silfhout, D.A. Koolen, P. de Vries, C. Gilissen, M. del Rosario, A. Hoischen, H. Scheffer, B.B. de Vries, H.G. Brunner, J.A. Veltman, and L.E. Vissers, *Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(20): p. 1921-9.
 34. Crow, J.F., *The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation*. *Nat Rev Genet*, 2000. **1**(1): p. 40-7.
 35. Kitzman, J.O., M.W. Snyder, M. Ventura, A.P. Lewis, R. Qiu, L.E. Simmons, H.S. Gammill, C.E. Rubens, D.A. Santillan, J.C. Murray, H.K. Tabor, M.J. Bamshad, E.E. Eichler, and J. Shendure, *Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus*. *Sci Transl Med*, 2012. **4**(137): p. 137ra76.