https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/3093

Gen-ethischer Informationsdienst

Sequenzierung in Europa

Hochdurchsatzverfahren und Regelversorgung

AutorIn
Clemens Müller-Reible

Der Einsatz von Hochdurchsatzverfahren in der genetischen Diagnostik ist erst seit wenigen Jahren möglich. In welchem Ausmaß er stattfindet, hängt von Kostenerstattungssystemen und gesetzlichen Bestimmungen ab - das zeigt ein Blick auf europäische Nachbarländer.

Die analytischen Verfahren, die unter dem Begriff *next generation sequencing* (NGS) zusammenge-fasst werden, wurden ursprünglich zu Forschungszwecken entwickelt. Mittlerweile haben Labortechniken und Softwarelösungen für diese Hochdurchsatzanalytik aber eine Zuverlässigkeit erreicht, die deren Anwendung im Rahmen der genetischen Diagnostik möglich macht. Zahlreiche Veröffentlichungen in Fachzeitschriften dokumentieren eine ausreichende Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethoden.1 Regelmäßig wird dabei auf die Problematik der nicht-erfragten Nebenbefunde hingewiesen.2

Weniger beachtet wird in der derzeitigen Fachdiskussion, dass die Anwendung von NGS in der Routinediagnostik für Patienten nicht nur eine Frage der methodischen Zuverlässigkeit ist, sondern auch medizinrechtlichen Regelungen und den Modalitäten der Kostenerstattungssysteme unterliegt. Derzeit eilen die technischen Entwicklungen des NGS den regulatorischen Festsetzungen weit voraus. Für viele genetische Fragestellungen stehen bereits technische Anwendungen zur Verfügung, können aber aus regulatorischen oder Kostenerstattungsgründen nicht überall eingesetzt werden.

Die nationalen Gesundheitssysteme in Europa unterscheiden sich sehr voneinander. Das Spektrum reicht von einer staatlichen Gesundheitsversorgung aus Steuermitteln bis hin zu einem Nebeneinander von staatlichen und privaten Krankenversicherungssystemen. Weil die medizinische Genetik zudem eines der jüngsten Fächer der Medizin ist, ist deren Einbindung in die nationale Gesundheitsversorgung in den europäischen Ländern unterschiedlich weit fortgeschritten.

Um einen Eindruck vom aktuellen Stand der Anwendung von NGS in der genetischen Diagnostik zu erhalten, haben wir im Mai 2015 zehn Leiter von genetisch-diagnostischen Laboren in einigen europäischen Nachbarländern befragt. Die Teilnehmer kamen aus Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, den Niederlanden, Schweden, der Schweiz und Spanien. Wir baten nicht nur um Informationen darüber, ob und gegebenenfalls seit wann NGS im diagnostischen Kontext angewendet wird, sondern auch um Angaben zum Umfang der Untersuchung (Multi-Gen-Panel-Diagnostik, *whole exome sequencing*/WES oder *whole genome sequencing*/WGS), zu den häufigsten Anwendungsgebieten und zum

Umgang mit Zusatzbefunden. Auch nach der Art der Kostenerstattung fragten wir. Außerdem interessierte uns die Einbindung der so genannten nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPD) in die Gesundheitsversorgung, die ja ebenfalls mit der NGS-Methodik durchgeführt wird.

NGS häufig integriert

In sieben der zehn Länder, die unsere Kurzbefragung erfasste, gehören die Verfahren des NGS bereits zur genetischen Routinediagnostik: Aus den Angaben der befragten Laborleiter geht hervor, dass Spanien NGS bereits 2011 einführte. 2012 folgten Dänemark, Großbritannien und Schweden, im Jahr darauf die Niederlande, 2014 dann die Schweiz und in diesem Jahr Belgien. In Irland ist geplant, die Verfahren 2017 einzuführen. In Deutschland und Frankreich ist die Methodik vielerorts verfügbar, kann jedoch nur mit Einschränkungen als Routinediagnostik eingesetzt werden, weil es im gesetzlichen Versicherungsbereich noch keine Regelung zur Kostenerstattung gibt.

In keinem der befragten Länder wird eine Sequenzierung des gesamten Genoms für diagnostische Fragestellungen angeboten. Eingesetzt werden in allen zehn Ländern bislang sowohl sogenannte Multi-Gen-Panels als auch WES.

Die Kosten für NGS werden nicht in allen Ländern erstattet. Von den nationalen Gesundheitssystemen werden in Belgien, Dänemark, den Niederlanden, Schweden, Spanien, Großbritannien und der Schweiz die Kosten für Multi-Gen-Panels übernommen. WES ist bereits Teil der Regelversorgung in Großbritannien, den Niederlanden und Schweden, in mehreren anderen Ländern wird derzeit darüber verhandelt. In Spanien, Großbritannien und der Schweiz sowie in der Bundesrepublik erstatten auch private Krankenversicherungen in Einzelfällen die Kosten. In Frankreich gibt es noch keine verbindlichen Regelungen, die Kostenerstattung im staatlichen Krankenversicherungssystem beruht auf Einzelfallentscheidungen. Ebenso wird in Irland verfahren, wobei die Analysen derzeit noch im Ausland durchgeführt werden.

Eine nicht-invasive Pränataldiagnostik mittels NGS (NIPD) wird in allen befragten Ländern angeboten, hat aber noch nirgends Eingang in die Regelversorgung gefunden. Einzige Ausnahme sind die Niederlande: Dort wird derzeit in Form eines nationalen Pilotprojektes die Einführung der NIPD bei Hochrisikoschwangerschaften untersucht.

Als Anwendungsgebiet von Verfahren der Hochdurchsatzanalytik wird die Diagnostik von erblichen Tumorsyndromen bei Erwachsenen am häufigsten genannt, so zum Beispiel beim erblichen Brust- und Ovarialkrebs oder erblichen Formen des Kolonkarzinoms (Darmkrebs). Nicht ganz so häufig nannten die Befragten Entwicklungsverzögerungen bei Kindern, bei denen NGS in der Diagnostik zum Einsatz kommt. Aber auch für viele andere Erkrankungen, die unterschiedliche genetische Ursachen haben können, sind in den meisten Ländern NGS-Analysen möglich, zum Teil allerdings nur in spezialisierten Zentren.

Für den Umgang mit ungefragten Nebenbefunden (*incidental findings*, Zusatzbefunde) orientieren sich alle Länder an den veröffentlichten Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Humangenetik* und/oder des *American College of Medical Genetics*.[3] Nationale Leitlinien wurden in der Schweiz und in Großbritannien bereits verabschiedet.[4] In Frankreich, Irland und der Bundesrepublik sind sie in Vorbereitung, hierzulande zum Beispiel durch die Überarbeitung der *S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik* der *Deutschen Gesellschaft für Humangenetik*. In keinem Fall weichen die nationalen Empfehlungen entscheidend von den internationalen publizierten Leitlinien ab.

Fazit: Die genetische Diagnostik wird derzeit stark von der rasanten Entwicklung der analytischen Techniken getrieben. Die Einführung von NGS in die Regelversorgung ist unserer Befragung zufolge in den erfassten europäischen Ländern aber unterschiedlich weit fortgeschritten, was wir vor allem darauf zurückführen, dass die erforderlichen regulatorischen Festsetzungen in staatlichen Gesundheitssystemen schneller zu treffen sind als in Ländern mit einer diversifizierten Gesundheitsversorgung.

- 1Vgl. zum Beispiel Iglesias et al. (2014): Usefulness of WES in routine clinical practice, in: Genetics in Medicine 16, S. 922-31, im Netz unter www.kurzlink.de/gid231_d oder Klein HG et al. (2014): Gesamt-Genom-Sequenzierung, Gesamt-Exom-Sequenzierung und klinische Exom-Sequenzierung in der Patientenversorgung, in: LaboratoriumsMedizin 38, S. 221-30, Kurzbeschreibung im Netz unter www.kurzlink.de/gid231_e.
- 2Zur Problematik der sogenannten Zusatzbefunde vgl. den Artikel von Uta Wagenmann auf S. 11 in diesem Heft.
- 3ACMG siehe Kasten. Die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik finden sich im Netz unter der Domain www.eurogentest.org oder www.kurzlink.de/gid231_b.
- 4Die britischen Leitlinien sind im Netz unter www.acgs.uk.com oder www.kurzlink.de/gid231_a abrufbar.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 231 vom August 2015
Seite 16 - 17