

Newsletter BVDH

Exomanalyse, quo vadis?

Liebe Mitglieder,

der Mehrwert der Exomdiagnostik für die moderne humangenetische Diagnostik und ihr Benefit für die PatientInnen und ihre Familien ist durch eine Vielzahl von internationalen Studien und Publikationen bestätigt. Unter anderem vor dem Hintergrund der immer häufiger werdenden Therapierelevanz, ist diese wichtig und entspricht mittlerweile dem internationalen Stand der Diagnostik. Dem Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Genetischen Erkrankungen (NAMSE), gegründet im Jahr 2010 (Gründer: BMG, BMBF, ACHSE), ist die Initiative zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit der Exomanalyse in Deutschland zu verdanken. Die international vergleichbaren Diagnostikraten für 5652 PatientInnen dieses Translate-NAMSE Projektes aus den Jahren 2017-2020 wurden aktuell im Ärzteblatt veröffentlicht¹. Mit Aufhebung der Abrechnungsbeschränkung großer NGS-Analysen im EBM ab 2021, ist die Exomdiagnostik auch in der Routinediagnostik ambulanter PatientInnen mit Verdacht auf eine seltene genetische Erkrankung angekommen. Im stationären Bereich kritisch kranker Kinder, die keinen Zugang zur ambulanten Versorgung haben, ist dies bedauerlicherweise in den OPS-Regularien noch nicht umgesetzt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Exomdiagnostik der Publikation zu Translate-NAMSE aus dem universitären und der Nationalen Allianz für seltene genetische Erkrankungen (NASGE) aus dem ambulanten Versorgungsumfeld, zeigt die folgenden Ergebnisse:

Im Ärzteblatt (Jg. 119, Heft 27-28, 11. Juli 2022) wurden die Ergebnisse aus dem Projekt Translate-NAMSE veröffentlicht.

An zehn Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE) wurden insgesamt 5652 PatientInnen (3619 < 18 Jahre; 2033 ≥ 18 Jahre) in das Projekt eingeschlossen. Im Mittel waren die unter 18-Jährigen seit 4,5 Jahren und die Erwachsenen seit 8,2 Jahren symptomatisch – ohne in der Regelversorgung eine Diagnose erhalten zu haben.

Im Projektverlauf wurde bei 1682 PatientInnen (30 %) eine definitive Diagnose gestellt: in 193 Fällen eine häufige Erkrankung, in 88 Fällen eine psychosomatische Erkrankung (nur bei PatientInnen ≥ 18 Jahre) und in 1401 Fällen eine SE. Es wurden 14850 Fallkonferenzen durchgeführt. Insgesamt erfolgten 1599 Exomdiagnostiken mit 506 definitiven genetischen Diagnosen (32 %).

¹ Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 469-75; DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0219

Schlussfolgerung: Mit dem hier vorgestellten Versorgungsprojekt konnte gezeigt werden, dass eine Implementierung der im NAMSE empfohlenen Versorgung mittels interdisziplinärer Fallkonferenzen und der Möglichkeit einer Exomsequenzierung praktisch umsetzbar ist und die Diagnostik von Menschen mit SE verbessert.

In der Zeitschrift Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 21. Jg. (2022) Nr.3 wurden die Ergebnisse der Exomdiagnostik bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung veröffentlicht.

Diese Studie basierte sich auf 1030 Datensätzen aus sieben der NASGE angeschlossenen, Diagnostik-Laboren in Deutschland aus dem laufenden Jahr 2022. Einbezogen wurden alle PatientInnen, für die (ggfs. unter anderem) der HPO-Term „Global developmental delay“ (HP:0001263*) angegeben wurde; insgesamt wurden 1030 Datensätze im vorgegebenen Zeitraum ausgewertet. Bei 26,21% (n=270) der PatientInnen konnte eine genetische Ursache für die Entwicklungsstörung identifiziert werden. Für weitere 18,35% (n=189) konnten unklare Sequenzvarianten in Genen, die mit dem HPO-Term:0001263* assoziiert sind, nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Selbst bei sehr unspezifischen Fragestellungen wie „Entwicklungsverzögerung“ hat die Exomanalyse ggfs. als Trio-Exom-Analyse eine hohe Diagnoserate, obwohl hier davon ausgegangen wurde, dass vor allem auch exogene Ursachen eine Rolle spielen. Die Vielfalt der hier betroffenen Gene führt einen diagnostischen Ansatz auf der Ebene eines Gen-Panels ad absurdum, der klinische Blick auf die Patientin/den Patienten mit Entwicklungsverzögerung erlaubt keine Zuordnung zu einem oder wenigen spezifischen Genen.

Fazit beider Studien: Die Exomanalyse hat bei seltenen genetischen Erkrankungen eine sehr hohe Diagnoserate und sollte daher am Anfang einer diagnostischen Abklärung stehen. Insbesondere diese PatientInnen haben häufig eine sehr lange diagnostische Odyssee hinter sich, neben der hohen Belastung für die meist kleinen PatientInnen, verursacht das auch vermeidbare Belastungen des Gesundheitssystems.

In weiterführenden, gesetzlich verankerten Projekten (§ 64e SGB V, GenomDE, Modellvorhaben) soll nun der Stellenwert der Genomanalyse (WGS whole genome sequencing) bei weiterhin nicht geklärten PatientInnen mit dringendem Verdacht auf eine seltene genetische Erkrankung definiert werden. Der Projektbeginn war zunächst mit dem 01.01.2023 angegeben. Aus der Informationsveranstaltung „Genetik und Krankheit: Versorgung und Forschung Hand in Hand“ am 6. Juli 2022 im Auditorium des BMG in Berlin zu diesem Projekt ist zu berichten:

1. Der Start wurde auf den 01.01.2024 verschoben. Die einjährige Verschiebung erfolgt aufgrund von noch erforderlichen Änderungen im §64e SGB V.
2. Aktuell ist eine Finanzierung aus der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung, also aus Geldern der Krankenkassen, vorgesehen. Hier gibt es eine Diskrepanz zwischen Politik und Krankenkassen. Die Krankenkassen sehen das Modellvorhaben als Forschungsprojekt, dessen Finanzierung nicht zu ihrem Auftrag gehört. Sie sehen vielmehr die Politik in der Pflicht, das Modellvorhaben mit entsprechenden Forschungsmitteln auszustatten, welche aktuell aber nicht ausreichend vorhanden sind.
3. Auch über Analyseumfang des Modellvorhabens gibt es unterschiedliche Auffassungen. In den politischen Ausführungen fallen neben dem WGS auch die Exom-Diagnostik mit unter das Modellvorhaben. Nach Meinung der Krankenkassen und des GKV-Spitzenverbandes sollte es bei seltenen Erkrankungen aber im Modellvorhaben ausschließlich um die WGS gehen, da die anderen Leistungen bereits in der Regelversorgung implementiert sind.

4. Weiterhin stellt sich natürlich auch die Frage, wie bereits jetzt tätige Netzwerke (z.B. NAMSE, NGM, DK-FBREK) ihre Aktivitäten und die vorhandenen Datenbankstrukturen zumindest teilweise in ein gemeinsames Projekt und eine gemeinsame Datenbank integrieren wollen.

Fazit:

Die NGS-basierte Exomdiagnostik ist mit Wegfall der Beschränkung des Analyseumfangs in den Leistungskatalogen der gesetzlichen Krankenkassen implementiert und somit auch in Deutschland für die PatientInnen mit Verdacht auf eine seltene genetische Erkrankung in der Routinediagnostik angekommen. Für privat versicherte PatientInnen müssen weiterhin Anträge auf Kostenübernahme geschrieben werden.

Auch wenn in den hier angeführten Arbeiten vorwiegend pädiatrische Fälle Gegenstand der Studien waren, sind genetische Erkrankungen für praktisch alle Fächer der Medizin relevant. Daher ist die interdisziplinäre Verschränkung im Sinne von Informationsaustausch und Wissensvermittlung wichtig, hieran müssen wir arbeiten. Ein erster Schritt hierzu in der ambulanten Versorgung ist die Gründung von NASGE, u.a. mit regelmäßigen interdisziplinären Fallbesprechungen ausgewählter Fälle.

Ein/eine Patientin/ein Patient mit einer seltenen genetischen Erkrankung sollte überall in Deutschland Zugang zu genetischer Diagnostik und Versorgung haben. In Deutschland haben in der Fläche die ambulant tätigen FachärztInnen für Humangenetik zusammen mit den in Zentren organisierten universitären Versorgungsstrukturen diesen Versorgungsauftrag übernommen. Auf europäischer Ebene soll das im Rahmen der European Reference Networks (ERN) erfolgen.

Die Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik auf Ebene des Genoms im Rahmen des Modellvorhaben § 64e SGBV zu verfolgen, ist ein sinnvoller Ansatz, um den diagnostischen Zugewinn für zu definierende Fallkonstellationen zu bestimmen. Neben anderen noch zu klärenden Punkten, ist die parallele Analyse des Exoms zum Genom hier von Seiten des BVDH kein akzeptabler diagnostischer Weg. Ebenso ist die Finanzierung aus Geldern der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung keine adäquate Lösung.

Wie bereits in unserem BVDH aktuell Newsletter Ausgabe 1/2022 „GenomDE und Modellvorhaben – neue Versorgungsstrukturen in der Humangenetik“ (einzusehen auf unserer Homepage unter Archiv Aktuelles) dargestellt, liegt aus der Sicht des BVDH die Zukunft der humangenetischen Patientenversorgung in den Händen aller in diesem Fach synergistisch tätigen KollegInnen. Eine Skalierung von Versorgung sollte sich ausschließlich an einer definierten Qualität und nicht an einer wie auch immer definierten Institutionalisierung orientieren. Die aufgebaute Flächendeckung sollte erhalten bleiben.

Im Namen des Vorstandes verbleibe ich mit freundlichen Grüßen,

Ihre/Eure



Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

Präsidentin des BVDH