

Medizinische Genomsequenzierung

Bedeutung für Krankenversorgung und Genomforschung

Zusammenfassung

Genomforschung hat für die Lebenswissenschaften im Allgemeinen, insbesondere aber für die Humanmedizin, an Bedeutung gewonnen. Ihre Aufgabe ist es, die Struktur und Funktion des menschlichen Genoms bei Gesunden und Kranken und damit grundlegende Mechanismen des menschlichen Organismus und seiner Störungen aufzuklären.

Die Genetik ist längst mehr als nur ein spezielles Forschungsgebiet: Sie nimmt in der Medizin vielmehr eine Schlüsselposition an der Schnittstelle von Forschung, Krankenversorgung und Gesundheitsvorsorge ein. Durch den Nachweis und die Charakterisierung kausaler oder krankheitsassoziierter genetischer Veränderungen stellt sie viele Fächer wie die Molekular- und Zellbiologie, aber auch die Pharmakologie, Pharmakaentwicklung und -produktion auf eine neue, breitere Basis. Genomanalysen werden zudem eine unerlässliche Grundlage für die personalisierte Medizin sein.

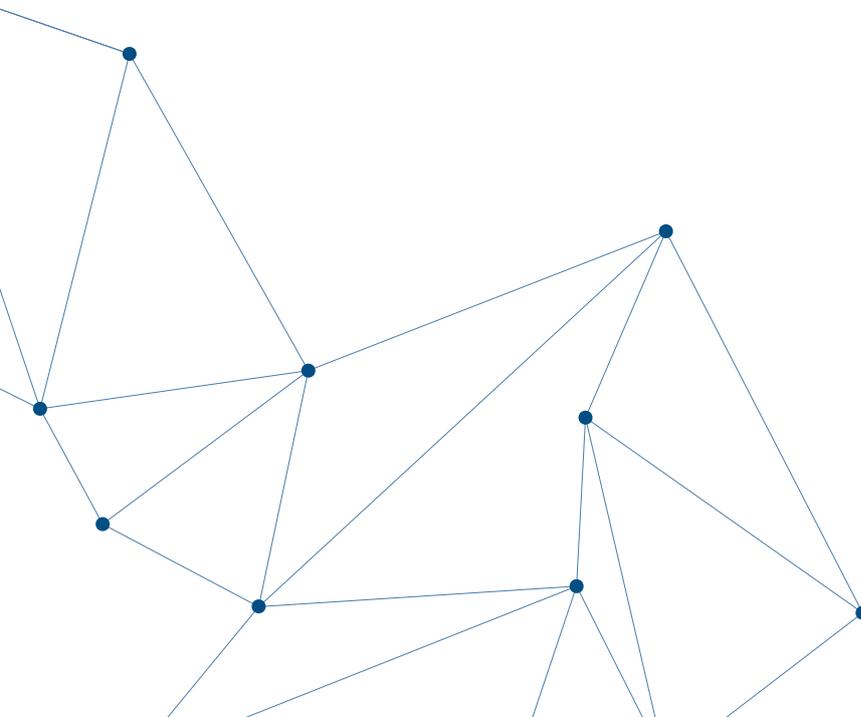
Die besondere Bedeutung von Genetik und Genomik als Zukunftsdisziplinen muss sich auch politisch widerspiegeln: in einer stärkeren staatlichen Förderung, die der Bedeutung Deutschlands als Wissenschafts- und Wirtschaftsstandort angemessen ist und verhindert, dass unser Land insbesondere auf dem Gebiet der Genommedizin den Anschluss verpasst¹.

Daraus ergibt sich folgender Handlungsbedarf:

- › Um zu den bei der genetischen Krankenversorgung und Humangenomforschung führenden Ländern aufzuschließen, sollte sich Deutschland auf die Erforschung und Diagnose von Krebs, vor allem aber auf die sogenannten seltenen Krankheiten konzentrieren, die überwiegend auf Defekte einzelner Gene zurückgehen und noch immer größtenteils unerforscht sind².
- › Dafür sollten ausgewählte universitäre Zentren für seltene Krankheiten unter Beachtung des Datenschutzes und mit der ausdrücklichen Einwilligung der zu Untersuchenden in die anschließende Nutzung ihrer Daten für Forschungszwecke Zugang zur diagnostischen Ganzgenom-Sequenzierung (*Whole Genome Sequencing*, WGS) erhalten. Die WGS erlaubt die Erkennung der meisten potenziell krankheitsverursachenden Sequenzvarianten im menschlichen Genom und ist bereits in vielen anderen Ländern eingeführt³.
- › Die Erforschung und diagnostische Bewertung potenziell pathogener Sequenzvarianten erfordert in Deutschland ein flächendeckendes Netzwerk von 20 bis 25 universitären Zentren für seltene Erkrankungen zur klinischen Untersuchung (Phänotypisierung) der Patienten, zum Abgleich dieser Befunde mit den Resultaten der Genomsequenzierung und zur genetischen Beratung und Versorgung von Betroffenen und deren Familien. Bis heute verfügen nur wenige humangenetische Institute in Deutschland über hinreichende personelle Ausstattung und Erfahrung für diese Aufgaben. Schritt für Schritt müssen daher weitere Institute zu klinisch-genetischen Kompetenzzentren ausgebaut werden, unterstützt und koordiniert von existierenden Zentren, die diese Voraussetzungen bereits erfüllen. Die Auswahl der Kompetenzzentren sollte nach regionalen Gesichtspunkten und unter Berücksichtigung bereits vorhandener Strukturen erfolgen.
- › Die Durchführung der WGS selbst sollte hingegen auf wenige Standorte mit einheitlicher apparativer und methodischer Ausstattung für die Sequenzierung und Datenaufbereitung beschränkt sein, nicht zuletzt um eine anschließende Zusammenführung der Resultate in einer zentralen Datenbank zu erleichtern.

- › Die Etablierung einer zentralen Datenbank zur Speicherung potenziell krankheitsverursachender Sequenzvarianten und standardisierter klinischer Befunde⁴ hat erste Priorität. Zur Sicherstellung interoperabler Strukturen und Formate sollte diese Datenbank im engen Kontakt mit deutschen Medizin- und Bioinformatik-Initiativen nach dem Vorbild anderer europäischer Genomprogramme mit bereits bestehenden zentralen Datenbanken aufgebaut werden.

- 1 Vgl. Hans-Hilger Ropers, Medizinische Genomsequenzierung. Warum Deutschland nicht länger abseits stehen darf, Analysen & Argumente Nr. 324, Konrad-Adenauer-Stiftung, Berlin 2018.
- 2 In Deutschland leben drei bis vier Mio. Betroffene seltener Erkrankungen. Achtzig Prozent der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt. Derzeit sind rund 4.500 genetisch bedingte seltene Erkrankungen bekannt.
- 3 Wenn die Kosten der sog. *Long-Read*-Sequenzierungsverfahren mit noch besserer Auflösung (wie z. B. die SMRT-Technologie von Pacific Biosciences, jetzt Illumina) weiter sinken, dürften diese Verfahren die heute als Standard verwendete *Short-Read*-WGS in Zukunft ersetzen.
- 4 Zum Beispiel im in Deutschland entwickelten *Human Phenotype Ontology* (HPO)-Format. Siehe <https://hpo.jax.org/> (letzter Aufruf: 03.07.2019).



1. Gesamtgenomsequenzierung

Die diagnostische Gesamtgenomsequenzierung (WGS) ist der Königsweg zur Aufklärung monogener Erkrankungen.

Die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms (*Whole Genome Sequencing*, WGS) ermöglicht die Identifizierung nahezu aller Veränderungen in der DNA, die als Ursache für genetisch bedingte Störungen infrage kommen. Sie unterscheidet sich darin grundlegend von der Exom-Sequenzierung (WES), die im Wesentlichen auf kodierende Regionen beschränkt ist. Durch die Anwendung des WGS ist es im Prinzip möglich, auf bisher in der humangenetischen Diagnostik vorgeschaltete Untersuchungen wie die Chromosomenanalyse, DNA-Microarrays zur Erkennung submikroskopischer Deletionen oder Duplikationen, die Sequenzierung krankheitsspezifischer Genpanels oder die WES zu verzichten⁵ (s. dazu auch⁶). Über die Identifizierung bekannter genetischer Defekte hinaus erlaubt die WGS seltene, noch nicht beschriebene Sequenzvarianten als Ursache genetisch bedingter Störungen zu erkennen, sobald diese Veränderungen bei weiteren Patienten mit vergleichbarem Krankheitsbild beobachtet werden.

Trotz jüngster Fortschritte sind bisher erst ca. 20 Prozent der etwa 20.000 menschlichen Gene als „Krankheitsgene“ identifiziert. Die Gesamtzahl aller bisher bekannten, eindeutig pathogenen Genomveränderungen beläuft sich auf wenig mehr als 80.000, was etwa einem Tausendstel Prozent aller möglichen Sequenzvarianten im menschlichen Genom entspricht. Veränderungen in nicht kodierenden Genomabschnitten spielen als Krankheitsursachen eine weitaus größere Rolle als noch bis vor kurzem angenommen. Diese Veränderungen kann man mithilfe der WES nicht identifizieren, weshalb es zur WGS keine wirkliche Alternative gibt⁷.

England hat die WGS bereits als Standardverfahren in die genetische Diagnostik eingeführt. Das Gleiche gilt für verschiedene Zentren für Genommedizin in den USA, Kanada, Australien und in Schweden. Im Rahmen des *France Médecine Génomique 2025*-Programms, welches sich eng am englischen Modell orientiert, hat Frankreich soeben die ersten beiden Zentren für medizinische Genomsequenzierung eröffnet⁸. An einigen klinisch-genetischen Zentren in den Niederlanden ist die WGS bereits seit längerem in die Routinediagnostik integriert. Pilotprojekte zur Einführung der *Long-Read*-WGS stehen dort kurz vor dem Abschluss, womit auch bisher unzugängliche (repetitive) Abschnitte im menschlichen Genom lückenlos analysiert werden können.

-
- 5 Dies ist nicht als Plädoyer für die generelle Abschaffung der o. g. Untersuchungsverfahren zu verstehen, deren Existenzberechtigung bei eindeutigen klinischen Verdachtsdiagnosen unstrittig ist. Überdies lassen sich mithilfe der (*short-read*) WGS nicht alle Chromosomenaberrationen eindeutig identifizieren.
 - 6 Bick et al, J Med Genet 2019, doi:10.1136/jmedgenet-2019-106111.
 - 7 S. auch Zhou et al, Nature Genetics 2019, im Druck, doi.org/10.1038/s41588-019-0420-0.
 - 8 <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/lancement-des-deux-premieres-plateformes-du-plan-france-medecine-genomique-2025> (letzter Aufruf: 03.07.2019.).

2. Forschungsschwerpunkte

Die Genomforschung lässt vor allem bei seltenen Krankheiten und bei Tumorerkrankungen Fortschritte erwarten. Die Forschungsförderung sollte daher diese Schwerpunkte prioritär unterstützen.

Mit dem *Human Genome Project* wurde 1990 die Sequenzierung des menschlichen Genoms in Angriff genommen und 2003 mit der Erstellung eines humanen Referenzgenoms abgeschlossen. Seither steht die Forschung vor der viel größeren Aufgabe, die Funktion einzelner DNA-Abschnitte aufzuklären, indem individuelle Abweichungen von der Standardsequenz bei Kranken und Gesunden erfasst und mit ihren körperlichen und geistigen Eigenschaften abgeglichen werden.

In der Nachfolge der deutschen Beteiligung am *Human Genome Project* förderte das BMBF ab 2001 das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), das sich auf die Erforschung der genetischen Ursachen häufiger Krankheiten fokussierte. Letztere stehen auch im Mittelpunkt der Hochtechnologie-Strategie des BMBF bis zum Jahr 2025. Mit seinem *Research for Rare*-Programm unterstützt das BMBF außerdem die Erforschung ausgewählter seltener Krankheiten und Krankheitsgruppen. Dennoch ist das Engagement der Bundesregierung für die Aufklärung seltener Krankheiten vergleichsweise gering, und die Identifizierung neuer Gendefekte steht dabei nicht im Mittelpunkt.

Weil fast alle häufigen Krankheiten auf einer Vielzahl verschiedener Ursachen beruhen und genetische Faktoren dabei oft nur eine untergeordnete Rolle spielen, ist es sinnvoller, die umfassende Anwendung der WGS zunächst auf seltene Krankheiten und Krebs zu konzentrieren. Einer Ausweitung dieser Untersuchungen auf Patienten mit häufigen, aber komplexen Krankheiten oder gar Gesunde stehen viele Wissenschaftler skeptisch gegenüber, weil sie sich davon aktuell nur geringe neue Erkenntnisse zur Gen- und Genomfunktion und für die Verbesserung der Krankenversorgung versprechen.

Im Einklang damit hat der englische National Health Service (NHS) sein Genommedizinprogramm primär auf Familien mit seltenen Krankheiten und auf die Untersuchung von Tumoren ausgerichtet, und andere europäische Länder folgen diesem Ansatz. In Deutschland wurde das kommende Jahrzehnt jüngst zur „Dekade des Krebses“ ausgerufen, was die Perspektiven für die Tumorforschung in unserem Lande weiter verbessert hat. Demgegenüber liegt Deutschland bei der auch vom Nationalen Aktionskomitee für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE)⁹ und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)¹⁰ geforderten systematischen Erforschung seltener genetisch bedingter Krankheiten international zurück.

Auch in Deutschland sollte sich die Genomsequenzierung vor allem auf seltene Krankheiten und Tumorerkrankungen konzentrieren, zumal (1.) wichtige Krebsformen monogene Ursachen haben, (2.) die für die Untersuchung von seltenen Krankheiten und Krebs notwendige Infrastruktur weitgehend identisch ist und (3.) die dabei gewonnenen neuen Einblicke in die Funktion einzelner Gene und des menschlichen Genoms den Betroffenen und der Forschung im jeweils anderen Bereich unmittelbar zugutekommen. Dies erfordert eine enge Verzahnung von interdisziplinärer Forschung und Medizin unter Einbeziehung von Genomforschung, klinischer Genetik und Bioinformatik.

⁹ Vgl. www.namse.de (letzter Aufruf: 03.07.2019).

¹⁰ Vgl. www.achse-online.de (letzter Aufruf: 03.07.2019).

3. Notwendige Fokussierung

Vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen empfiehlt es sich, den Schwerpunkt der Genomdiagnostik in Deutschland nicht auf multifaktoriell bedingte Erkrankungen zu legen.

Die Frage, ob es sinnvoll ist, neben der Fokussierung der WGS auf seltene Krankheiten und Krebs auch Patienten mit häufigen komplexen Krankheiten einzubeziehen, hat im Herbst 2018¹¹ durch eine Publikation in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Genetics* und das anschließende Echo in Politik und Öffentlichkeit erneut Aufmerksamkeit bekommen. Nach jahrzehntelanger, weitgehend erfolgloser Suche hatte sich weltweit die Erkenntnis durchgesetzt, dass es für häufige Volkskrankheiten (z. B. psychiatrische Störungen oder Bluthochdruck) keine diagnostisch und prognostisch brauchbaren genetischen Marker gibt. Jüngste Befunde lassen vielmehr vermuten, dass bei multifaktoriellen Merkmalen sehr seltene Varianten für den bisher unerklärten Teil der Erblichkeit verantwortlich sind¹². Die o. g. Publikation vermittelte jedoch den Eindruck, das Problem mangelnder prognostischer und diagnostischer Aussagekraft ließe sich mithilfe sogenannter polygener Risiko-Scores (PRS) lösen, die aus der Gesamtheit bekannter Marker berechnet werden können, ohne dass diese Marker für sich genommen das Erkrankungsrisiko signifikant verändern.

Bei näherer Betrachtung der PRS zeigt sich jedoch, dass Enthusiasmus nicht angebracht ist. In der Regel erfahren nur wenige Personen, nämlich die mit extrem positiven oder negativen Marker-Kombinationen, eine signifikante Änderung ihres rechnerischen Krankheitsrisikos. Zudem sind PRS wegen ihres summarischen Charakters als Ausgangspunkt für die molekulare Aufklärung der Ätiologie häufiger Krankheiten weitaus weniger geeignet als individuelle krankheitsassoziierte Sequenzveränderungen.

11 Khera et al, *Nature Genet* 50: 1219-24, 2018.

12 Wainschein et al, *bioRxiv*, online 25.03.2019, doi:<http://dx.doi.org/10.1101/588020>.

4. Patientennutzen

Wenn man die Behandlung und Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten verbessern will, muss man zuerst die Diagnostik verbessern. Mit Blick auf ihren diagnostischen Nutzen darf man die WGS den betroffenen Personen und Familien nicht vorenthalten.

Rund 80 Prozent der seltenen Krankheiten werden durch eine Mutation in einem einzigen Gen verursacht. Zusammengenommen sind diese „monogenen“ Krankheiten alles andere als selten, und für die meisten von ihnen ist die molekulare Ursache noch immer nicht bekannt. In der Tat wurden bisher nur in rund 4.500 der ca. 20.000 Gene des Menschen krankheitsverursachende Mutationen gefunden. Jährlich werden rund 200 bislang unbekannte Gendefekte neu identifiziert. Bis zur Aufklärung und Diagnose aller monogenen Krankheiten ist es daher noch ein weiter Weg. Für die betroffenen Patienten und ihre Familien bedeutet die Unklarheit über ihre Krankheit jedoch eine erhebliche Belastung.

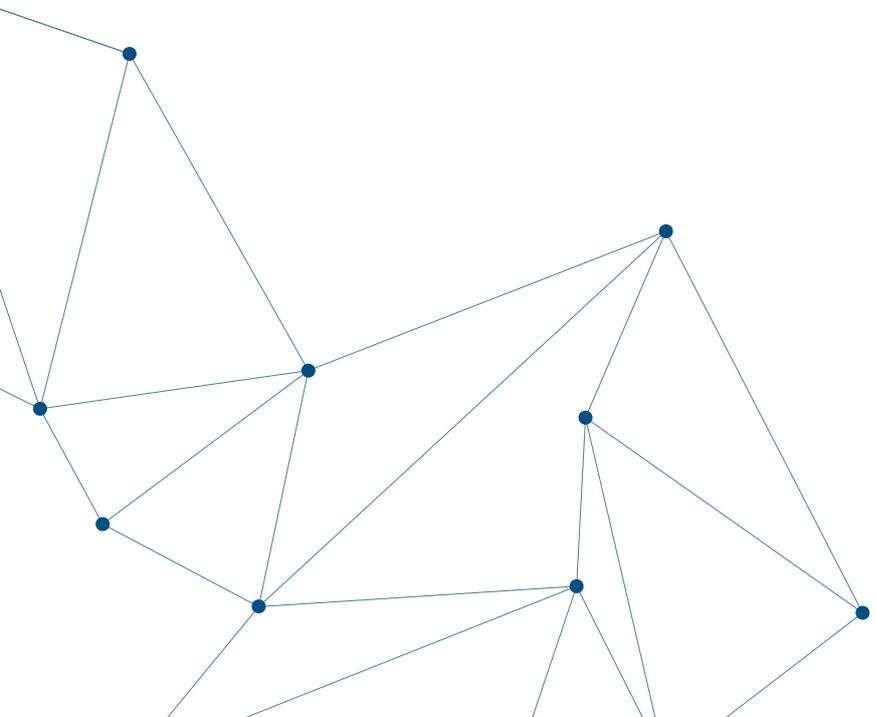
Mithilfe der WGS ist es im Prinzip möglich, alle molekular aufgeklärten monogenen Krankheiten zu diagnostizieren. Wie bereits ausgeführt, ist sie zudem der Königsweg zur Identifizierung von bislang unbekanntem Krankheitsgenen. Für die meisten Patienten mit genetisch bedingten Störungen und ihre Familien hat eine eindeutige Diagnose einen hohen Wert, weil damit oft jahrelange diagnostische Odysseen von Arzt zu Arzt und Krankenhaus zu Krankenhaus beendet werden und alle Betroffenen sich auf ihre spezifische Situation einstellen können. Nach übereinstimmenden Erfahrungen humangenetischer Beratung spielt dabei die Hoffnung auf Heilung sogar meist eine nachrangige Rolle. Im Zuge der Diagnostik werden durch die WGS auch Informationen generiert, die für die Erforschung der molekularen Mechanismen der Erkrankung genutzt werden können. In vielen Fällen hat das für die Patienten und deren Angehörige positive Auswirkungen; im Idealfall ergeben sich daraus Möglichkeiten für eine ursächliche Therapie.

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms wird immer preiswerter. Von ursprünglich mehreren hundert Millionen US-Dollar für ein einziges menschliches Genom sind die Kosten für eine umfassende medizinische WGS einschließlich differenzierter Datenanalyse und Beratung auf derzeit rund 5.000 US-Dollar gesunken. Mit einer weiteren Kostenreduktion ist in den nächsten Jahren zu rechnen. In Deutschland werden jährlich ca. 30.000 Kinder mit seltenen Krankheiten geboren, für die eine solche Untersuchung infrage käme. Hinzu kommt eine Vielzahl älterer, früher mit konventionellen Methoden untersuchter Patienten, die noch immer auf eine eindeutige Diagnose warten.

Die Aufwendungen für die Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten sind vor der Diagnosestellung deutlich höher als bei anderen Patienten. Nach Diagnosestellung ist dies meistens nicht mehr der Fall. Hochrechnungen anhand englischer Daten¹³ sprechen dafür, dass sich die Kosten diagnostischer Untersuchungen bei Patienten mit seltenen Krankheiten in Deutschland auf ein bis zwei Milliarden Euro pro Jahr belaufen¹⁴. Im Vergleich dazu würden die Kosten für die Einführung der WGS als diagnostischer Test nur wenig ins Gewicht fallen.

Nach Abwägung von Nutzen und Kosten ist eine Kostenübernahme der WGS durch die Krankenkassen demnach nicht nur technisch realisierbar, sondern auch ökonomisch vertretbar. Dies gilt jedoch nur, wenn die Auswahl der Patienten und die klinische Interpretation der Ergebnisse auf ein Netzwerk von ausgewiesenen, universitären Zentren für klinische Genetik und die WGS selbst auf einige wenige Sequenzierungszentren beschränkt sind.

-
- 13 Julia Wilkins, TMF-Workshop „Genomic Medicine in Europe – Blueprints for Germany“, Berlin, 27. Mai 2019; s. a. <https://imperialcollegehealthpartners.com/wp-content/uploads/2019/05/ICHP-RD-Report-Nov-2018-APPROVED-002.pdf> (letzter Aufruf: 03.07.2019). <https://imperialcollegehealthpartners.com/wp-content/uploads/2019/05/ICHP-RD-Report-Nov-2018-APPROVED-002.pdf>
 - 14 Aufwendungen für Patienten mit einer von 426 seltenen Krankheiten (SK) vor der Diagnose: ca. 1.300 engl. Pfund, das entspricht ca. 1.460 Euro p. a., nach Diagnose ähnlich niedrig wie bei Kontrollpatienten ohne SK. Ergibt Einsparpotential von etwa 800 Euro p. a. und Proband, entspricht 206,6 Mio. Euro für die in der englischen Studie untersuchten 258.235 Patienten mit einer der SK. Theoretisches Einsparpotential durch Diagnose aller 5.000 von Orphanet aufgeführten SK in England: 2,425 Milliarden Euro; entspricht real ca. 1,2 Milliarden Euro, weil bisher erst bei der Hälfte aller Patienten eine WGS-basierte molekulare Diagnose möglich ist. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Bevölkerungsgröße (UK: 55 Mio., D: 83 Mio. Einwohner) sollten den Kosten für die Etablierung und Durchführung der WGS-gestützten Diagnostik in Deutschland daher jährliche Einsparungen in Höhe von mehr als 1,8 Milliarden Euro gegenüberstehen.



5. Internationaler Vergleich

Bei der Genomsequenzierung hat Deutschland massiven Nachholbedarf, ungeachtet der positiven Entwicklung bestehender Programme und Projekte.

Aufgrund der Vielzahl seltener Krankheiten ist nicht zu erwarten, dass die weltweite Suche nach den dafür verantwortlichen Gendefekten in wenigen Jahren abgeschlossen sein wird. Daher ist eine deutsche Beteiligung an der Suche nach neuen Krankheitsgenen vor allem im Hinblick auf die große Zahl von Patienten und Familien mit ungeklärten monogenen Krankheiten sinnvoll und notwendig.

Angesichts der Komplexität des menschlichen Genoms kann selbst ein Pilotprojekt von der Größe des *Genomics England*-Programms nur einen kleinen Teil aller krankheitsverursachenden Genomveränderungen aufdecken. Allerdings haben diese und andere Aktivitäten gezeigt, dass mithilfe der WGS bereits heute bei mehr als der Hälfte der Patienten mit seltenen Krankheiten eine eindeutige molekulare Diagnose gestellt werden kann. Eine weitere Steigerung der diagnostischen Erfolgsrate erfordert die Einbeziehung vieler zusätzlicher Patienten und Familien, was sich wiederum nur durch Einführung der WGS in die genetische Krankenversorgung erreichen lässt.

Derartige Überlegungen haben die französische Regierung veranlasst, das *France Médecine Génomique 2025*-Programm aufzulegen, das sich am englischen Vorbild orientiert und ebenfalls auf die Einführung der WGS in die Krankenversorgung zielt. Weitere Länder sind auf dem gleichen Weg. Der National Health Service (NHS) hat sich gegenüber dem englischen Gesundheitsministerium zur Durchführung der WGS bei weiteren 500.000 Patienten mit seltenen Krankheiten oder Tumorerkrankungen und deren Familienangehörigen während der kommenden fünf Jahre verpflichtet.

In den USA und in China gibt es Forschungsprojekte, welche die Genomsequenzierung großer Populationen vorsehen, z. B. das amerikanische Programm *All of us*. Dabei steht die Erfassung der Variabilität des menschlichen Genoms im Vordergrund. Anscheinend sind viele verschiedene seltene Varianten mit minimalem Effekt für einen Großteil der Erblichkeit komplexer, multifaktorieller Krankheiten verantwortlich, und häufige genetische Risikofaktoren spielen dabei kaum eine Rolle, wie oben bereits ausgeführt⁵. Für die Krankenversorgung ist der Erkenntniswert derartiger Projekte daher gering.

Es gibt einige positive Entwicklungen in Deutschland, wie z. B. das vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) finanzierte Translate-NAMSE-Projekt des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE), an dem derzeit neun universitäre Zentren für seltene Krankheiten in Deutschland beteiligt sind. Im Rahmen dieses auf drei Jahre angelegten Pilotprojekts soll an vier der Zentren die DNA von 1.000 Patienten mit seltenen Krankheiten und ihren Eltern sequenziert werden, um die diagnostische Brauchbarkeit der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung zu belegen.

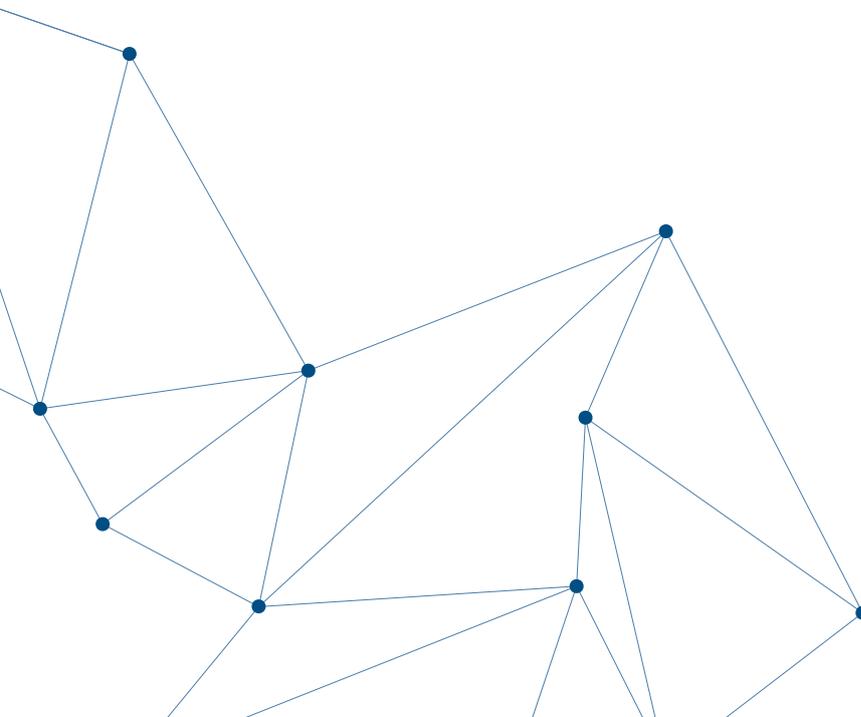
Allerdings beschränkt sich das Translate-NAMSE-Projekt auf die Sequenzierung von Exomen, also auf die „kodierenden“, in Eiweiß übersetzten Abschnitte des Genoms. Diese machen jedoch nur unter zwei Prozent des gesamten Genoms aus; durch die Exom-Sequenzierung wird also im Gegensatz zur WGS ein Großteil der DNA-Sequenzen und ein erheblicher Teil der krankheitsverursachenden Genomveränderungen nicht erfasst. Deshalb hat ein kürzlich bewilligtes bayerisches Forschungsprojekt zum Ziel, bei 1.000 Patienten mit seltenen Krankheiten und deren Eltern nicht nur die Exome, sondern die gesamten Genome zu sequenzieren.

Im internationalen Vergleich sind die Fallzahlen der beiden genannten deutschen Projekte jedoch gering, und es stellt sich die Frage, welche weiterführenden Erkenntnisse davon erwartet werden können. Allein während der Laufzeit des 2018 abgeschlossenen *Genomics England*-Projekts wurden 100.000 Genome von Patienten und ihren Eltern sequenziert. Die dabei erzielten Ergebnisse spielten eine wesentliche Rolle für die Entscheidung des NHS, die WGS in die Krankenversorgung einzuführen.

Als Gegenstück zu den o. g. Forschungsprogrammen in Übersee haben 13 europäische Staaten im April 2018 in Brüssel eine Deklaration zur Sequenzierung von einer Million Genome unterzeichnet. Dieser Initiative, die auch auf die Verknüpfung existierender und zukünftiger Genomdatenbanken in der EU zielt, haben sich inzwischen weitere acht europäische Staaten angeschlossen, Deutschland jedoch bisher nicht. Jüngsten Verlautbarungen der EU-Kommission zufolge soll dieses ursprünglich als Populationsstudie konzipierte Vorhaben zunehmend auf Krebs und seltene Krankheiten ausgerichtet werden¹⁶. Damit würde es zum Verständnis der Genomfunktion und zur Verbesserung der Krankenversorgung beitragen, und eine Beteiligung an dieser Initiative läge somit im deutschen Interesse.

15 Wainschtein et al, op. cit.

16 <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative> (letzter Aufruf: 3.7.19)



6. Ausbau humangenetischer Institute zu universitären Zentren für Genommedizin

Die WGS-gestützte Diagnostik sollte an vernetzten klinisch-genetischen Kompetenzzentren mit starker Patientenorientierung und eigener Forschungskapazität konzentriert werden.

Genetisch bedingte Störungen weisen eine enorme phänotypische Variabilität auf. Sie können alle Organe des Körpers betreffen und berühren daher praktisch alle Bereiche der Medizin. Selbst humangenetischen Fachleuten mit lebenslanger Erfahrung gelingt es nicht immer, genetisch bedingte Defekte anhand ihres klinischen Bildes zu erkennen, und in vielen Fällen ist eine eindeutige Diagnose nur durch Untersuchung des Genoms möglich. Die erfolgreiche Diagnostik und Versorgung derartiger Fälle erfordert erfahrene und interdisziplinär arbeitende klinisch-genetische Teams, verknüpft mit bioinformatisch-biostatistischer Kompetenz für die Sequenzanalyse, und den datenbankgestützten Abgleich neuer mit bekannten Genomvarianten.

Im Unterschied zu niedergelassenen Humangenetikern, Medizinischen Versorgungszentren und den meisten diagnostischen Laboratorien verfügen universitäre Zentren für Humangenetik über die Möglichkeit, Fälle, die auch nach Auswertung der WGS-Daten ungelöst bleiben, im Rahmen ihrer Forschung weiter zu untersuchen. Durch Vernetzung dieser universitären Zentren untereinander und durch die zentrale Erfassung aller Untersuchungen wird sichergestellt, dass Varianten mit unklarer pathogenetischer Relevanz in regelmäßigen Abständen mit neuen Untersuchungsergebnissen abgeglichen werden. Unnötige Wiederholungen der WGS werden so vermieden. Zudem bietet die Einbettung humangenetischer Institute in medizinische Fakultäten und große Universitätskrankenhäuser optimale Voraussetzungen für die konsiliarische Einbeziehung von Experten aus einer Vielzahl medizi-

nischer Fachdisziplinen. Umgekehrt erleichtert die Beteiligung erfahrener Humangenetiker die Identifizierung genetisch bedingter Störungen bei stationären Patienten, die einer Abklärung mithilfe umfassender genetischer Untersuchungen wie der WGS bedürfen.

Einige der an Universitätskliniken angesiedelten Humangenetik-Institute in Deutschland besitzen einschlägige Erfahrung bei der diagnostischen Interpretation von WGS- und WES-Daten. Sie kommen als Modelle – oder nach englischem Vorbild als *Clinical Genetic Hubs* – für den Auf- und Ausbau weiterer klinisch-genetischer Zentren infrage, denen neben der klinischen Befunderhebung und Indikationsstellung für die WGS – die Analyse der anfallenden Sequenzdaten, der Abgleich mit den klinischen Daten, die Diagnosestellung und die Vermittlung dieser Ergebnisse im Rahmen der genetischen Beratung obliegt, wie oben ausgeführt.

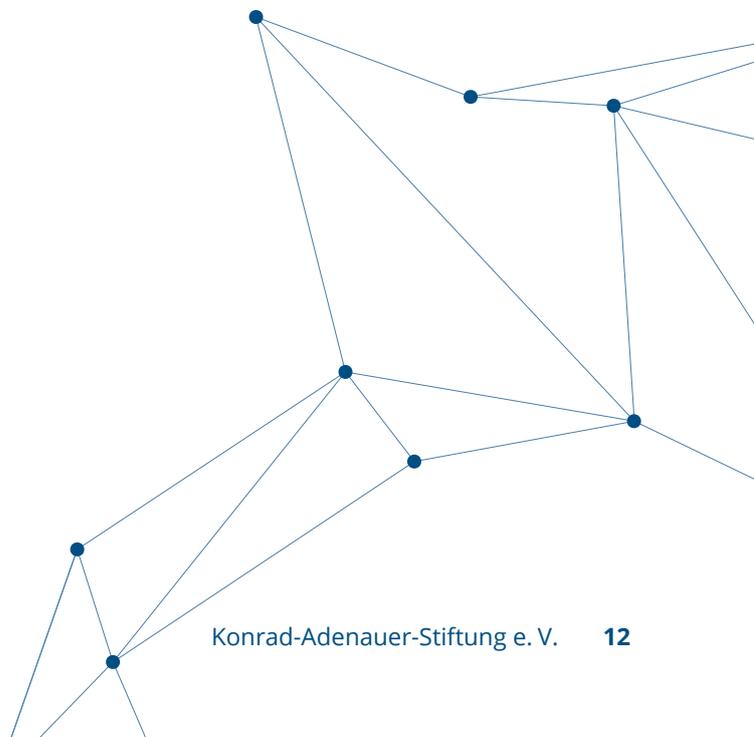
Die technische Durchführung der WGS sollte in Deutschland auf wenige nationale Zentren mit identischer apparativer Ausstattung, einheitlichem Methodenspektrum und hohem Durchsatz konzentriert werden, um eine einheitlich hohe Datenqualität zu sichern und Möglichkeiten zur Kostensenkung optimal zu nutzen

Der englische NHS hat vor kurzem die Gründung von sieben *Clinical Genetic Hubs* beschlossen, denen jeweils zwei bis vier regionale klinisch-genetische Zentren zugeordnet sind. Nach diesem Schlüssel würden in Deutschland insgesamt ca. 20 bis 25 solcher klinisch-genetischen Zentren benötigt.

Im Unterschied zu England mit seinem staatlich finanzierten *Genomics England*-Programm, das inzwischen vollständig in das Nationale Gesundheitssystem NHS überführt wurde, und anders als z. B. in den Niederlanden, wo sieben große universitäre klinisch-genetische Zentren für die von den Krankenkassen finanzierte genetische Krankenversorgung verantwortlich sind, ist die universitäre Humangenetik in Deutschland nicht der zunehmenden Bedeutung des Faches entsprechend mitgewachsen. Seit der Anerkennung der Humangenetik als eigenständige medizinische Disziplin im Jahre 1992 hat sich deshalb ein beträchtlicher Teil der genetischen Krankenversorgung, aber auch der humangenetischen Ausbildungskapazität zu niedergelassenen Fachärzten, in Medizinische Versorgungszentren und überregional operierende, zunehmend von internationalen Kapitalgesellschaften aufgekauften Diagnostikfirmen verlagert.

Diese Entwicklungen stellen eine Gefahr dar für die Qualität der Ausbildung in Deutschland, und sie beeinträchtigen die staatlichen Möglichkeiten zur Gestaltung und Kontrolle einer, für die Zukunft der medizinischen Forschung und Patientenversorgung in Deutschland entscheidenden Disziplin. Deshalb ist die Humangenetik an den Universitätsklinika in Deutschland mit Nachdruck zu stärken.

Der Vorschlag der Finanzminister der Bundesländer an das Bundesgesundheitsministerium und den Gemeinsamen Bundesausschuss, die Exom-Sequenzierung unter einer neuen Ziffer in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) oder im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) einzufügen, sollte überdacht werden. Eine solche Maßnahme würde dem Streben nach standardisierter interdisziplinärer Befundinterpretation und Diagnosestellung zuwider laufen und eine Zusammenführung der bei der medizinischen Genomsequenzierung anfallenden hochwertigen klinischen und molekulargenetischen Daten in einer zentralen Datenbank unmöglich machen. Das würde die Zukunftsperspektiven für die deutsche Genomforschung nachhaltig beeinträchtigen, mit weitreichenden Folgen für die Pharmaindustrie sowie die Geräte- und Software-Entwicklung.



7. Nationale Genomdatenbank

Für die Aufbereitung und Speicherung der genetischen und phänotypischen Daten muss eine nationale Genomdatenbank aufgebaut werden.

Während es denkbar ist, die WGS an mehr als einem Zentrum durchzuführen, so gilt dies nicht für die Aufbereitung und Speicherung der resultierenden Sequenzdaten und der entsprechenden klinischen Befunde. Hier ist die Einrichtung einer zentralen Datenbank nachdrücklich zu empfehlen, in der alle wichtigen genotypischen und phänotypischen Informationen patientenzentriert gespeichert werden. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Verzahnung von Versorgung und Forschung in der Genommedizin in Deutschland. Eine solche zentrale und standardisierte Dokumentation aller relevanten genetischen und medizinischen Befunde ist für die genetische Diagnostik und Forschung von entscheidender Bedeutung, da die Interpretation genetischer Untersuchungsergebnisse durch den Abgleich mit Befunden aus früheren, präferenziell gleichgelagerten Fällen wesentlich erleichtert und verbessert wird.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass Patienten der Nutzung ihrer genetischen Daten für Forschungszwecke fast immer zustimmen. Dennoch sind diesbezügliche Bedenken ernst zu nehmen (Stichwort: „Recht auf Nichtwissen“). Es ist selbstverständlich notwendig, Betroffene, die sich einer humangenetischen Untersuchung unterziehen, entsprechend aufzuklären und ihr Einverständnis (*informed consent*) zur (pseudonymisierten) Nutzung der Daten in der Forschung einzuholen. Eine Weitergabe von Daten etwa an Krankenversicherungen oder an andere kommerziell Interessierte darf dabei nicht erfolgen (und würde im übrigen mit dem Gendiagnostik-Gesetz kollidieren). Die Krankenversorgung muss in jedem Fall auch ohne Zustimmung zur Datennutzung für Forschungszwecke gesichert sein.

Aus Gründen des Datenschutzes, der Datenqualität und der Betriebssicherheit sowie im Hinblick auf eine mögliche wissenschaftliche und ökonomische Verwertung der mit öffentlichen Mitteln generierten Daten wird nachdrücklich empfohlen, eine eigenständige deutsche Datenbanklösung anzustreben. Diese Datenbank könnte später nach Bedarf mit anderen nationalen Datenbanken vernetzt werden (z. B. im Rahmen von *Matchmaker Exchange*¹⁷).

Da eine nationale Genomdatenbank gleichzeitig Versorgungs- und Forschungszwecken dienen soll, sind bei ihrer Konzeption alle relevanten Erfordernisse aus beiden Bereichen zu berücksichtigen. So muss auf Kompatibilität mit aktuellen Digitalisierungsbestrebungen im deutschen Gesundheitswesen ebenso geachtet werden wie auf die Einhaltung etablierter, meist internationaler Daten- und Datenschutzstandards in der Genomforschung. Da es in anderen Ländern für dieses Problem bereits praktisch erprobte Lösungen gibt, sollte sich die Konzeption einer nationalen Datenbank sinnvollerweise an diesen Modellen orientieren. Von Anfang an sind dabei auch die Medizininformatik-Initiative (MI-I) und das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) einzubinden, die sich wissenschaftsgetrieben und mit breiter Expertise mit der Verarbeitung klinischer und molekularer Daten in Deutschland befassen. Eine Zusammenarbeit mit de.NBI und MI-I würde das in beiden Domänen vorhandene Know-how nutzen und gleichzeitig eine nahtlose Einbettung der Genomdatenbank in existierende Informatik-Infrastrukturen in Forschung und Versorgung sicherstellen.

¹⁷ <https://www.matchmakerexchange.org/>
(letzter Aufruf: 03.07.2019).

8. Behebung personeller Engpässe

Genomforschung und Genommedizin in Deutschland benötigen mehr und besser ausgebildete Fachleute. Humangenetiker, Bioinformatiker und Biowissenschaftler sollten gezielt für dieses Aufgabengebiet ausgebildet und angeworben werden.

Weltweit besteht ein Mangel an erfahrenen Humangenetikern, die auf dem Gebiet der klinischen Genetik ebenso zuhause sind wie im Umgang mit großen Datenbanken und der Analyse von Genomsequenzen. In Deutschland ist dieser Mangel besonders ausgeprägt. Dies lässt sich u. a. an den häufig extrem langen Wartezeiten für genetische Beratungen erkennen, aber auch an der im Verhältnis zur Bevölkerung geringen Zahl beruflich aktiver Humangenetiker in Deutschland. Es gibt in Deutschland nur ca. 400 aktive Fachärzte für Humangenetik, von denen jeweils etwa die Hälfte als niedergelassene bzw. als angestellte Ärzte arbeitet. Damit kommen auf jeden deutschen Facharzt für Humangenetik rechnerisch mehr als 200.000 Einwohner. Bezogen auf die Bevölkerungsgröße ist die Dichte an klinischen Genetikern in den Niederlanden mehr als dreimal so hoch wie in Deutschland.

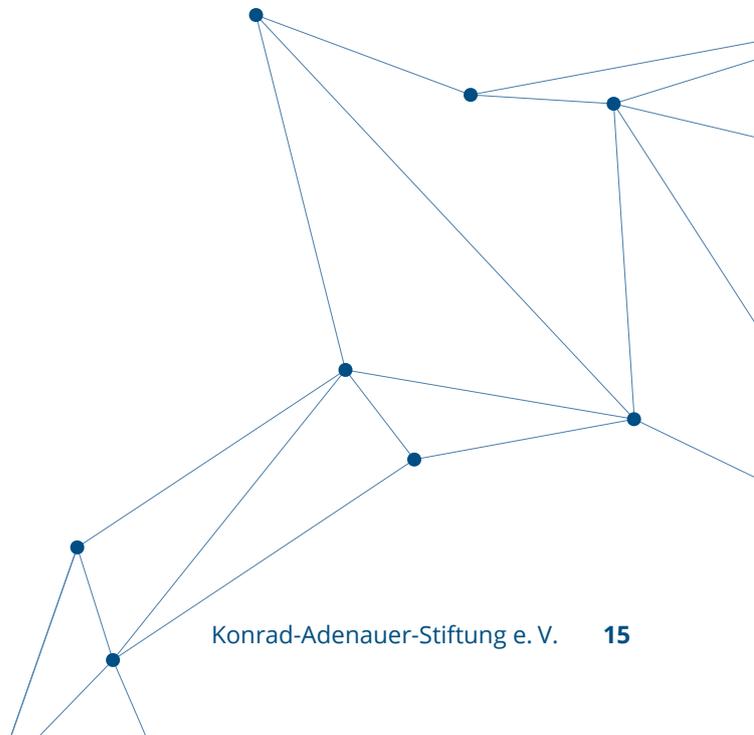
Dieses krasse Missverhältnis tritt nur deshalb kaum zu Tage, weil die meisten Patienten in Deutschland nie oder erst nach vielen Jahren zur Beratung und Diagnostik an humangenetische Fachärzte überwiesen werden. Dabei mag eine Rolle spielen, dass in den Jahren nach Erlass des Gendiagnostikgesetzes viele Ärzte anderer Fachrichtungen eine formale Berechtigung zur fachgebundenen genetischen Beratung erhalten haben. Eine zentrale Registrierung der in Deutschland tätigen Fachärzte mit einer derartigen Bescheinigung ist anscheinend nicht erfolgt, und ihre Gesamtzahl ist nicht bekannt¹⁸.

Strategisch lässt sich der dargestellte Fachkräftemangel nur durch Schaffung zusätzlicher, angemessen dotierter Stellen für Humangenetiker an universitären Zentren für seltene Krankheiten und an humangenetischen Instituten lösen, die eine enge Interaktion mit anderen versorgungsrelevanten Fachdisziplinen, insbesondere der Pädiatrie, ermöglicht. Die Konzentration der WGS-gestützten Diagnostik an solchen Zentren und die damit einhergehende Nähe zur Forschung dürften das Interesse junger Ärzte an einer universitären Anstellung und Ausbildung steigern. Und schließlich bieten sich formalisierte Kooperationen mit ortsnah niedergelassenen Fachärzten als schnell wirksame Maßnahme gegen den akuten Mangel an qualifizierten Humangenetikern an.

Neben der Ausbildung des Nachwuchses bedarf es Initiativen zur Intensivierung der Aus- und Weiterbildung von Humangenetikern und Bioinformatikern im Bereich der Analyse von Sequenzdaten und deren klinischer Interpretation. Auch die Kompetenzen zur Vermittlung genetischer Informationen im Patientenkontakt und in der Öffentlichkeit müssen verstärkt und entsprechende Beratungskapazitäten ausgebaut werden. Dies erfordert eine umfassende Ausbildungsinitiative für Ärzte und nicht-ärztliche Assistenzberufe. Die Akademie der deutschen Gesellschaft für Humangenetik könnte dabei eine wichtige Rolle spielen. Für Forschungsaufgaben müssen humangenetische Institute stärker als bisher auch Wissenschaftler mit nicht-medizinischer Ausbildung, etwa Molekularbiologen und Biochemiker, aufnehmen. Dadurch kann deren Forschungserfahrung für die humangenetische Forschung nutzbar gemacht werden.

Die Behebung personeller Engpässe ist eine Voraussetzung für den schrittweisen Ausbau eines Netzwerks klinisch-genetischer Kompetenzzentren, die nach dem englischen Modell in der Lage wären, im Rahmen einheitlicher Vorgaben selbstständig zu entscheiden, ob ihre Patienten für eine WGS infrage kommen, und die über alle Voraussetzungen verfügen, um die dabei anfallende Daten mit den klinischen Befunden zu verknüpfen und korrekt, d. h. dem aktuellen Stand der Forschung entsprechend, diagnostisch zu interpretieren und den Patienten im Rahmen einer genetischen Beratung verständlich zu vermitteln.

18 Auskunft der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, April 2019.



9. Finanzieller Bedarf

Genomforschung und Genommedizin erfordern zunächst hohe Investitionen, die sich aber aufgrund der zu erwartenden Einsparungen in der Krankenversorgung auch finanziell lohnen.

Investitionen in neuere WGS-Technologien würden Nutzer mit geringem Sequenzierungsbedarf überfordern. Die Kosten für die Durchführung der WGS hängen in entscheidendem Maße von der verwendeten Sequenzierungsplattform und vom Durchsatz ab. Angesichts der noch immer stetig fallenden Kosten für die Sequenzierung ist die technische Halbwertszeit solcher Systeme überdies auf wenige Jahre beschränkt. Zudem werden die für die Sequenzierung benötigten Verbrauchsmittel für wenige nationale Kompetenzzentren aufgrund der größeren Mengen günstiger zu beschaffen sein als für kleinere Forschungseinrichtungen und kommerzielle Diagnostikfirmen. Auch aus diesen Gründen ist es sinnvoll, die technische Durchführung der WGS an wenigen nationalen Sequenzierungszentren zu konzentrieren.

Der Abgleich der DNA-Sequenzen von Patienten mit dem menschlichen Referenzgenom und mit bekannten pathogenen und neutralen Varianten erfordert darüber hinaus Investitionen zur Steigerung der Rechenkapazität an den (wenigen) WGS-Zentren und an allen klinisch-genetischen Zentren, wo potentiell pathogene Varianten mit dem klinischen Bild von Patienten abgeglichen werden. Die erforderliche Aufbewahrung genetischer Informationen über lange Zeiträume setzt überdies an WGS-Zentren und klinisch-genetischen Zentren hinreichende Möglichkeiten zur Langzeit-Datenspeicherung und entsprechende Investitionen voraus.

Eine WGS, einschließlich Auswertung, Befundung und genetischer Beratung, kostet gegenwärtig ca. 5.000 US-Dollar. Mit steigender Zahl der an Patienten und Gesunden durchgeführten WGS werden die Kosten für die WGS selbst, die Beurteilung der klinischen Relevanz von Sequenzvarianten und die Diagnosestellung jedoch rasch sinken.

Aus Modellrechnungen zur Kosteneffizienz der WES und WGS bei stationären und ambulanten Patienten mit Verdacht auf monogene Krankheiten geht hervor, dass die kontrollierte diagnostische Einführung dieser Methoden im Rahmen einer nationalen Initiative massive Einsparungen zur Folge haben dürfte.

Die durch WGS-basierte Diagnostik zu erwartenden Einsparungen für das deutsche Gesundheitssystem würden danach anfangs zwischen ein und zwei Milliarden Euro pro Jahr betragen, jedoch durch die beschleunigte molekulare Aufklärung seltener Krankheiten rasch weiter steigen. Demgegenüber würde eine WGS-gestützte Diagnostik bei den in Deutschland jährlich zu erwartenden ca. 30.000 Neugeborenen mit monogenen Krankheiten zu heutigen Marktpreisen nur mit 150 Millionen Euro zu Buche schlagen¹⁹, und groben Schätzungen zufolge sollten weniger als 50 Millionen Euro als Starthilfe ausreichen, um einen Großteil der erforderlichen 20 bis 25 klinisch-genetischen Zentren für ihre neuen Aufgaben zu ertüchtigen. Eine kontrollierte, auf eine begrenzte Zahl vernetzter universitärer klinisch-genetischer Zentren beschränkte Einführung der WGS ist deshalb nicht nur zur Verbesserung der Krankenversorgung und als Grundlage für die Humangenomforschung unerlässlich, sondern sie ist auch unter finanziellen Gesichtspunkten angebracht.

¹⁹ Entspricht vier Prozent von ca. 780.000 Geburten pro Jahr. Die Gesamtzahl aller Patienten *mit klinischem Verdacht* auf seltene genetisch bedingte Krankheiten ist zwar deutlich größer, aber wir gehen davon aus, dass dieser theoretische Mehrbedarf durch die in Deutschland niedrige Nachfrage nach genetischen Untersuchungen kompensiert wird.

Autorinnen und Autoren

Die vorliegenden Empfehlungen wurden vom „Wissenschaftsnetzwerk“, einer unabhängigen wissenschaftspolitischen Expertengruppe erstellt, die von der Konrad-Adenauer-Stiftung einberufen wurde.

An den Empfehlungen haben mitgewirkt und ihre Zustimmung gegeben:

Dr. Norbert Arnold

Leiter des Teams Bildungs- und Wissenschaftspolitik, Politik und Beratung, Konrad-Adenauer-Stiftung e. V.

Prof. Dr. Klaus Dicke

Präsident der Universität Jena (2004–2014)

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Peter Frankenberg

Minister a. D.
(Sprecher des Wissenschaftsnetzwerks)

Dr. Alexander Hoischen

Associate Professor und Group Leader Genomics Technologies & Immuno-Genomics, Departments of Human Genetics and Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wolfgang Holzgreve

Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des Universitätsklinikums Bonn

Prof. Dr. Michael Krawczak

Direktor des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Dr. Jan Korbel

Group Leader, Genome Biology, EMBL, Heidelberg

Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann

Ärztliche Direktorin, Kinderheilkunde III – Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Universitätsklinikum Tübingen, Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Dr. Josef Lange

Staatssekretär a. D., Hannover

Prof. Dr. Volker M. Haug

Honorarprofessor für Öffentliches Recht, Universität Stuttgart

Prof. Dr. Jan-Hendrik Olbertz

Minister a. D., Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin (2010–2016)

Prof. Dr. Olaf Rieß

Ärztlicher Direktor, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Vorstandssprecher des Zentrums für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Ernst Theodor Rietschel

Präsident der Leibniz-Gemeinschaft (2005–2010)
Vorstandsvorsitzender des Berlin Institute of Health (2013–2015)

Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers

Em. Direktor, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Facharzt für Humangenetik, Universitätsmedizin Mainz (Federführung bei der Erstellung des vorliegenden Policy Papers)

Dr. Gerhard Schillinger

AOK-Bundesverband, Leiter der Stabsstelle Medizin

Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Direktorin des Instituts für Humangenetik
der Medizinischen Hochschule Hannover,
Präsidentin der Deutschen Gesellschaft
für Humangenetik

Prof. Dr. Charlotte Schubert

Lehrstuhl für Alte Geschichte,
Universität Leipzig

Prof. Dr. Björn Schumacher

Direktor des Instituts für Genomstabilität in
Alterung und Erkrankung, Universität zu Köln

Lutz Stratmann

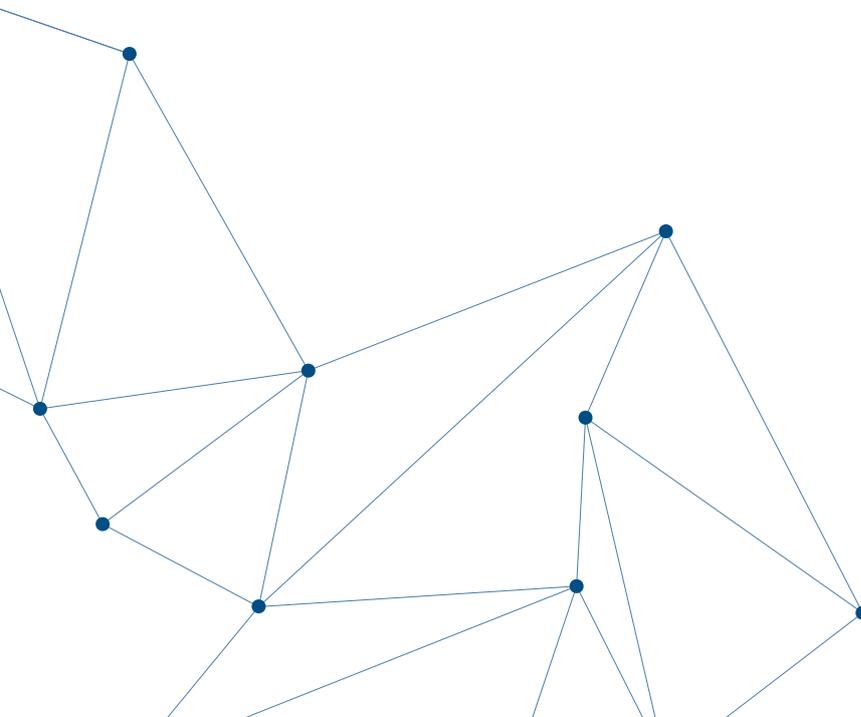
Minister a. D.

Dr. Michael Stückradt

Kanzler der Universität zu Köln

Prof. Dr. Thomas F. Wienker

Institut für Medizinische Biometrie,
Informatik und Epidemiologie,
Universität Bonn (bis 2010),
Max-Planck-Institut für molekulare
Genetik (2010–2015)



Zum Thema „Medizinische Genomsequenzierung“ hat die Konrad-Adenauer-Stiftung ein weiteres Policy Paper veröffentlicht:

Hans-Hilger Ropers:

Medizinische Genomsequenzierung: Warum Deutschland nicht länger abseits stehen darf

Analysen & Argumente Nr. 324, Berlin 2018
<https://www.kas.de/documents/252038/3346186/Analysen+&+Argumente+324+-+Medizinische+Genomsequenzierung.pdf/b24bfa86-b10a-04d5-2870-843e3f219d79?version=1.1>

Impressum

Ansprechpartner:

Dr. Norbert Arnold
T: +49 30 / 269 96-3504
norbert.arnold@kas.de
Post: Konrad-Adenauer-Stiftung,
10907 Berlin

Herausgeberin:

Konrad-Adenauer-Stiftung e. V. 2019, Berlin
Lektorat: Jenny Kahlert
Gestaltung und Satz: yellow too Pasiek Horntrich GbR



Diese Publikation ist lizenziert unter den Bedingungen von „Creative Commons Namensnennung-Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 international“, CC BY-SA 4.0 (abrufbar unter: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>)

978-3-95721-579-6

www.kas.de