

Stand der humangenetischen Versorgung in der Pädiatrie

Antworten auf die zwölf wichtigsten Fragen

Miriam Elbracht, Ingo Kurth, Christian Kubisch, Nataliya Di Donato

Die gendiagnostischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt, sodass es mitunter schwer fällt, bei allen Entwicklungen auf dem Laufenden zu bleiben. Antworten auf die wichtigsten alltagsrelevanten Fragen zur humangenetischen pädiatrischen Versorgung in Deutschland geben vier ausgewiesene Fachleute der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

Genetische Fragestellungen sind aus dem klinischen Alltag der Pädiatrie längst nicht mehr wegzudenken. Mit neuen Methoden wie dem Next-Generation-Sequencing (NGS) und dem Third-Generation-Sequencing (TGS) lassen sich zunehmend molekulare Diagnosen stellen und hieraus ergeben sich vielfältige Implikationen für das klinische Management der Kinder und Jugendlichen selbst, aber auch häufig für die gesamte Familie. Dabei rückt auch die Prävention von Krankheitsrisiken in den Fokus.

Welche Methode hat den höchsten diagnostischen Ertrag?

Das hängt von der jeweiligen Fragestellung ab und lässt sich nicht pauschal beantworten. Häufig liegt aber im Bereich der Pädiatrie eine klinisch nicht eindeutig zuzuordnende Symptomatik vor, bei der eine genetische Grundursache zu diskutieren ist. In diesen Fällen ist eine breit angelegte Diagnostik, die auch bei nach wie vor ungeklärten Fällen eine schnelle und retrospektive Reevaluation der Daten zulässt, die Methode der Wahl. Dies trifft für die Exom-

sequenzierung und insbesondere auch für die darüber hinausgehende Genomsequenzierung zu.

Welche Methode gehört in Deutschland zur Routinediagnostik?

Bei der Exomsequenzierung werden alle circa 20.000 Gene und somit ungefähr 2 % des Genoms parallel untersucht. Beim Genom ist es die gesamte Erbinformation, also auch alle Abschnitte zwischen den in Protein übersetzten Bereichen. Die Exomanalyse gehört mittlerweile in vielen Einrichtungen zur Routinediagnostik. In ähnlicher Weise soll das in diesem Jahr beginnende Modellvorhaben Genomsequenzierung (§64e SGB V) die Sequenzierung des gesamten Genoms in die Versorgung der seltenen und der onkologischen Erkrankungen bringen. Die Genetik hat sich aufgrund von technischem Fortschritt sehr schnell entwickelt, aber auch wegen der stark gewachsenen klinischen Relevanz genetischer Testungen.

Ist die Paneldiagnostik veraltet?

Ja, aus unserer Sicht ist diese in den meisten Fällen veraltet, da sie viele Nachteile hat und nicht zu einer Kostenersparnis führt. Eine Panelerweiterung beziehungsweise Umstellung aufgrund der Identifizierung neuer krankheitsrelevanter Gene lässt sich nicht ohne größeren Aufwand umsetzen und naturgemäß können die neuen Erkenntnisse nicht auf Basis der erhobenen Daten retrospektiv analysiert werden. Die Paneldiagnostik verliert deshalb zunehmend und zurecht an Bedeutung. Der Argumentation, dass man hier auf die Fragestellung fokussiert und damit am ehesten keine



© Shutterstock / Gorodenkoff

Mittels Next-Generation-Sequencing und Third-Generation-Sequencing lassen sich zunehmend molekulare Diagnosen stellen.

Zufalls- oder Zusatzbefunde produziert, kann man kaum folgen, da sich dieses Problem bei umfassenderen Analysen beispielsweise auch bioinformatisch angehen lässt. Ein Beispiel für einen Zufallsbefund wäre das Aufdecken einer pathogenen Variante für eine Kardiomyopathie oder auch einer Tumordisposition im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer globalen Entwicklungsstörung. Wichtig ist, dass im Vorfeld der genetischen Testung über die mögliche Erhebung solcher Befunde aufgeklärt und das Recht auf Wissen oder Nichtwissen thematisiert wird. Erfahrungsgemäß lässt sich aber nicht über alle Eventualitäten aufklären und oft bedarf es, abhängig vom erhobenen Befund, einer Einzelfallentscheidung. Gibt es einen Benefit, wenn regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen? Kann eine Krebsprävention erfolgen, die möglicherweise auch auf Familienangehörige zu erweitern ist? Der Umgang mit Zusatz- und Zufallsbefunden wird momentan intensiv diskutiert. Unter dem Begriff „actionable genes“ sind solche Gene zusammengefasst, für die auf dem aktuellen Kenntnisstand gezielte therapeutische oder präventive Maßnahmen zur Verfügung stehen. Zu dieser Thematik sei auch auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik vom 24. Oktober 2023 verwiesen. (gfhev.de/de/veroeffentlichungen/2023_Zusatz-und_Zufallsbefunde.pdf)

Wie hoch sind die Kosten? Welche Methoden werden preisgünstiger?

Die Kosten für eine NGS-Infrastruktur mit Geräten, Rechen- und Speicherleistung sowie geschultem Personal, genetischer Ambulanz und akkreditierter Diagnostik sind hoch. Gleichzeitig halten Long-Read Sequencing Methoden, auch unter dem Begriff Third-Generation-Sequencing (TGS) bekannt, zunehmend Einzug in die Diagnostik. Momentan sind diese Verfahren noch etwas teurer. Jedoch können mit TGS klinisch relevante strukturelle Varianten (SV), Repeatexpansionen und veränderte Methylierungsmuster besser erfasst werden. Eine Kostenberechnung

hängt von vielen weiteren Faktoren ab: Wie viele Proben setzt ein Labor um? Wie sind die Workflows? In welcher Tiefe werden die Daten analysiert und bewertet? Genetische Analysen werden aus Angst vor hohen Kosten in vielen Fällen immer noch zu spät veranlasst. Dies verhindert Diagnosestellungen und adaptierte Therapien, provoziert eine weitere diagnostische „Mühle“ und lässt Familien im Unklaren. In Studien ist der medizinische Benefit der genetischen Abklärung eindeutig belegt und global betrachtet ist der ökonomische Schaden durch nicht oder zu spät veranlasste Diagnostik wahrscheinlich weit höher anzunehmen. Genetische Analysen sind im ambulanten Setting extrabudgetär und belasten nicht das Einzelbudget der veranlassenden Person.

Wie lange dauert welche Methode?

Die Turnaround-Times (TAT) unterscheiden sich je nach Methode und Labor. Betrachtet man den NGS-Bereich, so findet man meist TAT zwischen zwei und zwölf Wochen. Je relevanter die humangenetischen Befunde für die klinische Praxis werden, umso schneller muss die Humangenetik werden. Patienten und Patientinnen mit beispielsweise pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen müssen flächendeckend eine schnelle und umfassende genetische Diagnostik erhalten. Gleiches und mit noch höherem Zeitdruck gilt für kritischkranke Kinder. Hier zeigt sich, dass eine Diagnostik als Trio-Exom- oder Trio-Genomanalyse, inklusive der genetischen Untersuchung der Eltern, innerhalb weniger Tage einen großen Gewinn für das gesamte Management darstellt. Problematisch sind hier die momentan unzureichenden Abrechnungsmodelle im stationären Bereich. Das Modellvorhaben Genomsequenzierung soll diese Problematik adressieren. Umgekehrt sind nicht alle genetischen Fälle immer dringlich, sodass hier insbesondere in Einrichtungen von kleiner und mittlerer Größe mit längeren TAT Kosten gespart werden können. Zunehmende Schnelligkeit ist auch dann zu erwarten, wenn die NGS-Auswertung perspektivisch weiter automatisiert werden kann.

Sind die Einzelgen-Sequenzierung und die konventionelle Karyotypisierung für die Primärdiagnostik noch relevant?

Ja und nein. Bei klinisch eindeutigem Verdacht auf eine spinale Muskelatrophie (SMA) kann das häufigste Ereignis einer Deletion im *SMN1*-Gen mit einem einfachen Test nachgewiesen werden. Hier gibt es sogar Vorteile gegenüber NGS-Verfahren, bei denen das nahezu identische *SMN2*-Gen die Analyse „stört“. Bei klinisch eindeutigem Verdacht auf eine cystische Fibrose (CF) und damit nur einem infrage kommenden Gen kann eine Einzelgenanalyse ebenfalls sinnvoll sein. Auch hier kann jedoch in einem Routine-Workflow die größere NGS-Analyse labortechnisch einfacher und am Ende kostengünstiger sein.

Die konventionelle Karyotypisierung (Zytogenetik) ist beispielsweise bei der Trisomie 21 nach wie vor ein guter und zuverlässiger Test, um erstens die Diagnose zu stellen und zweitens zwischen der freien und der selteneren (3–4% der Fälle) Translokationstrisomie mit unterschiedlichen Wiederholungswahrscheinlichkeiten zu unterscheiden. Tatsache ist, dass diese Techniken mit Einzug des Long-Read-Sequencing zunehmend entbehrlich werden und hiermit auch komplexe chromosomale Translokationen präziser charakterisiert werden können.

Bedarf es noch einer Array-Diagnostik?

Array-Techniken, die größere genomische Verluste und Zugewinne (copy number variants, CNV) anzeigen, werden nach und nach durch NGS- und TGS-Verfahren ersetzt. Auf der Basis von Exomdaten sind die Algorithmen inzwischen so weit verbessert, dass eine detaillierte Auswertung klinisch relevanter Aberrationen in hoher Auflösung möglich ist. Noch besser gelingt eine Auswertung der CNV in allen Bereichen des Genoms mit der Genomsequenzierung.

Gibt es Empfehlungen für das weitere Vorgehen, falls bislang keine kausale Variante gefunden wurde?

Vielfach finden sich im Rahmen der genetischen Analysen Varianten unklarer klinischer Signifikanz (VUS). Der Erkenntnisgewinn in der Genetik schreitet schnell voran und Datenbanken sowie

Programme zur Vorhersage des Einflusses einer genetischen Variante auf das Protein werden schnell besser. Es ist somit sinnvoll, in zeitlichen Abständen VUS auf dem aktuellen Wissensstand neu zu bewerten. Eine Neubewertung im Abstand von wenigen Jahren erscheint sinnvoll. Die Formulierung ist bewusst vage, da es momentan keine adäquaten Vergütungsmodelle für die Neubewertung gibt, was ein Problem darstellt. Grundsätzlich ist hiervon zu unterscheiden, dass der Gesamtdatensatz der Exom- oder Genomdaten neu bewertet und gegebenenfalls auch mit neuen Analysepipelines zunächst neu prozessiert wird. Mit diesem Vorgehen lassen sich die Daten zukünftig auf neue krankheitsrelevante Veränderungen hin untersuchen. Allerdings muss diese Leistung auch vergütet werden, da hier ein großer Arbeitsaufwand entsteht. Im Rahmen der Selektivverträge für Exomsequenzierung ist eine einmalige Reevaluation möglich und vergütet, ansonsten gibt es hierfür noch keine Modelle.

Was ist bei der Untersuchung von Minderjährigen oder einer prädiktiven Diagnostik zu beachten?

Voraussetzung dafür, dass asymptomatischen Risikopersonen ein sicherer Ausschluss eines Erkrankungsrisikos im Rahmen einer vorhersagenden Diagnostik hinsichtlich einer genetisch bedingten Erkrankung angeboten werden kann, ist die zweifelsfreie molekulargenetische Diagnosesicherung bei einer betroffenen Indexperson in einer Familie. Bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen ist das häufigste Szenario die Diagnosesicherung bei einem betroffenen Elternteil oder einem betroffenen Geschwisterkind, aus der sich zwangsläufig die Frage eines eigenen Erkrankungsrisikos für das asymptotische Kind ergibt. Im „Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen“ (Gendiagnostikgesetz, GenDG) ist als Grundprinzip verankert, dass der Anspruch des Einzelnen auf informelle Selbstbestimmung besteht und hierzu sowohl das Recht auf Wissen als auch das auf Nichtwissen zählt. Genetische Untersuchungen bei Personen, die die Entscheidung zwischen Wissen und Nichtwissen selbst nicht rechtswirksam treffen können, weil sie beispielsweise

zu jung und/oder nicht einwilligungsfähig sind, müssen aus der Untersuchung heraus einen gesundheitlichen Nutzen erfahren (www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html; §14 Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen). Nach diesem Grundsatz ergibt sich die Rationale, zu überdenken, was sich durch das Ergebnis der prädiktiven Diagnostik in dem jeweiligen Alter des Patienten oder der Patientin unmittelbar für die medizinische Versorgung und Begleitung ändert. Neben möglichen therapeutischen Optionen zählen hierzu auch Überlegungen zu Vorsorgen, die mitunter belastend sein können, sodass eine sichere Risikoeinordnung auch der Vermeidung oder der Unterstreichung der Wichtigkeit von diagnostischen Untersuchungen dienen kann. Ein optimales Vorgehen im Rahmen der Entscheidungsfindung für oder gegen eine prädiktive Diagnostik im Kindesalter ist demnach ein interdisziplinärer Austausch zwischen den durchführenden humangenetisch tätigen Fachärzten und Fachärztinnen mit den klinisch tätigen pädiatrischen Disziplinen. Zusätzlich sollten die Eltern beziehungsweise die Betreuungspersonen der minderjährigen und/oder nicht einwilligungsfähigen Person miteinbezogen werden. Eine prädiktive Diagnostik darf, unabhängig vom Alter der Patienten und Patientinnen, nur durch Fachärzte und Fachärztinnen für Humangenetik oder anderen Ärzten und Ärztinnen, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben, vorgenommen werden (GenDG §7, 1).

Was ist bei der Einleitung der Diagnostik und der Übermittlung des Befundes zu beachten?

Jede Ärztin und jeder Arzt mit Approbation darf bei einer klinischen Symptomatik nach entsprechender Aufklärung eine genetische Testung veranlassen. Für die Durchführung einer prädiktiven Diagnostik sind jedoch nur Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik beziehungsweise approbierte Ärztinnen und Ärzte mit der

Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung berechtigt.

Für die Mitteilung des Ergebnisses der genetischen Untersuchung ist nach § 11 des Gendiagnostikgesetzes die verantwortliche ärztliche Person zuständig, die die Untersuchung beauftragt hat. Erfolgt die Befundmitteilung durch den Pädiater oder die Pädiaterin nicht im Rahmen einer humangenetischen Beratung, muss eine humangenetische Beratung angeboten werden.

Hingegen regelt das Gendiagnostikgesetz nicht explizit den Modus der Befundmitteilung und damit nicht, ob es sich um ein ärztliches Gespräch in Person handeln muss oder andere Informationswege genutzt werden können. Es obliegt dem Arzt oder der Ärztin, einen angemessenen Rahmen für die Befundmitteilung zu schaffen. In der Praxis werden unterschiedliche Vorgehensweisen abhängig von der klinischen Fragestellung, dem Ergebnis und der jeweiligen Gesamtsituation angewandt. Bei Erstdiagnose einer lebensbegleitenden genetischen Diagnose wird das persönliche Gespräch von den meisten Eltern und Betreuungspersonen wahrscheinlich als bevorzugte Vorgehensweise gewünscht. Mit der Einführung und breiten Nutzung von Online-Tools in der Bevölkerung etablieren sich auch Videosprechstunden, die zum Teil den Vorteil haben, dass aufzuklärende Personen keine, mitunter weiten Wege, zu einer genetischen Ambulanz oder Klinik auf sich nehmen müssen. Außerdem befinden sie sich nach Beendigung des Gesprächs unmittelbar in ihrem eigenen geschützten Rahmen. Bei Mitteilung von unauffälligen Ergebnissen im Sinne einer Ausschlussdiagnostik können telefonische oder rein schriftliche Befundmitteilungen einen angemessenen Rahmen darstellen. Es ist zu berücksichtigen, dass die steigende Zahl an Befundmitteilungen bei relativem Fachärztemangel für Humangenetik einhergehend mit der bestehenden Zulassungsbeschränkung im Bereich der Humangenetik mit einem Kassenarztsitz auf 600.000 Einwohnerinnen und Einwohner in ein zunehmendes Missverhältnis gerät. Die verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelnden pädiatrischen und

humangenetischen Fachärztinnen und Fachärzten insbesondere in Zentrumsstrukturen ermöglicht vermehrt gemeinsame Befundbesprechungen, die oftmals für die weitere Begleitung der Familien besonders wertvoll erscheinen. Die Familien sollten unabhängig von der Art der Befundmitteilung die Möglichkeit erhalten, sich bei Rückfragen im Verlauf wieder an die zuständigen ärztlichen Personen wenden zu können.

Rechtliches: Wer darf was machen?

Eltern beziehungsweise Sorgeberechtigte müssen durch den Arzt oder der Ärztin nach Vorgaben des GenDG über den Zweck der Untersuchung sowie Bedeutung und lebenslange Relevanz der Ergebnisse für ihr Kind aufgeklärt werden. Die Aufklärung sowie Einwilligung in die genetische Untersuchung sind schriftlich zu dokumentieren. Diese ist sowohl von einer sorgeberechtigten Person als auch von der aufklärenden ärztlichen Person zu unterschreiben. Ein wichtiger

Punkt bei Einsendung externer Proben ist die Regelung der Befundmitteilung. Das GenDG fordert, dass die Befundmitteilung nur an die verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt erfolgt. Eine nachrichtliche Weiterleitung des Befundes ist nur mit einer schriftlichen Zustimmung der Eltern beziehungsweise Sorgeberechtigten möglich. In der Praxis ist zu empfehlen, dass bei interdisziplinär betreuten Kindern die involvierten ärztlichen Personen auf dem Einwilligungsfeld genant werden. Somit wird die notwendige schriftliche Zustimmung dokumentiert und dies erleichtert die Übermittlung der Ergebnisse.

In den meisten Fällen wird bei Einsendung der Probe in das genetische Labor eine Kopie der unterschriebenen Einwilligung mitgeschickt. Für die Bearbeitung der Probe genügt auch die schriftliche Bestätigung der verantwortlichen ärztlichen Person, dass die Eltern beziehungsweise Sorgeberechtigten in die genetische Untersuchung eingewilligt haben. Es liegt aber in der Verantwortung der/des ein-sendenden Ärztin/Arztes, die von der jeweiligen Familie unterschriebene Einwilligung im Original aufzubewahren. Bei einer Diagnostik, bei der prinzipiell Zufallsbefunde anfallen können, weist die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik darauf hin, dass dem beauftragten Labor die unterzeichnete Einwilligungserklärung vorliegt.

Aufbewahrung von Proben und Dokumenten: Was sind die Vorgaben?

Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung müssen zehn Jahre lang aufbewahrt werden und sind dann umgehend zu vernichten. Diese Regelung nach §12 GenDG betrifft sowohl das genetische Labor, das die Untersuchung durchführt, als auch die verantwortliche ärztliche Person, die die Diagnostik veranlasst beziehungsweise den Befund erhalten hat. Es darf auch eine längere Aufbewahrung der Ergebnisse über die zehnjährige Aufbewahrungsfrist hinaus erfolgen, wenn dies schriftlich, beispielsweise im Rahmen der Einwilligung, festgehalten wurde. Gerade bei der Relevanz vieler Befunde für nachfolgende Generationen ist dies oft sinnvoll.

Die Proben müssen nach GenDG unverzüglich vernichtet werden, sobald die Probe für den Zweck, für den sie gewonnen wurde, nicht mehr benötigt wird. Da die invasive Gewinnung des für die genetische Untersuchung geeigneten Materials (meistens Blutproben) bei Kindern problematisch sein kann, wird in der Praxis eine längere Aufbewahrung der Proben umgesetzt. Dies setzt aber eine schriftliche Einwilligung der Eltern oder Sorgeberechtigten voraus und wird in der Regel als Teil der Einwilligung in die genetische Untersuchung dokumentiert. Bei der langfristigen Aufbewahrung sowohl von bereits isolierten DNA-Proben als auch von Blutproben ist auf eine adäquate Lagerung zu achten. Die Aufbewahrung der kindlichen EDTA-Blutprobe im Kühlschrank bei 4 °C oder Raumtemperatur ist kurzfristig möglich, aber für eine Langzeitlagerung (Wochen und Monate) ungeeignet. Da viele pädiatrische Ambulanzen und Stationen nicht über die entsprechenden Bedingungen für eine Langzeitaufbewahrung verfügen, ist eine zeitnahe Einsendung an das genetische Labor anzustreben.

Prof. Dr. med. Miriam Elbracht
Institut für Humangenetik und Genommedizin
Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Ingo Kurth
Institut für Humangenetik und Genommedizin
Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik
UKE Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass bei der Erstellung dieses Beitrages keine Interessenkonflikte bestanden.



Fazit für die Praxis

- Die Anpassung des klinischen Managements und der Therapie und die teils auch die erweiterte Familie betreffende Vorsorge, setzt die Sicherung der Diagnose mittels molekulargenetischer Tests voraus.
- Viele Behandlungsoptionen sind nicht nur gen-, sondern zunehmend auch mutationsspezifisch. Eine frühzeitige und präzise Diagnose, vor allem bei pädiatrischen Erkrankungen, ist eine weitere Voraussetzung, innerhalb des therapeutischen Fensters handeln zu können.
- Die molekulargenetische Diagnose einer Erkrankung, für die es bisher keine therapeutischen Optionen gibt, ermöglicht trotzdem die Teilnahme an den laufenden Registerstudien beziehungsweise eine Anbindung an die spezifischen Patientenorganisationen. Dies schafft eine Grundlage für den schnelleren Zugang zu zukünftigen Therapien.
- Die frühzeitige genetische Diagnostik kindlicher Erkrankungen ist ein wesentlicher Bestandteil der Krankenversorgung. Diese soll unter Berücksichtigung des GenDGs im klinischen Alltag bereits frühzeitig angeboten werden.