



Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik

MB, LK, SK, HP, ES, FÜ



Ein kurzer Erfahrungsbericht

"By the time my first child was two months old, I knew something was wrong. We turned to genetic testing because I wanted answers. (...)

We did a more advanced test that reads deep into her genome. When the results came in late July, a genetics counselor called me to say there were deletions on Amanda's first chromosome (...)

But the seven genes she is missing appear to be unrelated to her developmental or cognitive impairments. The counselor didn't use the term "incidental finding," but I knew that's what it was. Incidental findings are something they find that you weren't looking for. Learning about the incidental finding scared me. "We would like to meet with you because one of the seven gene deletions has been linked to very rare, fast-growing tumors," the counselor told us. (...)

I go back and forth about whether I'm glad they told me about this. (...) If they hadn't told me and there was something that could have been prevented, I would have been angry. But sometimes, what you don't know is easier. I feel completely overwhelmed with information. Now it just feels like a waiting game."

- Laurie Hunter (2014)



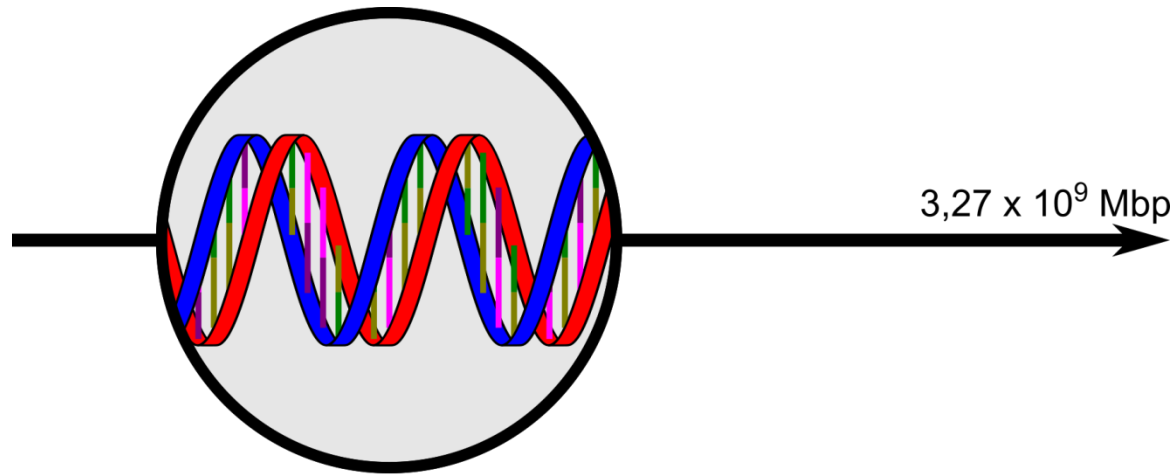
Inhalt

- **Grundlagen**
- **Hypothesen und Methode**
- **Ergebnisse und Diskussion**
 - Hypothese 1
 - Hypothese 2
 - Hypothese 3
 - Hypothese 4
 - Hypothese 5
- **Quellen**



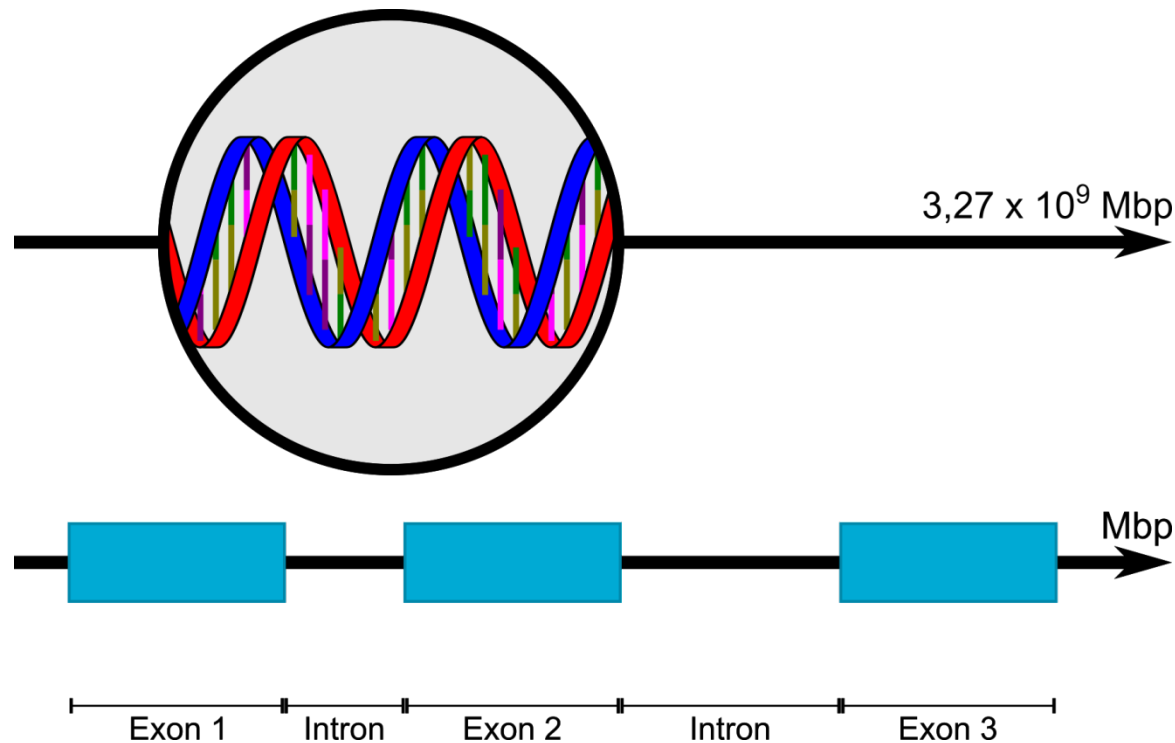
Grundlagen

Informationsspeicher aus 3,27 Milliarden Basen



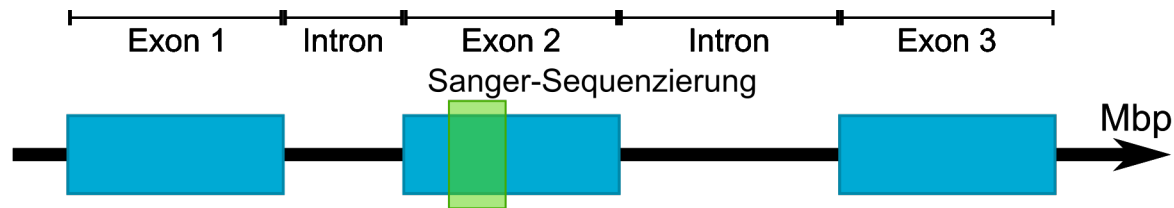
Quelle: Eigene Darstellung (2017)

Codierende und nichtcodierende Sequenzen wechseln sich ab



Quelle: Eigene Darstellung (2017)

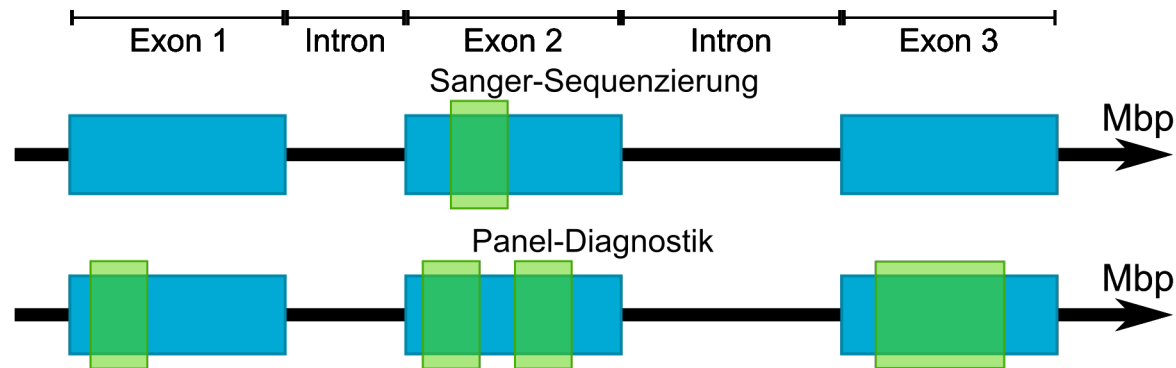
Sanger-Sequenzierung als Ursprung der Gendiagnostik



Quelle: Eigene Darstellung (2017)

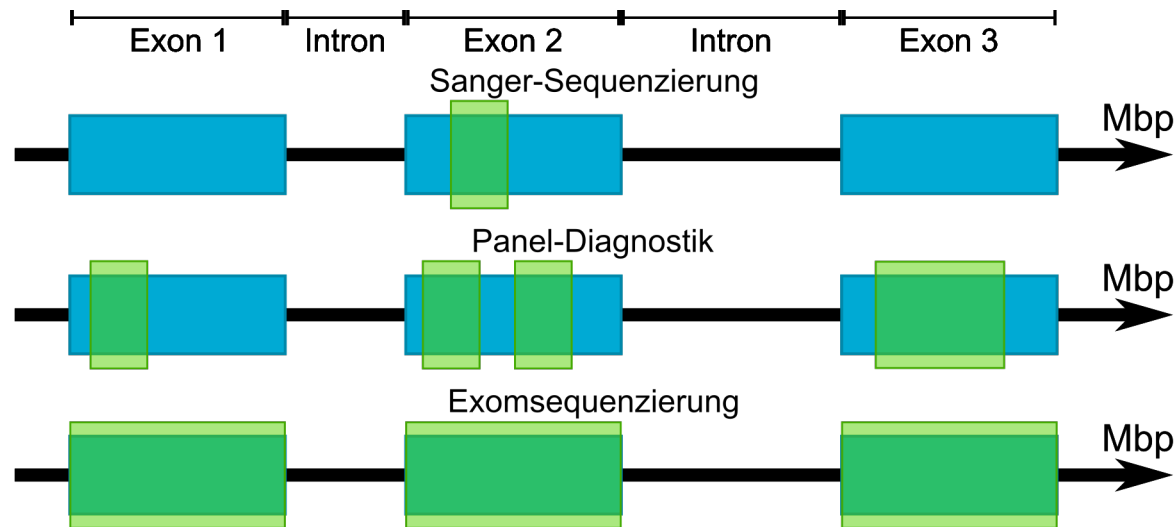


Panel-Diagnostik untersucht gezielt Genabschnitte



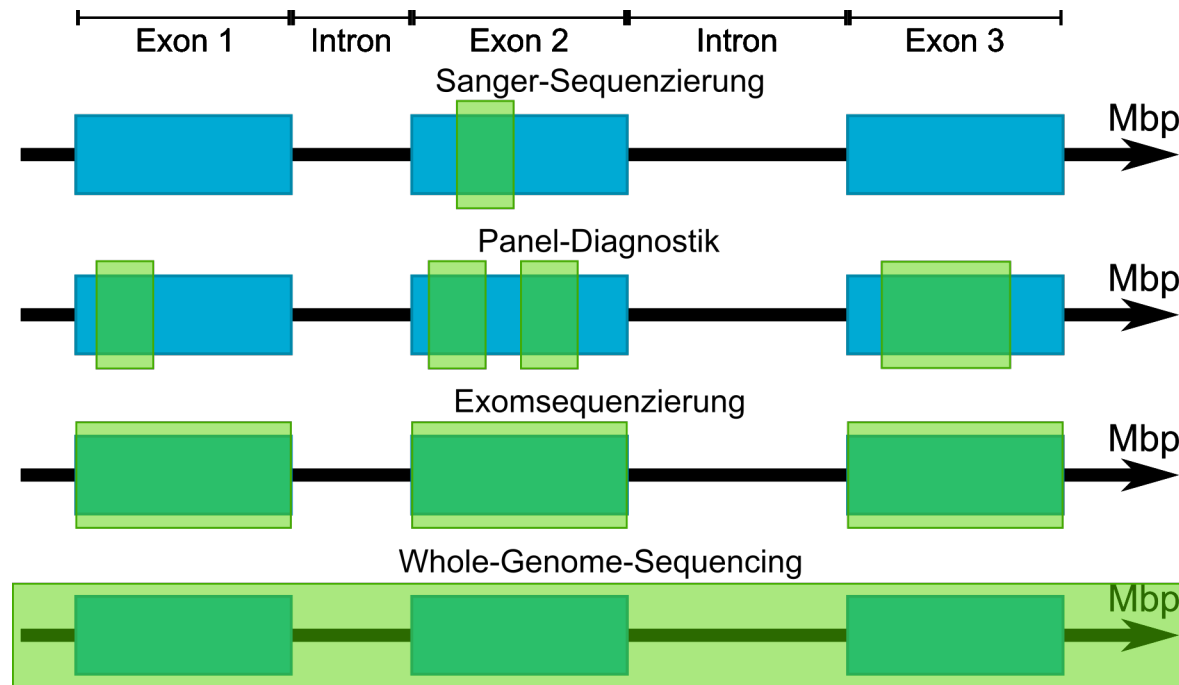
Quelle: Eigene Darstellung (2017)

Exomsequenzierung betrachtet die gesamte codierende DNA



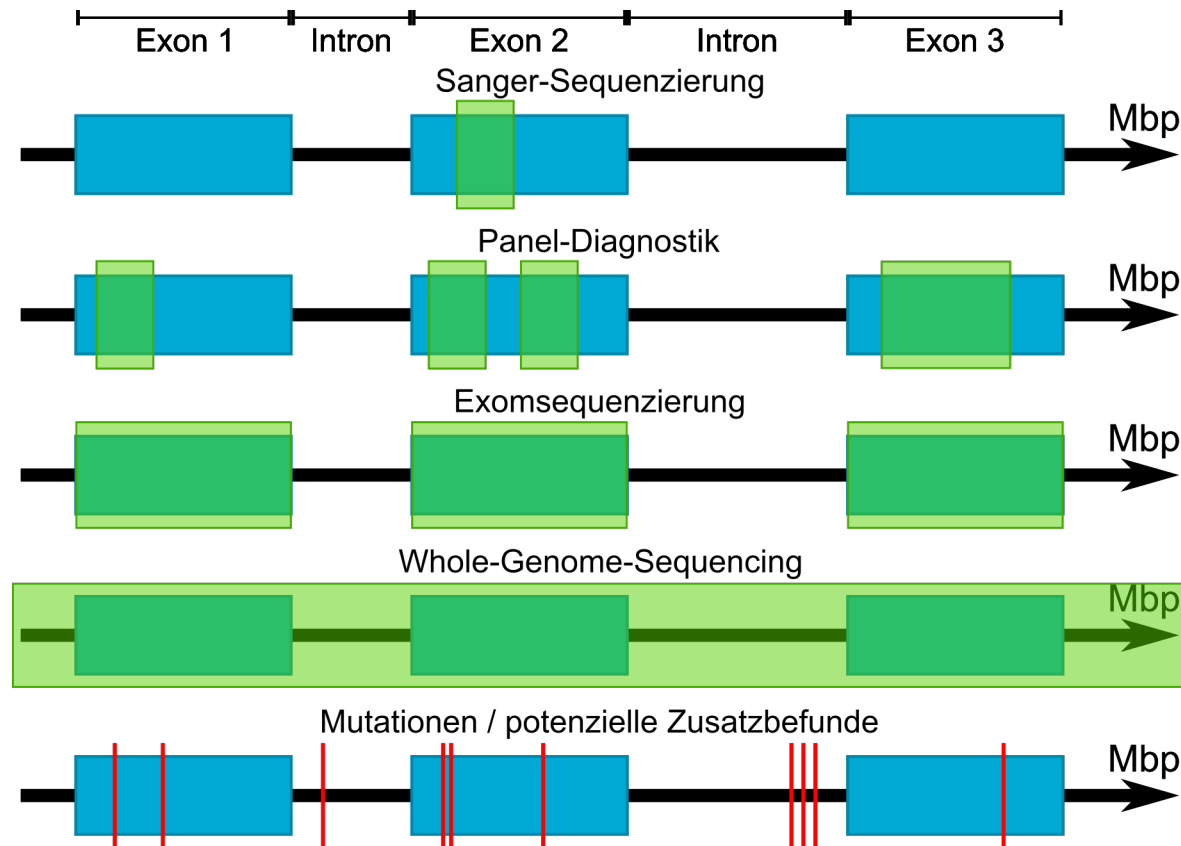
Quelle: Eigene Darstellung (2017)

WGS decodiert das gesamte Genom



Quelle: Eigene Darstellung (2017)

Zusatzbefundmenge ist abhängig von diagnostischer Methode



Quelle: Eigene Darstellung (2017)



Was sind Zusatzbefunde?

Befunde, die nicht mit der **ursprünglichen Fragestellung** in Verbindung stehen und dennoch **Bedeutung** für die Gesundheit der **untersuchten Person** und/oder ihre **Verwandten** haben



Quelle: Eigene Darstellung (2017),
erstellt mit wordle.net



Es existiert eine Vielzahl von Gesetzen, Leit- und Richtlinien

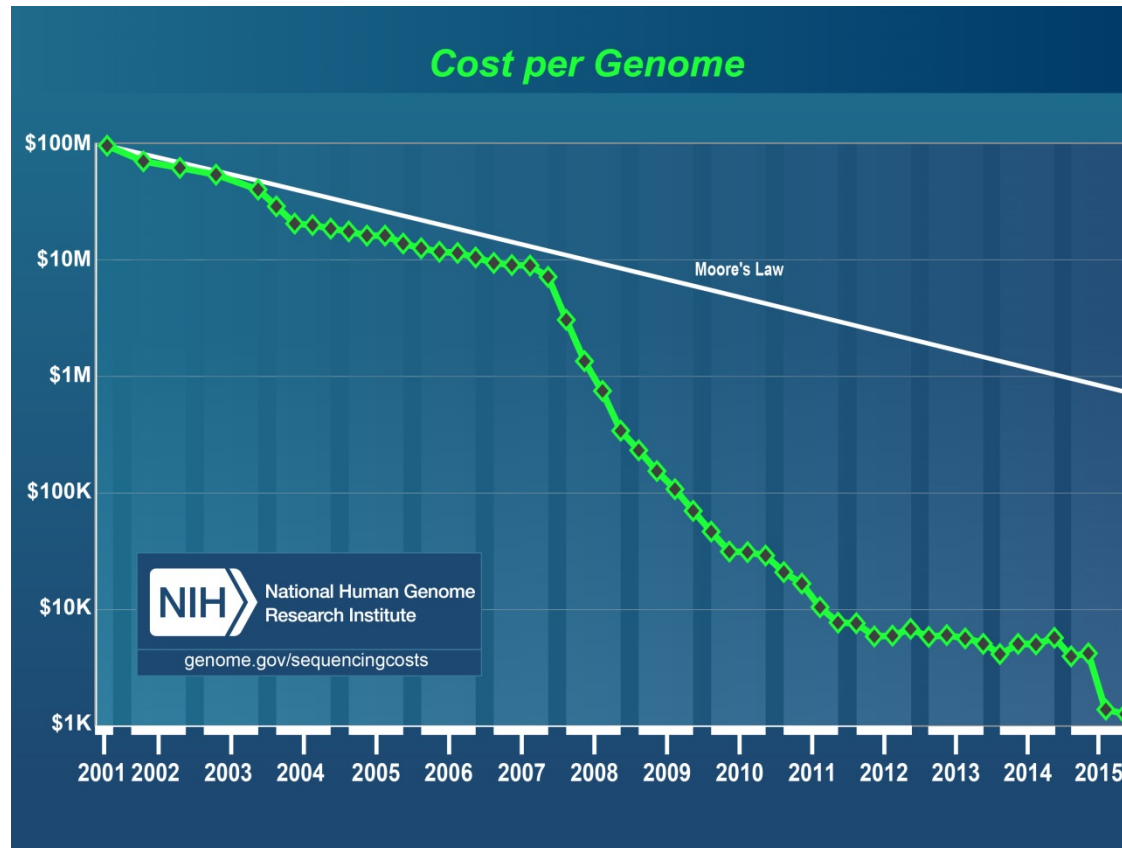
Das Gendiagnostikgesetz

- § 8 Einwilligung
- § 9 Aufklärung
- § 10 Genetische Beratung
- § 11 Mitteilung der Ergebnisse

- Autonomie des Patienten

- Recht auf Nichtwissen

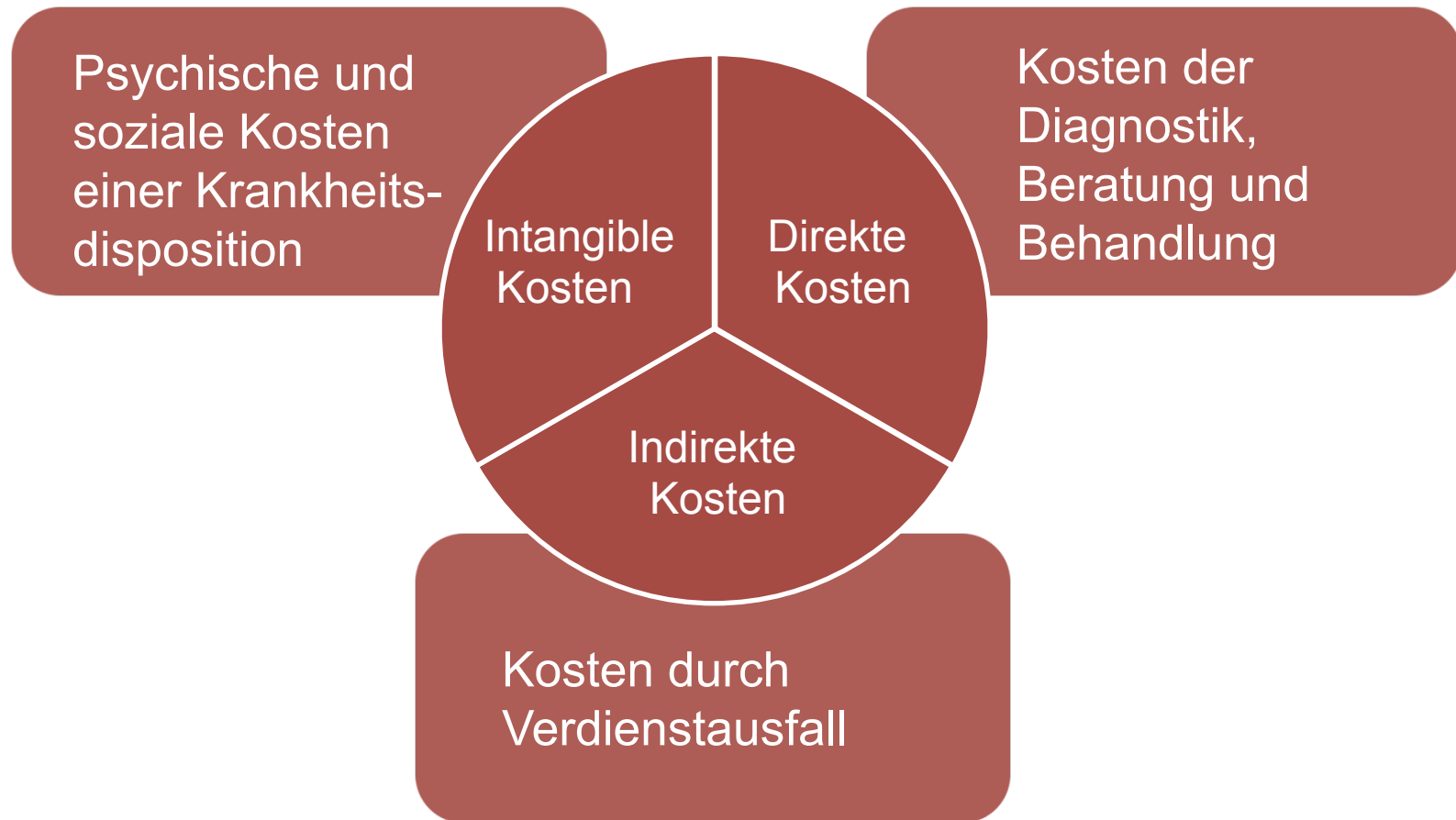
Sequenzierungskosten fallen im Zeitablauf stark



Quelle: Wetterstrand, Kris (2016) <https://www.genome.gov/sequencingcosts/>



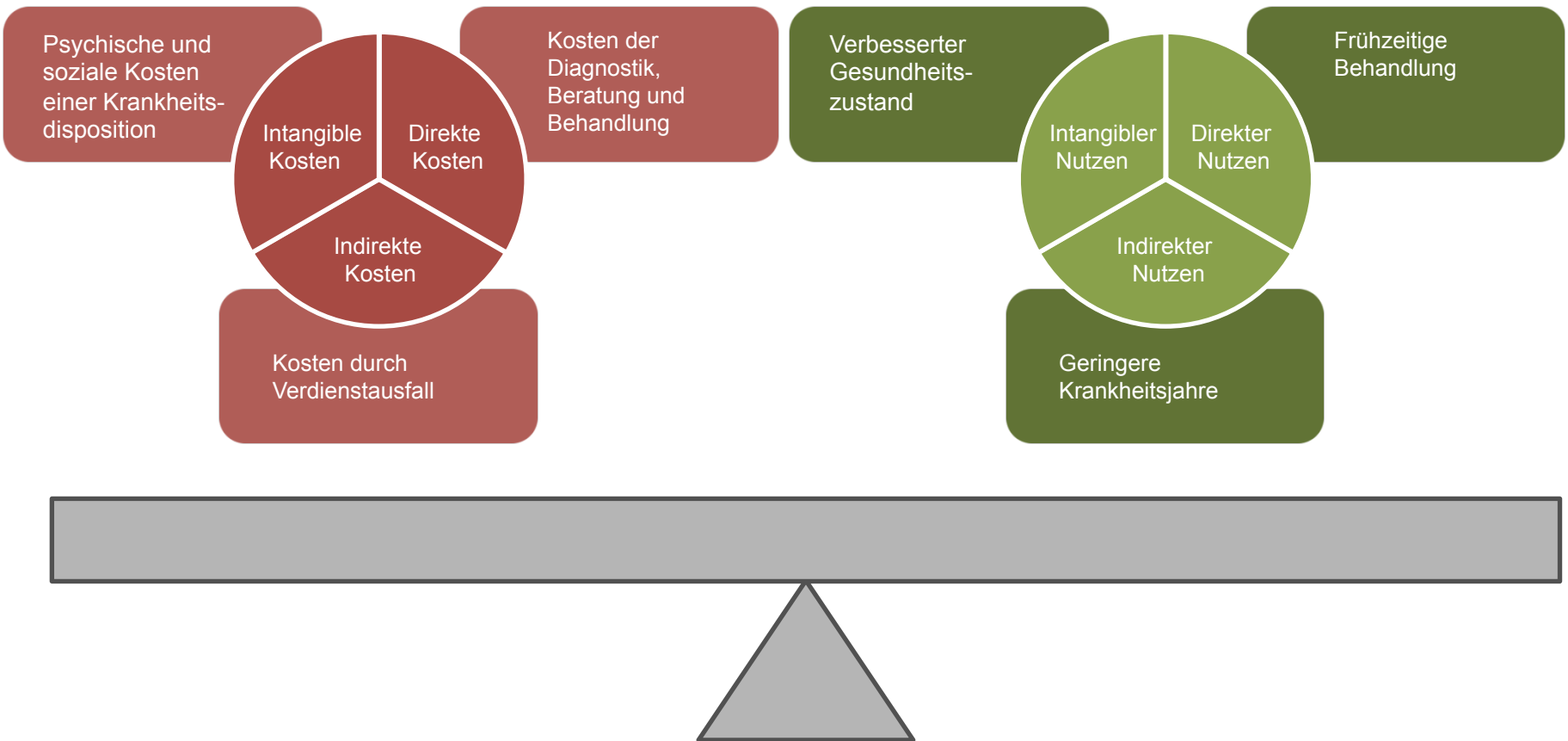
Es muss eine Vielzahl von Kosteneffekten berücksichtigt werden, zum Beispiel...



... ebenso wie unterschiedlichste Nutzeneffekte!



Welche Faktoren überwiegen?





Hypothesen und Methode



Hypothesen

H1: Umfassende gendiagnostische Verfahren werden günstiger

H2: NGS-Methoden werden in der Gendiagnostik vermehrt genutzt

H3: NGS-Methoden führen zu einer höheren Anzahl an Zusatzbefunden als die klassische Sanger-Sequenzierung

H4: Das Recht auf Nichtwissen wird von einer Minderheit der Patienten genutzt

H5: Eine erhöhte Anzahl von Zusatzbefunden führt zu steigenden Kosten



Untersuchung mittels eines Onlinefragebogens

- Online-Befragung (SoSci Survey)
- Zeitraum 10. Mai - 2. Juni 2017
- Querschnittstudie

- 375 Kontakte
- 53 vollständige Interviews
- Responserate 14,2 %



Der Fragebogen

- Begrüßungsseite
- Modul 1 - Eisbrecherfrage
- Modul 2 - Methoden / Finanzierung / Kostenentwicklung NGS
- Modul 3a bis 3e – Methode allgemein / Anwendungshäufigkeit / Zusatzbefunde
- Modul 4 - Informationen zur Einrichtung und Person
- Modul 5 – Wiederholung der Eisbrecherfrage
- Danksagung



Ergebnisse und Diskussion

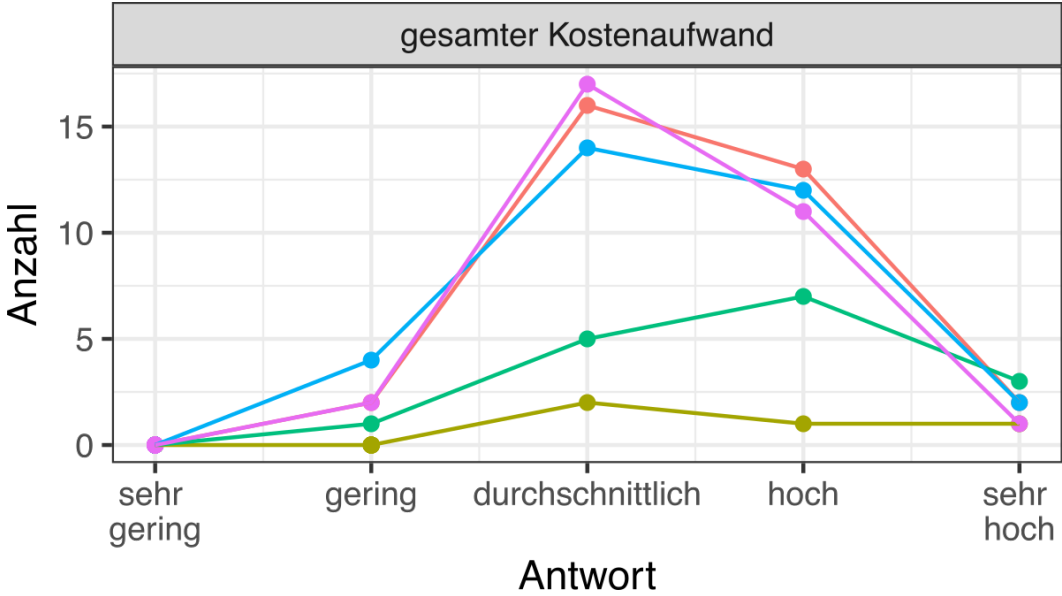


- Allgemeine Informationen:

- Die befragten Humangenetiker nutzen vorwiegend 3 oder 4 der genannten Methoden → je nach Anwenderzahl variiert die Höhe der Kurvenverläufe
 - Achtung bei der Interpretation
 - z.B. WGS 4 Teilnehmer: Kurve verläuft flacher als die anderen



H₁: Umfassende gendiagnostische Verfahren werden günstiger



- Methode
- Klassische DNA-Sequenzierung (n = 39)
 - Whole Genome Sequencing (n = 4)
 - Exomsequenzierung (n = 18)
 - Panel-Diagnostik (n = 38)
 - DNA-Array (n = 37)

Kosten der gendiagnostischen Methoden

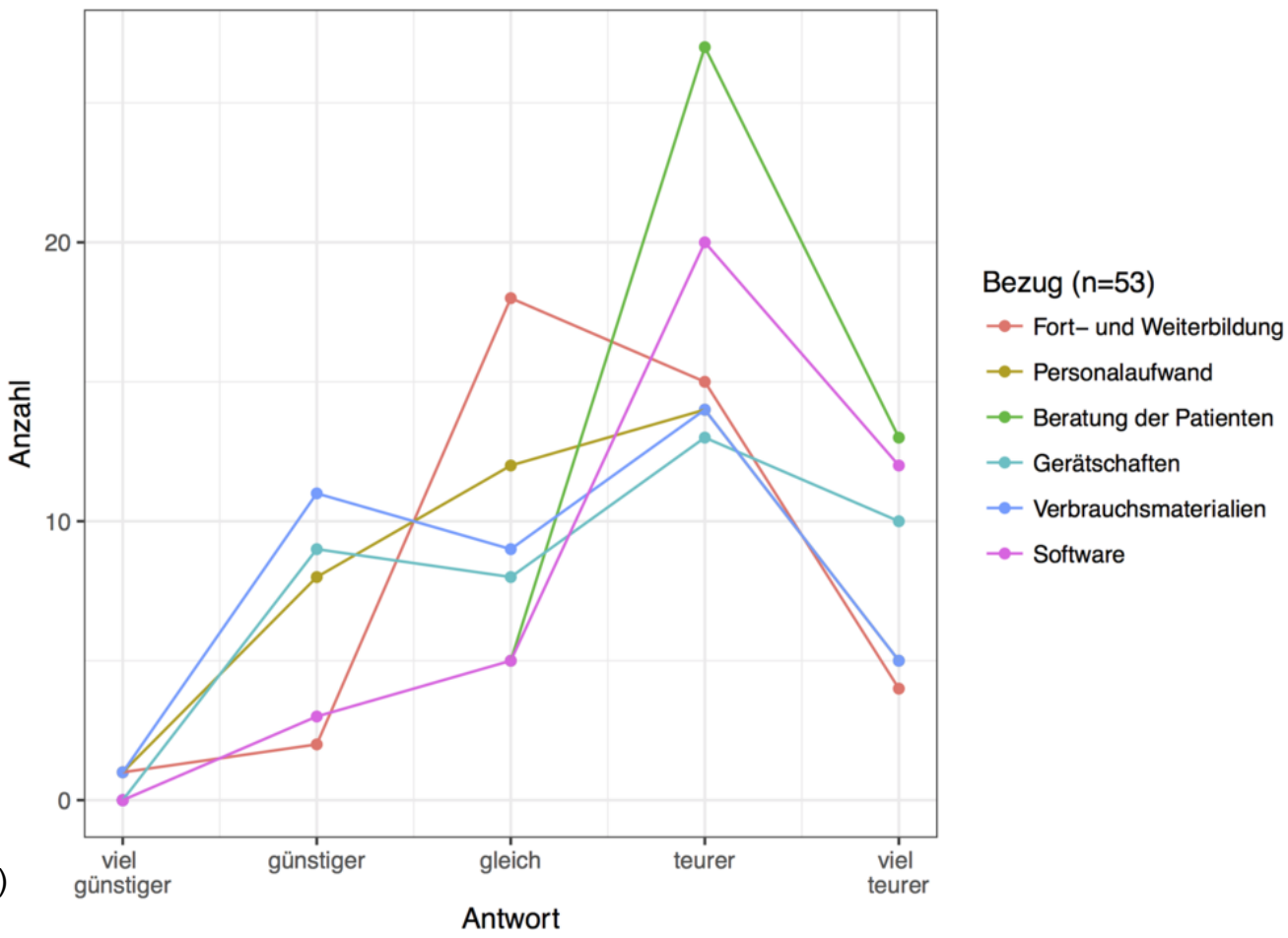
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- Allgemein: Kostenaufwand wird als durchschnittlich bis hoch eingeschätzt (gegenwärtige Betrachtung)
- Sowohl bei dem älteren als auch bei den neueren Verfahren



H₁: Umfassende gendiagnostische Verfahren werden günstiger X



Einschätzung der Kostenentwicklung unter der Annahme, dass NGS zukünftig an Bedeutung gewinnt
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- Zukünftige Kostenentwicklung, wenn NGS an Bedeutung gewinnen
- Allgemein: Teilnehmer gehen von steigenden Kosten aus (v.a. bei der Beratung der Patienten und der Software)
- Kosten der Fort- und Weiterbildung werden tendenziell konstant bleiben

→ H1 wird abgelehnt

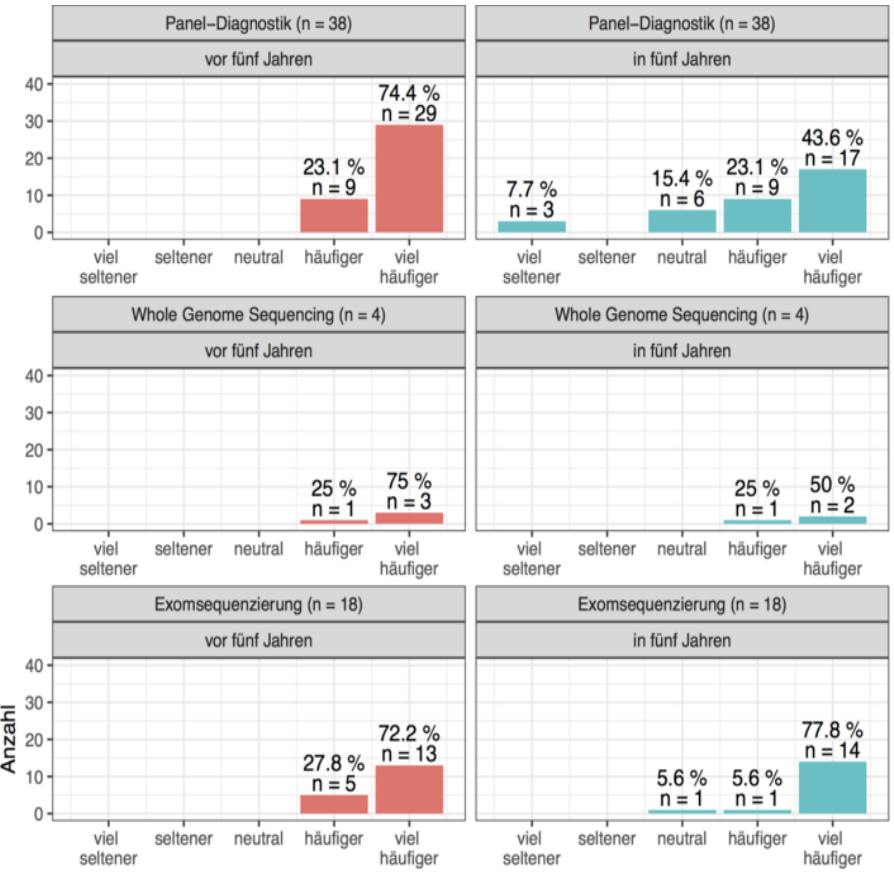
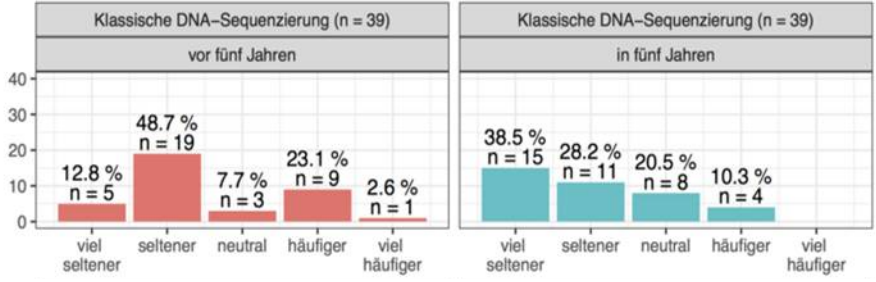


- Diskussion

- Möglicherweise wird die reine Genomsequenzierung zwar günstiger
- Aber Folgekosten (z.B. Datenspeicherung, Software) steigen und heben diesen Effekt u.U. vollständig auf
- Vgl. zwischen Internationalen Studien nur nach Preisbereinigung möglich, es bleiben aber unterschiedliche rechtliche Rahmenbedingungen



H₂ : NGS-Methoden werden in der Gendiagnostik vermehrt genutzt



Einschätzung der Anwendungshäufigkeit gendiagnostischer Methoden im Vergleich zum Zeitpunkt vor fünf Jahren und in fünf Jahren
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- NGS Verfahren werden heute bereits häufiger angewendet als noch vor 5 Jahren und werden auch in den kommenden 5 Jahren an Bedeutung gewinnen
- Die klassische Sanger-Sequenzierung wird zunehmend seltener angewendet

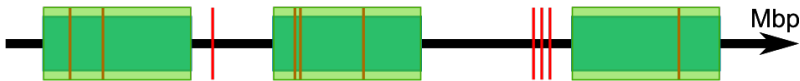
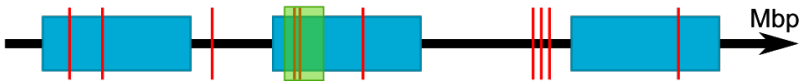
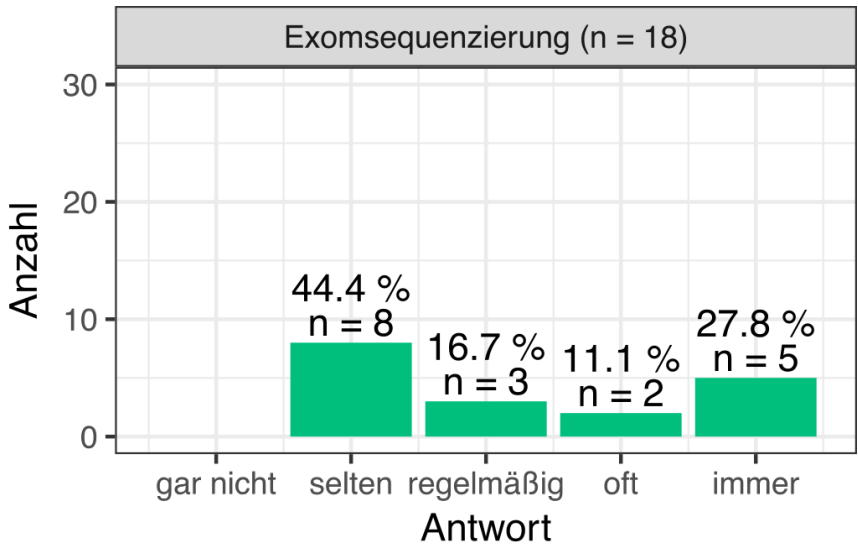
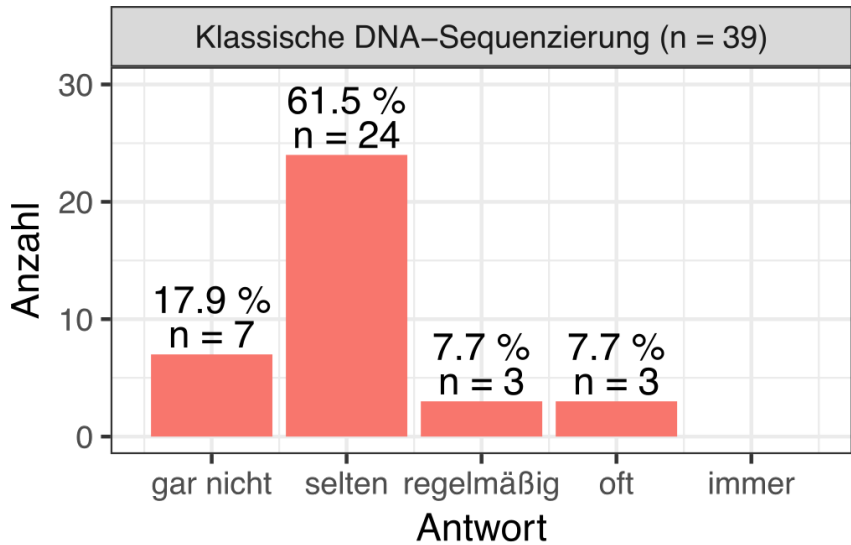
→ H2 wird angenommen



- Diskussion:
 - EBM Katalog für HG 2016 geändert → Weg geebnet für neue Methoden (Gendiagnostik nicht mehr ans Verfahren gebunden)
 - Möglicherweise sind neue Methoden schneller und effizienter in der Diagnosefindung
 - Spektrum der auffindbaren Erkrankungen wird erhöht z.B. bei multifaktoriellen Erkrankungen



H₃: NGS-Methoden führen zu einer höheren Anzahl an Zusatzbefunden als die klassische Sanger-Sequenzierung



Häufigkeit von Zusatzbefunden
in Abhängigkeit von der Methode

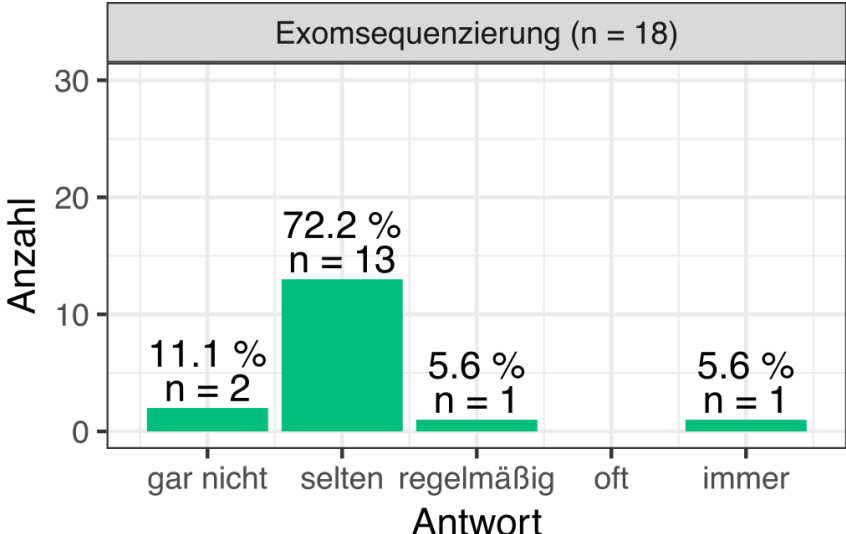
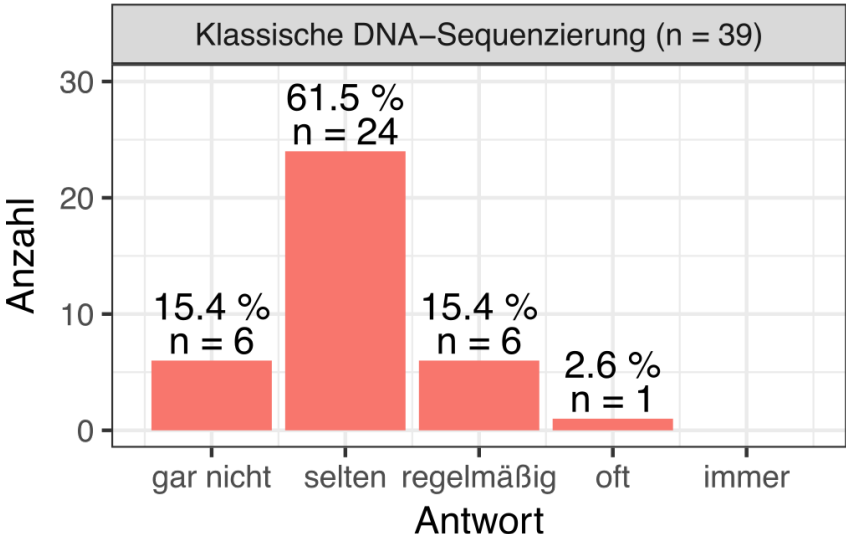
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- NGS analysiert größere Abschnitte als die klassische Sanger-Sequenzierung → es wird potentiell mehr gefunden umso mehr der Untersuchende sich ansieht
 - Bei der klassischen Sanger – Sequenzierung treten zu 80% keine oder nur selten Zusatzbefunde auf
 - Bei der Exomsequenzierung (als Vertreter für NGS) treten zu 55,6% regelmäßig/oft oder immer Zusatzbefunde auf
- H3 wird angenommen



H₄: Das Recht auf Nichtwissen wird von einer Minderheit der Patienten genutzt



Gebrauch des Rechts auf Nichtwissen
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- Patienten nehmen unabhängig von der Methode nur selten ihr Recht auf Nichtwissen in Anspruch

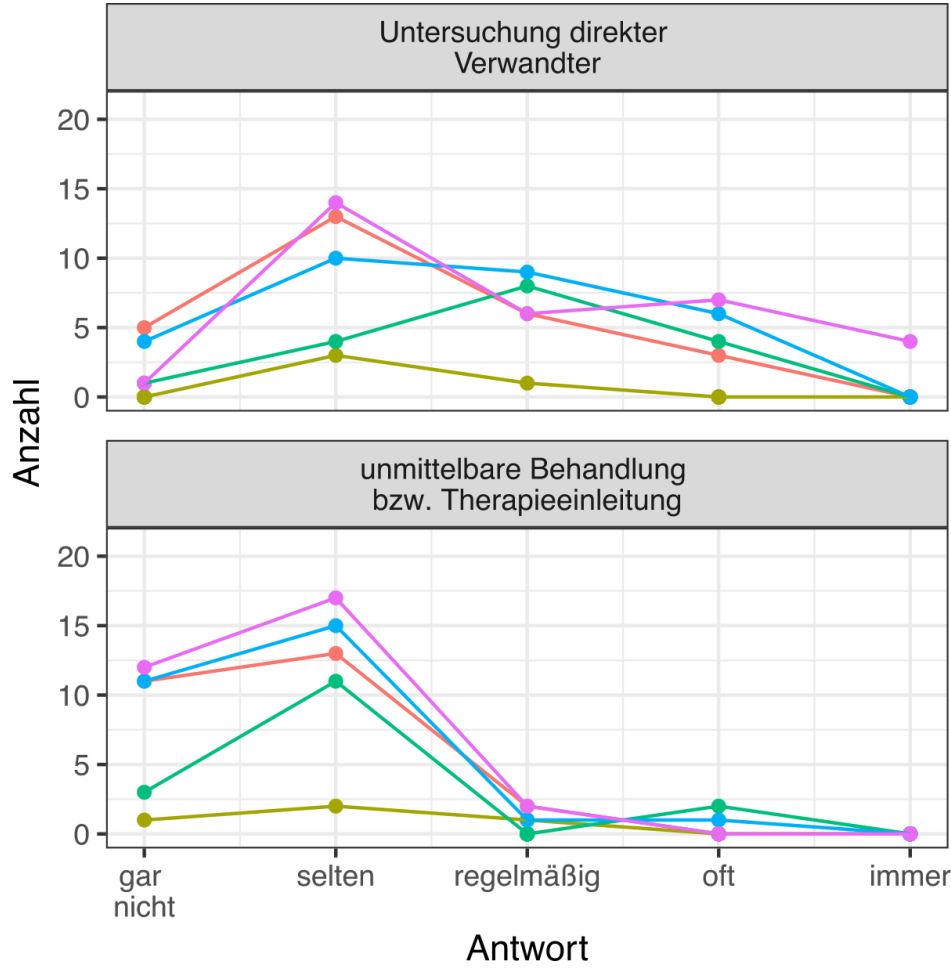
→ H4 wird angenommen



- Diskussion:
 - Patienten werden aktiver in Arzt-Patienten-Beziehung
→ hinterfragt Entscheidungen, möchte Ursachen für Symptome/ Erkrankungen erfahren, fordert spezielle Untersuchungen/ Therapien ein
 - Gendiagnostikgesetz: Patient muss vollumfassend vor einer Untersuchung aufgeklärt werden
 - Patienten sind gut aufgeklärt und wollen bewusst alles wissen
 - Patienten sind die Folgen (psychisch, sozial) und die möglichen Kosten egal



H₅: Eine erhöhte Anzahl von Zusatzbefunden führt zu steigenden Kosten



Konsequenzen von
Zusatzbefunden
Quelle: Eigene Darstellung (2017)



- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik unterscheidet 4 Zusatzbefundkategorien → 2 hier relevant
 - 1.K: genetische Eigenschaften, welche ein relevantes Risiko für Erkrankungen beinhalten, zu denen es eine effektive Therapie oder wirksame Vorbeugemaßnahme gibt
 - 4.K: genetische Eigenschaften, welche für den Untersuchten kein Erkrankungsrisiko darstellen, aber für dessen/deren Familienangehörige
 - Folgen können zu Kosten führen, welche nicht immer gleich erkennbar sind



- Ergebnis zur Untersuchung von Verwandten nicht eindeutig
- Eindeutigeres Ergebnis zu sich anschließende Behandlungen/ Therapien
- (zusätzliche Information aus dem Fragebogen) pro Quartal durchschnittlich in jeder Einrichtung weniger als 500 Patienten untersucht

→ H5 wird abgelehnt, da kein deutlich kostenverursachende Faktor hervorsteicht

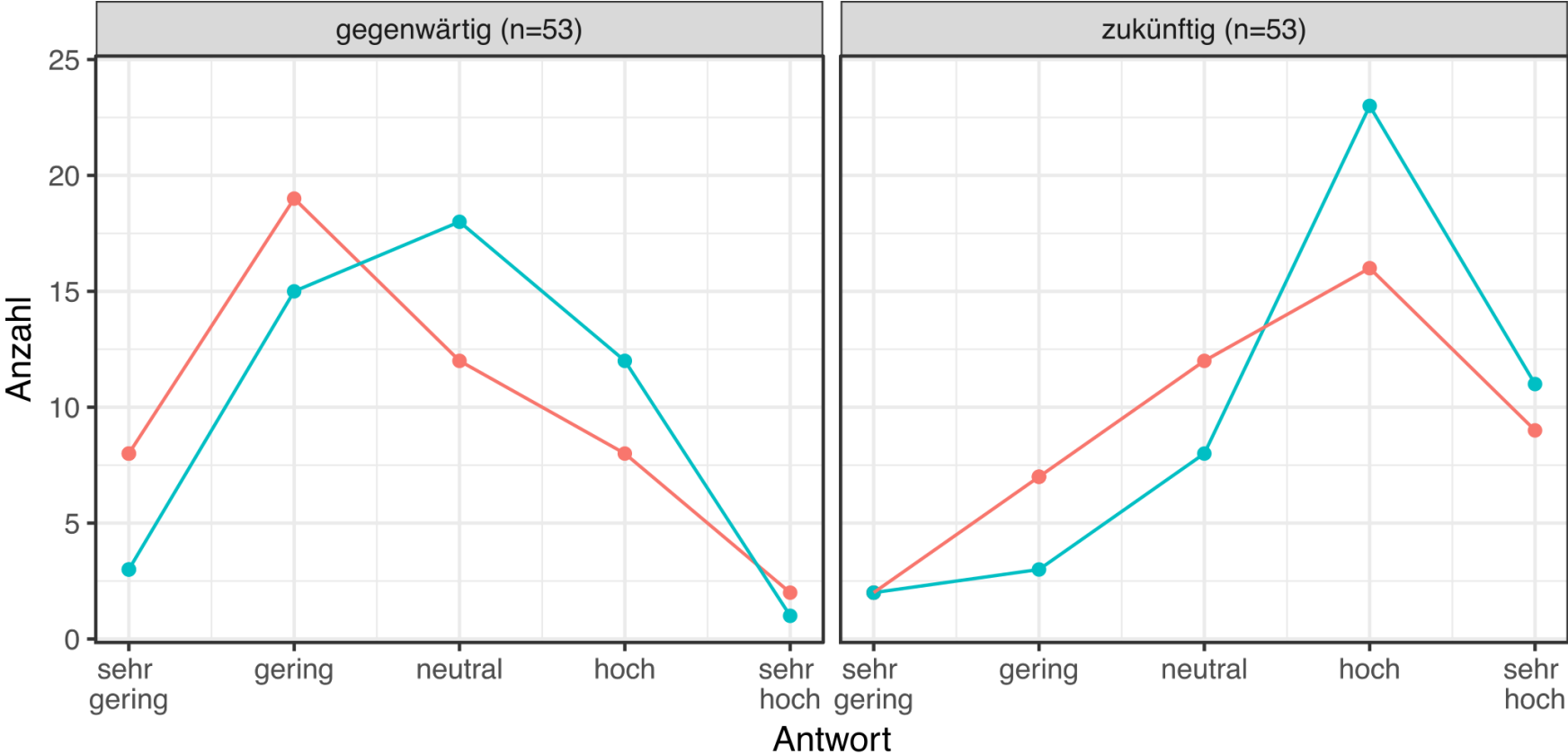


- Diskussion:

- Bei ganzheitlicher Betrachtung bleibt offen, wie gut die befragten Humangenetiker die Folgen von Zusatzbefunden einschätzen können
 - Untersuchung von Verwandten tendenziell gut, da die Angehörigen sich möglicherweise vom gleichen Arzt untersuchen lassen → es liegen viele Informationen vor; ebenso aufgrund von bereits gut erforschten vererbaren Erkrankungen → besitzt Patient eine vererbare Erkrankung so schließen sich Folgeuntersuchungen an
 - Anschließende Therapie/ Behandlung → Patienten vielfach an behandelnden Arzt weitergeleitet – befragte Humangenetiker nicht mehr involviert → liegen wenige Informationen vor → Einschätzung schwierig; ebenso gibt es für zahlreiche Erkrankungen keine wirksame Therapie → kann sich nicht anschließen
 - Bedeutung und Einfluss kann sich in der Zukunft verändern sobald z.B. neue Therapien entwickelt werden (indirekte Kosten steigen!)



Relevanz von Zusatzbefunden



Bezug — in der befragten Einrichtung — insgesamt

Relevanz von Zusatzbefunden (Einschätzung am Ende der Befragung)

Quelle: Eigene Abbildung (2017)



- Zusatzbefunde sind heute noch von keiner großen Relevanz (in der jeweiligen Einrichtung geringer als insgesamt eingeschätzt)
 - Zukünftig werden Zusatzbefunden immer relevanter
- NGS in Zukunft häufiger genutzt → mehr Zusatzbefunde → mehr Informationen → positive oder negative Entwicklung (v.a. auf die ökonomische perspektive) mittels der Ergebnisse aus dem Fragebogen nicht vorhersagbar



Ausgewählte Quellen

- Beauchamp, T. L.; Childress, J. F. (2013): Principles of biomedical ethics. 7. ed. New York, NY: Oxford Univ. Press.
- Bundestag, D. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz–GenDG). BT Drucks. 374, (2009).
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (2013): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. In: *medgen* 25 (2), S. 284–286.
- Deutscher Ethikrat (2013): Die Zukunft der genetischen Diagnostik - von der Forschung in die klinische Anwendung. Stellungnahme. Berlin: [s.n.].
- Greiner, W.; Damm, O. (2012): Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: O. Schöffski und J.-M. Schulenburg (Hg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Dordrecht: Springer Verlag, S. 23–42.
- Hunter, L. The Trouble with My Daughter's DNA. *Time Magazine* (2012).
- Langanke, M.; Erdmann, P.; Robiński, J.; Rudnik-Schöneborn, S. (Hg.) (2015): Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen. Medizinische, juristische und ethische Perspektiven. 1. Aufl. 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Plöthner, M.; Frank, M.; Graf von der Schulenburg, J.-M. (2017): Ganzgenomsequenzierung in der deutschen Versorgung. Ökonomische Auswirkungen eines Einsatzes in ausgewählten Anwendungsgebieten. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (2), S. 143–150.
- Rudnik-Schöneborn, S.; Langanke, M.; Erdmann, P.; Robiński, J. (2014): Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden -. Herausforderungen und Lösungsansätze. In: *Ethik Med* 26 (2), S. 105–119.
- Sass, H.-M. Ethische und bioethische Herausforderungen molekulargenetischer Prädiktion und Manipulation. (Zentrum für Medizinische Ethik, 1994).
- Schmidt, O. (2017): Genetik und Molekularbiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Kompaktwissen Biologie).
- Wetterstrand, K. A. (2016): DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). Online verfügbar unter <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>, zuletzt aktualisiert am 24.05.2016, zuletzt geprüft am 15.06.2017.
- Xue, Y. *et al.* Deleterious- and Disease-Allele Prevalence in Healthy Individuals: Insights from Current Predictions, Mutation Databases, and Population-Scale Resequencing. *Am. J. Hum. Genet.* 91, 1022–1032 (2012).