



HINTERGRUNDPAPIER

Erstellt in Arbeitsgruppe 2 (Diagnose) des NAMSE

AG-Leitung: PD Dr. Cornelia Zeidler

INNOVATIVE SPEZIALDIAGNOSTIK FÜR SE

Autoren: Prof. Eric Schulze-Bahr, mit Dr. Ulrich Finckh, Prof. Min Ae Lee-Kirsch, Prof. Georg Hoffmann,
Prof. Ursula Plöckinger, PD Dr. Cornelia Zeidler

Präambel:

Das vorliegende Papier spiegelt die Diskussionen in der Arbeitsgruppe wieder. Alle hier aufgeführten Maßnahmenvorschläge sind unter diesem Vorbehalt zu sehen und hatten vorläufigen Charakter. Die endgültigen, im Konsens formulierten Maßnahmenvorschläge finden Sie im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (www.namse.de).

Sachstand: Die sachrichtige und zeitnahe Diagnosestellung bei seltenen Erkrankungen (SE) stellt häufig ein Problem dar. Für die klinische Diagnose einer SE ist oft eine kombinatorische Analyse von Krankheitszeichen, Symptomen bzw. spezifischen Befunden erforderlich, die ein entsprechendes Wissen und ärztliche Erfahrung voraussetzen. Mitunter werden daher nur Teilaspekte einer z.B. syndromalen SE erfasst, zum Beispiel solche, die offenkundig und/oder klinisch führend sind. Andererseits besteht gerade bei den genetisch-bedingten SE eine phänotypische Variabilität und altersabhängige Penetranz, so dass Betroffene innerhalb einer Familie verschiedene Krankheitszeichen aufweisen können.

Ein Bericht des „NIH Undiagnosed Diseases Program“ zeigt, dass nur in 20-25% von ca. 400 Fällen mit einer *undefiniert klassifizierten SE* eine diagnostische Zuordnung unter Hinzuziehung klinischer, biochemischer, histologischer und genetischer Befunde gelang.¹ Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit der systematischen Erfassung, Charakterisierung und Registrierung von SE-Patienten mit „Unklarer Diagnose“ sowie die Notwendigkeit zur Weiterentwicklung von innovativer Spezialdiagnostik für SE.

Obgleich angenommen wird, dass 80% der SE eine genetische Ursache haben, ist diese nur für einen Teil identifiziert und hierbei oft heterogen, d.h. durch unterschiedliche Gene und individuelle Genmutationen bedingt. Für eine Reihe von SE gibt es mittlerweile auch molekulare (z.B. zelluläre Oberflächenmarker), biochemische (z.B. Tandemmassen-Spektrometrie) oder funktionelle (z.B. Enzymaktivitäts-Assays) Diagnostika. Was die zukünftige SE-Diagnostik angeht, kommt der methodisch-apparativen Weiterentwicklung von Labortechnologien im Bereich von DNA-, RNA- und auch Proteomanalysen sowie der Entwicklung von SE-spezifischen, zellulären In-vitro-Assays kommt sowohl der Forschung als auch der zukünftigen SE-Diagnostik eine erhebliche Bedeutung zu.

So haben diese Technologien ein hohes Potential, krankheitsrelevante Genveränderungen bei Patienten mit unklarer Diagnose zu identifizieren. Dieses schafft zudem die Voraussetzungen für die Entwicklung neuer funktioneller, diagnostischer Test.

***Kommentar 1 des GKV-Spitzenverbandes:** Hierbei ist zu bedenken, dass nur in den seltensten Fällen eine 1:1-Beziehung zwischen dem diagnostischen Marker und der Erkrankung besteht, sondern zumeist der Test einen Teil der Erkrankten nicht erkennt und einen Teil der Nicht-Erkrankten fälschlicherweise als Erkrankt klassifiziert (Sensitivität und Spezifität sind auch bei Gentests nie 100%).*

Da die überwiegende Anzahl von SE genetisch bedingt ist, kommt innovativen DNA-

¹ Gahl et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. Genet Med. 2012 14(1):51-9.

Sequenziertechnologien wie dem „**Next generation sequencing [NGS]**“ eine Schlüsselrolle zu.

Im Folgenden werden zwei technologische Maßnahmen hervorgehoben, von denen erwartet wird, dass sie einerseits bei SE-Patienten mit „Unklarer Diagnose“ oder Krankheitszeichen zur Verbesserung der ätiologischen Einordnung beitragen können (4.1. *Computer-gestützte Programme zur Diagnosefindung*) und sie andererseits durch eine verbesserte, genetische Diagnostik zur Diagnose-Akzeleration (4.2. *Innovative molekulare Diagnostik: Next-generation sequencing (NGS)*) führen. Sie werden zukünftig an SE-Versorgungseinrichtungen (VE) mit interdisziplinärer Versorgung, Ausbildung und breitem Forschungsprofil eine wichtige Rolle haben; Computer-gestützte Programme zur Diagnosefindung werden in allen, insbesondere in primär klinisch-orientierten VE und im ambulanten Sektor zunehmend Anwendung finden.

***Kommentar 2 des GKV-Spitzenverbandes:** Die Erwartungen an solche Tests sollten hierbei klar definiert sein und nicht unterschritten werden. Sensitivität und Spezifität sollten hoch sein, um Fehldiagnosen und damit auch Fehltherapien auf ein Minimum zu begrenzen. Es ist ja gerade das Anliegen des Aktionsbündnisses, eine frühere und richtigere Therapie zu erreichen, das nicht durch mangelhafte und nur aufgrund des „modernen Genansatzes“ überschätzten Tests konterkariert werden sollte.*

Solche, innovativen Technologien finden derzeit noch überwiegend in Forschungseinrichtungen statt; sie sind augenblicklich als berechnungsfähige Leistung im medizinischen Vergütungssystem (EBM) noch nicht abgebildet.

4.1 Computer-gestützte Programme zur Diagnosefindung

Diagnostische Hilfsprogramme für SE, die Krankheitszeichen im differentialdiagnostischen Kontext einordnen können, sind derzeit nur bedingt verfügbar. Da verlässliche Aussagen zur Spezifität und Sensitivität in Bezug auf eine SE-Diagnostik nicht hinreichend bekannt, sind diese Programme als *Diagnose-hinweisend oder indikativ* einzuordnen. Wenige Programme stehen zur Verfügung (z.B. LMD und POSSUM, speziell für Humangenetiker) oder sind in Entwicklung, jedoch für viele Facharztgruppen nicht verfügbar.^{2,3}

Die Human Phenotype Ontologie (HPO) bietet eine umfassende Beschreibung von Krankheitsmerkmalen (10.000 Terme), die in einer logischen hierarchischen Struktur angeordnet sind. Die HPO wird von folgenden Datenbanken in der Humangenetik verwendet, so dass ein phänotypischer Vergleich zum Zwecke der Differenzialdiagnose möglich ist:

² www.human-phenotype-ontology.org/

³ <http://public.dhe.ibm.com/common/ssi/ecm/en/gbc03072usen/GBC03072USEN.PDF>

- 1) DECIPHER und DDD (ca. 10.000 Exomsequenzen geplant) am Wellcome-Trust Sanger-Institut (UK);
- 2) ECARUCA (europäische Datenbank für seltene chromosomale Aberrationen);
- 3) International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium (derzeit 28.526 Patienten mit Array-CGH);
- 4) FORGE (Genome Canada);
- 5) NCBI Genetic Testing Registry und ClinVar.

Mit der HPO wurde ein differenzialdiagnostisches Programm namens ‚Phenomizer‘ entwickelt, wobei Ärzte die phänotypischen Merkmale ihrer Patienten eingeben und eine nach Spezifität der Krankheitsmerkmale gewichtete Differentialdiagnose erhalten. Das Programm kann auch eine Liste von phänotypischen Merkmalen liefern, die für eine Diagnose spezifisch sind. HPO und Phenomizer sind derzeit unter einer Open-Source-Lizenz verfügbar (<http://www.human-phenotype-ontology.org>).

Es ist absehbar, dass diese Computer-gestützten Diagnose-Zuordnungssysteme vermehrt – nicht nur für SE - in den klinischen Alltag Einzug halten werden und eine Diagnosestellung auf vielen medizinischen Versorgungsstufen vereinfachen können, um so zur Verkürzung und Effizienz der Diagnosefindung beizutragen. Durch eine systematische Integration und gleichzeitige Weiterentwicklung standardisierter Klassifikationssysteme (z.B. HPO, oder SNOMED CT, Orphanet, ICD-10) sowie durch Implementierung von Daten aus Genotyp-Phänotyp-Datenbanken (z.B. aus Gen2Phen; <http://www.gen2phen.org/>) können Computer-gestützte Diagnosehilfsmittel für den allgemeinen, ärztlichen Nutzen etabliert werden, ohne jedoch die definitive, ärztliche Einschätzung zu ersetzen.

4.2 Innovative molekulare Diagnostik: Next-generation sequencing (NGS)

Bislang ist für ca. 3.600 (überwiegend seltene) Erkrankungen eine genetische Basis erkannt ist (OMIM, Stand Dezember 2012), für mindestens weitere 1.700 und möglicherweise bis zu 3.600 heute beschriebene familiäre Phänotypen ist eine molekulare Basis noch nicht entschlüsselt. Viele der SE sind sehr selten (1:10.000–100.000) (Orphanet Report Series) und oft sporadisch (nicht-familiär).

Für die meisten SE besteht eine ausgesprochene, genetische Heterogenität, d.h. wahrscheinlich 10-20 kausale Krankheitsgene pro SE (sog. Locusheterogenität). Da für jede betroffene Familie eine spezifische Genmutation („private mutation“) in einem der infrage kommenden Gene (Loci) liegt und zudem sog. „Hot spots“ genetischer Veränderungen (z.B. Cystische Fibrose, CFTR-Gen mit p. 508del) untypisch sind, liegt neben der Locusheterogenität eine ausgesprochene allelische Heterogenität vor,

z.B. >400 verschiedene Genmutationen für familiäre Hypercholesterinämie, die mit einer Häufigkeit von 1:500 eine der häufigsten, monogenen Erkrankungen darstellt. Eine zielgerichtete, genetische Diagnostik ist aufgrund der erwähnten Heterogenität und Diversität bei vielen SE erschwert und zeit- als auch kostenintensiv: Unter Umständen kann sich bei einer Erkrankung mit hoher Locusheterogenität oder bei Symptomen, die differentialdiagnostisch mehreren Krankheiten zugeordnet werden können, bei Anwendung einer sog. Stufendiagnostik (Gen1 > Gen2 > Gen3 > ...) unter Verwendung der Goldstandard-Technologie (Sanger-Sequenzierung) erst nach Monaten ein diagnostisches Ergebnis ergeben.

***Kommentar 3 des GKV-Spitzenverbandes:** Ungeachtet der zunehmend technischen Hochwertigkeit solcher Diagnostik muss man auch hier ein Mindestmaß an diagnostischer Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) fordern, um Fehldiagnosen zu vermeiden und sich nicht in falscher Sicherheit zu wähnen.*

Dennoch verbleibt ein signifikanter Teil von Patienten mit genetisch-bedingten, seltenen Erkrankungen ohne diagnostisches Ergebnis, z.B. weil selteneren Erkrankungsgene nicht mit untersucht wurden oder weil wichtige Gene gänzlich unbekannt sind.

Von NGS wird daher erwartet, dass

- (1) die Mehrzahl der genetisch bedingten Erkrankungen ungeachtet der genetischen Heterogenität in Zukunft zu vertretbaren Kosten und effizient diagnostizierbar sein wird,
- (2) bislang unbekannte Krankheitsgene für SE gefunden werden und diese damit zunächst sicher diagnostizierbar gemacht werden („molekulare Klassifikation“),⁴
- (3) aus der Aufklärung der Pathophysiologie von SE weitere Diagnose-Assays (z.B. Enzymassays oder Zell-/Krankheitsmarker) entwickelt werden können.

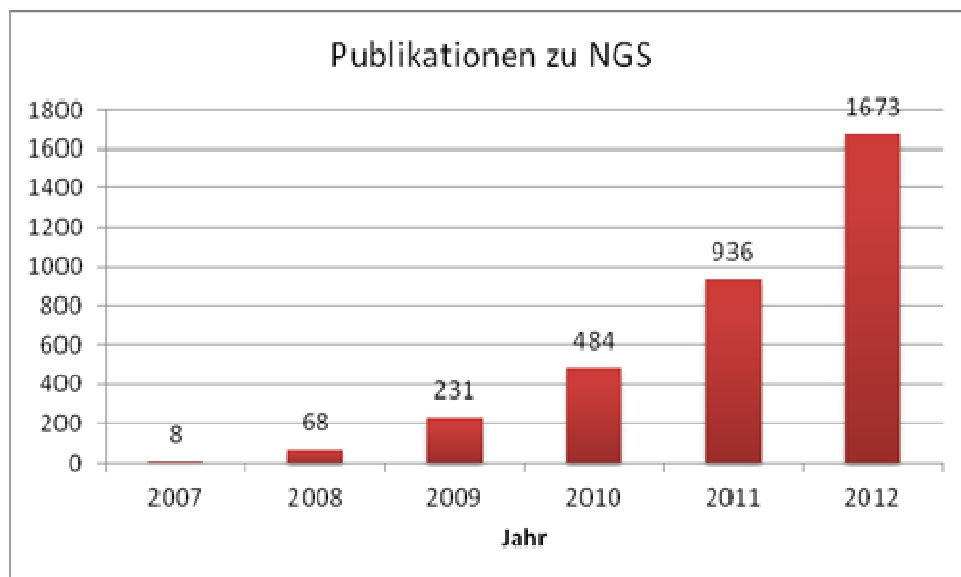
Verschiedene Applikationen können mit der derzeitigen NGS-Technologie durchgeführt werden. Die Daten der auf dem Markt verfügbaren, verschiedenen Systeme zeigen relativ niedrige Genotyp-Fehlerraten (bis zu 1 Base/1.000 Basen) bei einer hohen Leistungsfähigkeit (50 Mb Sequenzdaten/h) und niedrigen Kosten (ca. 500€/Mb).⁵ **Die zentrale Bedeutung der NGS**

⁴ Schuler BA, et al. Using whole exome sequencing to walk from clinical practice to research and back again. *Circulation*. 2013; 127(9):968-70.

⁵ Loman NJ, et al. Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. *Nat Biotechnol*. 2012;30(5):434-9.

Technologie für der Genomforschung im Allgemeinen und für die Identifizierung von Krankheitsgenen im Besonderen wird an der schnell steigenden Anzahl von Publikationen der letzten Jahre erkennbar. Es ist daher absehbar, dass NGS-Technologien auch im Rahmen einer genetischen Diagnostik zunehmend Anwendung finden, weil hierdurch sehr effizient, kostengünstiger und schnell molekulare Ursachen von allen SE – sowohl den bekannten als auch SE mit „Unklarer Diagnose“ - aufgedeckt und diagnostisch nutzbar gemacht werden können.

Kommentar 4 des GKV-Spitzenverbandes: Hierzu ist es nicht ausreichend, dass mit einer hohen Treffsicherheit bestimmte Basen identifiziert werden. Denn da es sowohl eine gewisse genetische Variabilität als auch polygenetische Ätiologien gibt, ist die für die Fragestellung relevante diagnostische Genauigkeit diejenige, die etwas darüber aussagt, wie gut der Test/die Diagnostik in der Lage ist, eine Krankheit zu erkennen und auch nicht-Betroffene richtig zu identifizieren. Für die Patientinnen und Patienten ist es wichtig zu wissen, ob und welche Erkrankung sie haben. Ob eine Base gut gemessen wurde, ist nur in zweiter Linie interessant.



Verschiedene NGS-Applikationen wurden im Bereich der DNA-Diagnostik mittels NGS-Technologien eingesetzt. Im Rahmen von **DNA-Untersuchungen** können NGS-Technologien entweder simultan eine große Anzahl ausgesuchter (sog. „(captured-) targeted exome sequencing“; TES) aller Gene/Genombereiche („whole exome sequencing“; WES) oder gar eines ganzen menschlichen Genoms („whole genome sequencing“; WGS) durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Sensitivität des NGS werden neben einzelnen Nukleotidveränderungen auch kleinere, chromosomale Rearrangements und sog. „copy number variations“ (CNV; Größe: kb-

Kommentar 5 des GKV-Spitzenverbandes: s.o

Mb) in einem einzigen, methodischen Ansatz detektiert.

Das **WES** oder **WGS** hat bei der Aufklärung von unbekanntem oder nicht-klassifiziertem SE eine zunehmende Rolle (Beispiele für WES: Barrter-Syndrom, neonataler Diabetes mellitus, Charcot-Marie-Tooth-Polyneuropathie, verschiedenen Missbildungs- oder Entwicklungssyndrome).⁶ Ein besonders hohes diagnostisches Potential hat das **TES**, wo für eine Erkrankung ausgesuchte oder gar alle Gene (z.B. mehrere hundert) parallel (in einem Ansatz) untersucht werden können.⁷ Es wurde bereits für Erkrankungen (z.B. angeborene Glykosylierungsdefekte, Brust- und Ovarkarzinome, primär ziliäre Dyskinesien, Ataxien, genetische Polyneuropathien) im Rahmen einer genetischen Diagnostik sehr erfolgreich durchgeführt und wird zum Teil schon kommerziell angeboten (z.B. Illumina, Roche).⁸ Ein solcher Workflow dauert nur ca. 3-4 Tage, wobei die identifizierten Genvarianten anschließend noch

bioinformatisch ausgewertet und im Hinblick auf den Phänotyp zugeordnet werden müssen.

***Kommentar 6 des GKV-Spitzenverbandes:** Dieser Vorgang erfordert laut Angaben der Humangenetiker eine hohe humangenetische Expertise und ist um ein Vielfaches aufwändiger als der genannte technische Vorgang. Man kann davon ausgehen, dass ein Mehr an Informationen auch ein (möglicherweise um ein Vielfaches) Mehr an humangenetischer Interpretationsleistung.*

Bereits frühzeitig nach Einführung der NGS-Technologie wurde daher das diagnostische Potential entsprechend für Forschung, aber insbesondere auch Krankenversorgung artikuliert.^{9,10}

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität, d.h. der Möglichkeit, auch niedrige Kopienzahlen (z.B. bei

***Kommentar 7 des GKV-Spitzenverbandes:** s.o*

wenig zellulärem Ausgangsmaterial) mit veränderter DNA nachzuweisen, haben NGS-Technologien nicht nur bei der Sequenzierung von Keimbahn-, sondern auch bei somatischen Mutationen diagnostisches Potential. Mosaikabweichungen im Erbgut finden sich u.a. bei Karzinom-Erkrankungen¹¹ oder als fötale DNA im maternalen Plasma¹² (z.B. als numerische Chromosomenveränderung) und ihre Detektion kann unterschiedliche, therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

⁶ Ku CS, et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol.* 2012;71(1):5-14.

⁷ O'Roak BJ, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science.* 2012;338:1619-22.

⁸ Ku CS, et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol.* 2012;71(1):5-14.

⁹ Voelkerding KV, et al. Next generation sequencing for clinical diagnostics-principles and application to targeted resequencing for hypertrophic cardiomyopathy: a paper from the 2009 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2010;12(5):539-51.

¹⁰ Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem.* 2009 Apr;55(4):641-58.

¹¹ Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330-7.

¹² Lo YM, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med.* 2010;2(61):61ra91.

Kommentar 8 des GKV-Spitzenverbandes: Im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen sind zwei Dinge wichtig:

1. Dass solche Personen, die durch den Test identifiziert werden, auch tatsächlich von der therapeutischen Konsequenz profitieren
2. Dass solche Personen, die nicht durch den Test identifiziert werden, auch tatsächlich nicht von der –nun unterlassenen- Therapie profitieren.

Dies kann nur durch gute Studien ausreichend sicher vermittelt werden, die insbesondere auch für Betroffene von Seltenen Erkrankungen gefordert werden müssen. Diese sollten nicht einer größeren Unsicherheit ausgesetzt werden als andere Patientinnen und Patienten sondern mit gleichen Rechten wahrgenommen werden.

Auch können epigenetische Veränderungen, wo eine erbliche Veränderung in der Genfunktion bzw. -expression ohne Veränderung der DNA-Sequenz besteht, durch das Detektieren von differentiellen Methylierungsprofilen (epigenetisches Profiling) mittels NGS für die Diagnostik als auch pharmakologische Sensitivität von Tumoren wertvoll sein.¹³ Des Weiteren können qualitative RNA-Veränderungen, die nach neueren Erkenntnissen nicht unbedingt auf DNA-Ebene erkennbar sein müssen,¹⁴ erfasst werden. Der quantitativen Transkriptom-Analyse mittels NGS-Technologie kommt aufgrund der hohen Spezifität und Sensitivität durch sogenanntes „deep sequencing“ eine wichtige Rolle

Kommentar 9 des GKV-Spitzenverbandes: s.o

zu, weil in Zielgeweben auch niedrige Kopienzahlen von Transkripten nachzuweisen und so diejenigen Bereiche eines Genoms gezielt zu erfassen sind, die funktionell bedeutsam sind.¹⁵ So können mittels NGS-Technologie neben der Feststellung, inwieweit DNA-Veränderungen vorliegen, auch Aussagen über eine Genaktivität bzw. regulatorische Aktivität von Genen in Geweben während pathologischer Vorgänge oder Entwicklungsstadien in einem räumlich-zeitlichen Kontext gewonnen werden.

Zusammenfassend ist abzusehen, dass bereits in naher Zukunft NGS-Technologien die molekulare Diagnostik von DNA- und RNA-Veränderungen (bei den Tausenden von Erbkrankheiten, insbesondere SE) und die Gewebs-spezifische Mosaikdiagnostik (im Bereich der Onkologie oder pränatal nicht-invasiv) revolutionieren werden. **Derzeit haben sie bereits Einzug im Bereich der DNA-Diagnostik von SE (s.o.).**

Da die NGS-Technologie zunehmend im universitären und ambulanten Versorgungssektor etabliert werden wird und so einen diagnostisch relevanten Fortschritt für genetisch-bedingte SE darstellen

¹³ Hirst M, et al. Next generation sequencing based approaches to epigenomics. *Brief Funct Genomics*. 2010;9(5-6):455-65.
Morozova O, et al. Applications of new sequencing technologies for transcriptome analysis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009;10:135-51.

¹⁴ Li M, et al. Widespread RNA and DNA sequence differences in the human transcriptome. *Science*. 2011; 333(6038):53-8.

¹⁵ Griffith M, et al. Alternative expression analysis by RNA sequencing. *Nat Methods*. 2010;7(10):843-7.

wird, erscheint es sinnvoll, die derzeitigen, vertraglichen Vereinbarungen zur Vergütung von solchen molekulargenetischen Leistungen (z.B. simultanes „targeted NGS-resequencing“ von vielen Krankheitsgenen oder „whole exome/whole genome“-NGS) zu prüfen. Hierfür wird relevant sein, dass die Untersuchung indiziert, rational und zielführend (z.B. diagnostisch, prognostisch oder therapeutisch relevant) ist, was Forschungsuntersuchungen (z.B. mit der Zielrichtung, bei einer unklaren oder molekulargenetisch nicht-definierten SE einen Kausalzusammenhang mit einem Gen zu etablieren) nicht beinhaltet.

Aufgrund der Möglichkeit der verbesserten, molekularen Diagnostik und der zielgerichteten wie auch umfassenden Analysemöglichkeit von Erbinformation besteht für SE Bedarf,

- ethische Rahmenbedingungen zu definieren, wie mit der durch NGS-generierten Genominformation im Rahmen von ‚whole exome/whole genome‘-Untersuchungen umgegangen werden soll, insbesondere wenn diese für den Patienten relevante Informationen erhalten, die unabhängig von dem ursprünglichen Krankheitszusammenhang (d.h. einer bestimmten SE) und der hieraus abgeleiteten Indikation zu einer molekulargenetischen Untersuchung sind;
- natürliche Varianz und spezifische pathogene Veränderungen mit hoher Spezifität und Sensitivität im Rahmen der SE-Diagnostik zu unterscheiden; verschiedene Analysetools (sog. ‚mutation prediction programs‘) und bioinformatische Algorithmen sind verfügbar und müssen noch weiterentwickelt werden, um die Aussagesicherheit für krankheits-verursachende Genveränderungen bei der SE-Diagnostik zu erhöhen; *Kommentar 10 des GKV-Spitzenverbandes: s.o*
- spezifische SE-Datenbanken zu generieren, die anonymisiert Genominformationen von genotypisierten SE-Patienten („disease-/locus-specific databases“; LSMD/DSMD) katalogisieren. Derzeit gibt es noch zu wenige LSMD/DSMDs; die aufgrund langjähriger Erfahrung von vielen Versorgungseinrichtungen und anderen Referenzinstitutionen vorhandene Informationen und internen Datenbanken zur natürlichen und pathogenen Varianz von SE-Krankheitsgenen sind nicht öffentlich zugänglich und oft nicht standardisiert. Eine aktuelle Ausschreibung des Internationalen Konsortiums für Seltene Erkrankungen (IRDiRC) der Europäischen Kommission nimmt daher diese Problematik auf (z.B. HEALTH.2012.2.1.1-1-B: „Clinical utility of -omics for better diagnosis of rare diseases“ oder HEALTH.2012.2.1.1-1-C: „Databases, biobanks and 'clinical bio-informatics' hub for rare diseases“).

Ziele:

- **Etablierung von Web-basierten Diagnosetools** für einzelne Facharztgruppen, um zielführend eine Syndromzuordnung vornehmen zu können und eine SE-Verdachtsdiagnose zu formulieren, die eine Überweisung eines SE- Patienten zu einer geeigneten SE-VE zur definitiven und frühzeitigen, diagnostischen Festlegung beschleunigt; hierbei sollen Erfahrungen aus EU- und anderen Ländern implementiert werden
- **Etablierung der Rahmenbedingungen für innovative, molekulare Diagnostik**, insbesondere für NGS-Technologien, und von dezidierten SE-VE, die als Referenzinstitutionen eine entsprechende NGS-Infrastruktur vorhalten
- **Registrierung** („road mapping“) vorhandener, nationaler SE-Gendatenbanken (Gen-/Locus- oder Erkrankungs-spezifisch = LSMD/DSMBs; z.B. mit Angaben zu Referenzlabor, Phänotyp, Segregation, Häufigkeit, Quelle) und **Datenharmonisierung und Zentralisierung an Referenzinstitutionen** (SE-VE Typ A) in Anlehnung an internationale Datenbanken.

Handlungsempfehlungen, Maßnahmen:

- Projektbezogene Ausschreibungen zur Förderung von Web-basierten, Arzt- oder Krankheitsgruppen-spezifischen Diagnosetools mit Schwerpunkt von SE;
- Prüfung der vertraglichen Vereinbarungen und Vergütungsmodalitäten für neue, innovative SE-Spezialdiagnostik unter Berücksichtigung der Untersuchungsmethodik, insbesondere für NGS-basierte molekulargenetische Untersuchungen;
- Förderung der Einrichtung und Standardisierung von innovativer, molekularer Diagnostik, insbesondere von NGS-Untersuchungen und von NGS-basierten Plattformen für die SE-Diagnostik in SE-VE; hierbei - Klärung der ethischen Rahmenbedingungen bei Anwendung von NGS-Technologien durch Expertenkommissionen der NGS- - Förderung der Entwicklung und öffentlichen Verfügbarkeit von Analysetools zur sachrichtigen Beurteilung von natürlicher und pathologischer Genomvarianz (z.B. in NGS-Daten),
- Förderung der Einrichtung von zentralisierten, standardisierten Gen-/Lokus- oder Erkrankungsspezifischen Mutationsdatenbanken (LSMD/DSMD) an nationalen Referenzinstitutionen, in Koordination mit internationalen Datenbanken (z.B. in Anlehnung an die HGMD);
- Förderung der Verfügbarkeit von dezentralen, standardisierten Datenbanken, die Genom- und Phänotyp-Informationen von SE-Patienten enthalten,

***Kommentar 11 des GKV-Spitzenverbandes:** an dieser Stelle sollte vielleicht noch einmal darauf hingewiesen werden, dass auch nicht-technik-basierte Forschung und Strukturbildung zur Verbesserung von Diagnose und Behandlung Seltener Erkrankungen gefördert werden sollte.*

- Einrichtung einer interdisziplinären Task-Force zur kurz- und mittelfristigen Bewertung der Rahmenbedingungen und Anwendung von NGS-Technologien unter Einbeziehung von Vertretern des NAMSE, Patientenvertretungen (z.B. ACHSE e.V.), SE-VE, Fachgesellschaften, GEKO u.a.