

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Rechts- und Staatswissenschaftliche Fakultät

Lehrstuhl für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement

Prof. Dr. Steffen Fleßa

Im Hauptseminar Gesundheitsmanagement zum Thema:

Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik

Eine Online-Befragung

Allgemeine Hinweise:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine sehr gute Hauptseminararbeit, die in Kombination mit der entsprechenden Präsentation als Best Practice- Beispiel für zukünftige Seminararbeiten dienen soll. Insgesamt handelt es sich um eine sehr strukturierte und schlüssige Arbeit, die zu relevanten Ergebnissen in diesem Forschungsbereich kommt. Die Arbeit soll hierbei nur als ein Beispiel für viele mögliche Herangehensweisen an das Hauptseminar dienen.

Einige wenige Aspekte, die im Rahmen der Arbeit noch besser dargestellt hätten werden können, finden sich als Kommentare am Rand.

vorgelegt von:

MB

LK

SK

HP

ES

FÜ

SS 2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	3
2.1 Gendiagnostik	3
2.1.1 Allgemeines	3
2.1.2 Gentechnische Methoden	7
2.1.3 Gesetzesrahmen	8
2.1.4 Finanzierung	12
2.2 Zusatzbefunde	14
2.2.1 Allgemeines	14
2.2.2 Zusatzbefunde in der Gendiagnostik	15
2.2.3 Ethische Probleme von Zusatzbefunden in der Genetik	17
2.2.4 Ökonomische Aspekte	19
2.3 Literaturstand	22
3 Methodik	26
3.1 Fragestellung	26
3.2 Datenerhebungstechnik	26
3.3 Forschungsdesign	27
3.4 Auswahlverfahren	28
3.5 Fragebogenkonstruktion	29
3.6 Datenaufbereitung	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Struktur der Befragten	33
4.2 Anwendung der Methoden	34

4.3 Zusatzbefunde	38
4.4 Kosten	45
5 Diskussion	49
5.1 Kostenentwicklung in der Gendiagnostik	49
5.2 Anzahl von Zusatzbefunden durch NGS-Methoden	51
5.3 Nutzung von NGS-Methoden in der Gendiagnostik	52
5.4 Inanspruchnahme des Rechts auf Nichtwissen	53
5.5 Kostenverursachung durch Zusatzbefunde	54
5.6 Limitationen	56
6 Fazit	58
Literaturverzeichnis	59
Anhang	VI



Abkürzungsverzeichnis

>	größer als
§	Paragraph
§§	Paragraphen
®	registrierte Marken
Abs.	Absatz
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
CD	Compact Disc
CUGC	<i>Clinical utility gene cards</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
e.V.	eingetragener Verein
ebd.	ebenda
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
et al.	und andere
EUR	Euro
f.	Folgende
ff.	Folgenden
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GG	Grundgesetz
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
Mbp	Megabasenpaar (1.000.000 Basenpaare)
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
n	Stichprobengröße
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
Nr.	Nummer
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
RNA	Ribonukleinsäure
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
™	Trademark

USD	Amerikanische Dollar
vgl.	Vergleiche
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen in der folgenden Forschungsarbeit verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für jegliche Geschlechtsformen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung der Online-Befragung als Flussdiagramm (Quelle: eigene Darstellung).....	29
Abbildung 2 Einschätzung der Anwendungshäufigkeit gendiagnostischer Methoden im Vergleich zum Zeitpunkt vor fünf Jahren und in fünf Jahren (Quelle: eigene Darstellung).....	35
Abbildung 4 Anwendungshäufigkeit der gendiagnostischen Methoden aufgeschlüsselt nach Einrichtungstyp (Quelle: eigene Darstellung).....	37
Abbildung 5 Einschätzung der Relevanz von Zusatzbefunden (Quelle: eigene Darstellung).....	39
Abbildung 6 Häufigkeit von Zusatzbefunden in Abhängigkeit von der Methode (A), sowie der Gebrauch des Rechts auf Nichtwissen (B) (Quelle: eigene Darstellung).....	41
Abbildung 7 Konsequenzen von Zusatzbefunden (Quelle: eigene Darstellung).....	43
Abbildung 8 Kosten der gendiagnostischen Methoden (Quelle: eigene Darstellung)....	45
Abbildung 9 Die Einschätzung der Kostenentwicklung unter der Annahme, dass NGS zukünftig an Bedeutung gewinnt (Quelle: eigene Darstellung).....	47

1 Einleitung

In der Gendiagnostik in Deutschland fallen täglich eine Vielzahl an genetischen Daten und Informationen an. Die Beweggründe der Patienten, die ihr Erbgut auf mögliche Krankheiten untersuchen lassen, sind ebenso verschieden wie die medizinischen Methoden, durch welche jene Krankheiten entdeckt werden können. Diese gendiagnostischen Verfahren unterscheiden sich in ihrer Anwendung, ihrem Nutzen und den Kosten. Daraus resultiert, dass eine variable Bandbreite an genetischen Informationen generiert werden kann. Der technische Fortschritt und neue Erkenntnisse führen dazu, dass die Gendiagnostik immer mehr an Bedeutung gewinnt. Heute ist es möglich, gleichzeitig mehrere Gene zu untersuchen, wodurch die Anzahl an generierbaren Informationen steigt und die Kosten der Untersuchungen effektiver werden können. Zudem treten bei der Analyse von genetischem Material nicht nur Befunde zu der diagnostischen Fragestellung auf, die gezielt untersucht wird. Je nach Untersuchungsmethode treten unterschiedlich häufig sogenannte Zusatzbefunde auf. Die Auswirkungen auf das Patientenwohl und der Umgang mit diesen Zusatzbefunden sind verschieden. In den letzten Jahren ist eine Debatte um den richtigen Umgang mit eben diesen genetischen Informationen entstanden. Der Deutsche Ethikrat plädiert hier für einen selbstbestimmten Umgang mit dem Wissen über erbliche Informationen eines jeden Patienten.¹

Ausgehend von den Veränderungen in der Gendiagnostik in den letzten Jahren gibt die vorliegende Forschungsarbeit einen Überblick über die Relevanz von Zusatzbefunden in der Gendiagnostik. Anlehnend an die Arbeit von Langanke *et al.* 2015 soll dieser Überblick als interdisziplinäre Forschungsarbeit erfolgen.²

Die vorliegende Arbeit beginnt mit einem Grundlagenteil, welcher die medizinische, rechtliche, ethische und ökonomische Dimension von Zusatzbefunden beleuchtet. Der Literaturstand fasst zentrale Studien zur Forschungsrelevanz von Zusatzbefunden zusammen. Es folgt die Erklärung zur Methodik der angewandten Online-Befragung, die Darstellung der Ergebnisse und die kritische Auseinandersetzung bezugnehmend auf die Forschungsfrage: Welche Relevanz haben Zusatzbefunde aktuell und zukünftig in der genetischen Diagnostik? Entsprechend dieser Fragestellung werden

¹ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013.

² Vgl. Langanke et al. 2015.

dementsprechend Hypothesen konstruiert, welche die unterschiedlichen Dimensionen hinsichtlich der Fragestellung betrachten. Im Diskussionsteil werden die Hypothesen auf ihre Verifizierbarkeit geprüft und mit dem Wissen aus dem Grundlagenteil in Verbindung gesetzt. Am Ende der Forschungsarbeit wird ein Ausblick über weitere Forschungsschwerpunkte gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Gendiagnostik

2.1.1 Allgemeines

Die bisher errungenen Erkenntnisse im Bereich der Genetik führen zu diversen Veränderungen, Fähigkeiten sowie zu neuen Perspektiven auf diesem Gebiet der Medizin. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Genomanalyse ermöglichen einen enormen Erkenntnisgewinn hinsichtlich des molekularen Verständnisses von biologischen Vorgängen sowie zu direkten Fortschritten im Bereich der medizinischen Anwendung.³ Effizientere Methoden und Techniken genetischer Tests ermöglichen es, Erbinformationen noch exakter zu lokalisieren, zu beschreiben und schließlich auch gezielter zu verändern.⁴ Dabei basieren Gentests auf dem Wissen über die Funktion von Genen. Das Wissen über die Funktion und Dysfunktion menschlicher Gene erlaubt längst die Möglichkeit, genetisch bedingte Krankheiten zu diagnostizieren. Somit eröffnet die genetische Diagnostik bei immer mehr Erbkrankheiten die Chance herauszufinden, welches Gen wie verändert ist und inwiefern dies zu einer Krankheit beiträgt.⁵ Um die Funktionsweise der genetischen Diagnostik zu erläutern, setzt dies das Verständnis der humangenetischen Grundlagen voraus, welche im Folgenden komprimiert erläutert werden.

Die in den Genen gespeicherten Informationen werden durch die Teilung der Zellen mit einer anschließenden Neukombination des genetischen Materials über die Generationen hinweg verbreitet. Auf diese Art wird die Weitergabe der genetischen Information gesichert, andererseits kommt es zu Neukombinationen verschiedenster Ausprägungen der Erbanlagen. Dies führt zu immer neuen Variationen zwischen den Menschen.⁶

Jede menschliche Zelle im Körper enthält im Zellkern 23 Chromosomenpaare mit der Erbsubstanz der Desoxyribonukleinsäure (DNA).⁷ Die DNA hat die Struktur einer rechtsgängigen Helix aus antiparallelen Strängen, die aus Nukleotiden bestehen. Nukleotide sind die Bausteine der DNA. Ein Nukleotid besteht aus einem Molekül 2-Desoxyribose, Phosphat und einer Base. Da es vier unterschiedliche Basen (Adenin,

³ Vgl. Bauer et al. 2008, S. 347.

⁴ Vgl. Hennen et al. 1996, S. 13.

⁵ Vgl. ebd., S. 17 f.

⁶ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S. 7 f.

⁷ Vgl. ebd., S. 6.

Cytosin, Guanin und Thymin) gibt, entstehen je nach Basenabfolge unterschiedliche Nukleotidketten. Im Inneren der Helixstruktur der DNA befinden sich Basen, außen Zucker und Phosphatreste. Die Struktur, bestehend aus den beiden Strängen, wird durch Wechselwirkungen zwischen den jeweils gegenüberliegenden Basen stabilisiert.⁸ Das Gen, welches ein Abschnitt der DNA ist, enthält in codierter Form Informationen, die für den Aufbau und die Steuerung aller zellulären Prozesse notwendig sind.⁹ Durch die Struktur und die Funktion des Gens lassen sich die Grundeigenschaften der Organismen wie Selbstvermehrung, Mutation und genetisch-biochemische Vorgänge erklären.¹⁰ Somit stellt die DNA das genetische Programm zur Steuerung aller lebenswichtigen Funktionen der Zellen dar und ist zudem die Bauanleitung für Genprodukte.¹¹ Dabei ist zu beachten, dass der in einem Gen enthaltene Code für ein Genprodukt wiederholt durch nicht codierende DNA-Sequenzen unterbrochen wird. Diese codierenden Abschnitte werden als Exons bezeichnet und die nicht codierenden als Introns.¹⁰ Schätzungsweise sind circa 25.000 Gene bei dem Menschen vorhanden und machen etwa 2 % der gesamten DNA-Sequenz aus.¹² Die Funktion der übrigen 98 % der DNA, die nicht codierend sind, ist noch nicht endgültig geklärt.¹³ Das primäre Ableseprodukt der DNA ist die Ribonukleinsäure (RNA). Hierbei dient ein Teil der auftretenden RNA-Moleküle als Zwischenstation für die Proteinsynthese. Dabei wird die Nukleotidabfolge der DNA zunächst in ein Einzelstrang-RNA-Transkript und dann in die Aminosäureabfolge des Proteins umcodiert. Bis auf wenige Ausnahmen werden die RNA-Moleküle jedoch nicht als Code für die Proteinsynthese verwendet. Für nicht codierende RNA-Moleküle hat man stattdessen eigenständige Funktionen bei zellulären Prozessen gefunden. Diese spielen bei der Entwicklung des Stoffwechsels, der Genregulation und der Entstehung von Krankheiten, eine relevante Rolle.¹⁴

Das Genom ist die Gesamtheit der Erbinformation und betrachtet die Erbanlagen eines ganzen Organismus.¹⁵ Die aus der Zellteilung entstammten Körperzellen der befruchteten Eizelle, weisen grundsätzlich das gleiche Genom auf. Somit kann für jedes Individuum eine genetisch gültige Information aus zellkernhaltigen Körperzellen in jedem Stadium gewonnen werden. Dadurch weist das Genom der Individuen die gleiche

⁸ Vgl. Schmidt 2017, S. 2-8.

⁹ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S. 9.

¹⁰ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 11.

¹¹ Vgl. Ziegler 2008, S. 25.

¹² Vgl. Hiddemann und Bartram 2010, S. 68.

¹³ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S.6.

¹⁴ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 13.

¹⁵ Vgl. Ziegler 2008, S. 26.

Grundstruktur auf, diese besitzt jedoch eine Vielzahl an Genvarianten. Mögliche Veränderungen des Genoms (Mutationen) können funktionelle Auswirkungen haben. Wenn sie nur die Körperzellen betreffen, so sind diese nicht vererbbar. Existieren Mutationen in allen Körperzellen und Keimzellen, werden diese als sogenannte Keimbahnmutationen bezeichnet.¹⁶

Wenn es um die genetische Untersuchung geht, kann sich diese auf unterschiedliche Fragestellungen und Inhalte beziehen. Dabei ist die Gendiagnostik im Stande, genau definierte Genorte zu analysieren. Sie kann unterschiedliche genomweite Herangehensweisen mit jeweils verschiedenen Datenmengen verfolgen. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung werden erst durch das Wissen um die phänotypische Bedeutung und deren Aussagekraft für das untersuchte Individuum relevant. Die Analyse bezieht sich auf die Diagnostik mit der konkreten Fragestellung, ob vererbte oder erworbene genetische Abweichungen bestehen, die einen Krankheitswert beinhalten können. Dabei werden die Chromosomen oder aber die Basenfolge an einem oder mehreren Genorten untersucht.¹⁷ In der Gendiagnostik erfolgt die Analyse auf den Ebenen der Chromosomen, der DNA und ihren Genprodukten sowie auch auf der Ebene der biochemischen Funktion und des Phänotyps. Diese Diagnostik basiert auf der Grundlage einer manifesten Erkrankung, zur Absicherung von Verdachtsdiagnosen oder um eine individuelle Prognose zu stellen, beziehungsweise um eine individuelle Therapie durchführen zu können.¹⁸

Je nach diagnostischer Zielsetzung werden verschiedene genetische Tests differenziert. Diese werden in präkonzeptionelle, pränatale und postnatale Diagnostik unterschieden. Bei der präkonzeptionellen Diagnostik erfolgt die Gendiagnostik vor der Zeugung. Im Mittelpunkt steht die Aufklärung der genetischen Veranlagung der Eltern, um genetische Dispositionen auszuschließen. Das geschieht in Form von ungerichteten Untersuchungen oder weil sich genetische Abweichungen bereits in früheren Schwangerschaften herausgestellt haben, beziehungsweise in der Verwandtschaft vorliegen. Steigt die Anzahl der untersuchten Genorte, so ist es auch wahrscheinlich, dass genetische Veränderungen gefunden werden. Diagnostiziert beispielsweise der Befund, dass ein Paar nicht auf natürlichem Wege ein Kind bekommen kann, so entstehen Konsequenzen für die individuelle Familienplanung für das Paar und es muss

¹⁶ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S. 12.

¹⁷ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 14 ff.

¹⁸ Vgl. Sperling 2009, S. 339.



gegebenenfalls entscheiden, auf ein Kind zu verzichten oder den Kinderwunsch durch eine künstliche Befruchtung zu realisieren.¹⁹

Wird eine genetische Diagnostik mit genetischem Material des sich entwickelnden Kindes durchgeführt, so handelt es sich um die pränatale Diagnostik. Ziel dabei ist es, Störungen vor der Geburt auszuschließen beziehungsweise den Nachweis einer genetisch bedingten Störung festzustellen. Eine pränatale Diagnose kann mitunter auch von Gynäkologen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge durch Fruchtwasseruntersuchungen erfolgen.²⁰ Diese Diagnostik ist mit besonderen Risiken für das ungeborene Kind assoziiert und wird daher nur für Risikoschwangerschaften empfohlen.²¹

Die postnatale Diagnostik umfasst diagnostische und prädiktive Untersuchungen nach der Geburt des Individuums. Dabei zielt die postnatale Diagnostik auf die Ermittlung von individuellen Merkmalen beziehungsweise auf Eigenschaften ab. Diese können beispielsweise bei einem Vorliegen einer bestimmten Krankheit, Informationen auf den künftigen Verlauf der Erkrankung preisgeben. Die Testergebnisse der Untersuchung gewähren dadurch einen Hinweis auf besonders schwere gesundheitliche Verlaufsformen oder Komplikationen.²² Unterdessen dienen prädiktive Tests zum Nachweis einer genetischen Disposition für einer Erkrankung.²³ Bei diesem Test können krankheitsbedingte Risikokonstellationen noch vor Ausbruch von klinischen Symptomen festgestellt beziehungsweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit bestimmt werden.²⁴

Die molekulare Analyse erfolgt also zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient noch keinerlei Symptome aufweist. Diese Untersuchung vermag jene Gendefekte zu identifizieren, die die Entwicklung einer Krankheit determinieren.²⁵ Hierbei ist der medizinische Nutzen entscheidend, der den Anstoß geben kann, präventiv oder therapeutisch tätig zu werden. Anhand des relativen Risikos, der Häufigkeit und der Schwere der Krankheit wird entschieden, ob eine prädiktive genetische Untersuchung zweckmäßig ist. Unter Berücksichtigung der Komplexität der Sachlage muss für jeden Genort und Genvariante, in Bezug auf die vorhandenen genetisch-epidemiologischen

¹⁹ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 61 f.

²⁰ Vgl. Hennen et al. 1996, S. 75.

²¹ Vgl. Propping 2014, S. 34.

²² Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 66.

²³ Vgl. Sperling 2009, S. 339.

²⁴ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S.25.

²⁵ Vgl. Reinhard et al. 2017.

Daten, von einem Experten festgelegt werden, ob eine prädiktive genetische Untersuchung sinnvoll ist.²⁶ Das verdeutlicht, dass die Auswahl des richtigen Tests entscheidend ist, um Anhaltspunkte für ein bestimmtes Krankheitsrisiko zu ermitteln.²⁷ In der Humanmedizin kommen noch weitere Einsatzmöglichkeiten für genetische Tests in Betracht. Diese betreffen die Untersuchung von Immunstörungen und Infektionskrankheiten sowie die Untersuchung von Tumorerkrankungen und Medikamentenunverträglichkeiten. Die Einteilung der zuvor vorgestellten Gentests dient der groben Klassifikation wobei die Grenzen zwischen den einzelnen Kategorien fließend sein können.²⁸

2.1.2 Gentechnische Methoden

Ziel einer Sequenzierung ist es, die Nukleotidabfolge der DNA zu bestimmen, wobei sich die DNA-Sequenzierung nach Sanger in zwei Teile (Synthesephase und Analysephase) gliedern lässt. In der Synthesephase, wird ein komplementärer Strang zur vorliegenden DNA durch einen Primer (kurzer Nukleotidstrang) und eine Polymerase (Enzym) synthetisiert. Zur Synthese liegen herkömmliche Desoxynukleotide vor, aber auch unterschiedlich markierte Didesoxynukleotide, deren Einbau direkt zum Abbruch der Synthese führt. Da jedoch nicht nur einer, sondern viele DNA-Stränge vorliegen, laufen mehrere Synthesen parallel ab. Wegen der hohen Anzahl an Synthesen entsteht eine Vielzahl von Fragmenten unterschiedlichster Längen. In der Analysephase werden diese durch eine Kapillarelektrophorese aufgetrennt. Anschließend bringt ein Laser die markierten Didesoxynukleotide zum Fluoreszieren, wodurch ein visuelles Muster entsteht, das die DNA-Sequenz widerspiegelt.²⁹ Die Sanger-Sequenzierung ist ein klassisches Diagnostikverfahren, gehört aber vor allem bei kleinen Veränderungen in der DNA und zur Quantifizierung definierter Zielstrukturen bis heute zu den wichtigen Schlüsseltechnologien³⁰.

Next Generation Sequencing (NGS), auch genannt Hochdurchsatzsequenzierung ist ein Überbegriff für verschiedene Methoden, mit denen es möglich ist, Millionen von DNA-Fragmenten gleichzeitig zu sequenzieren. Die meisten dieser Methoden funktionieren nach einem dreistufigen Prinzip. In der ersten Phase wird die DNA fragmentiert und den Fragmenten ein Adapter angehängt. Dieser dient als Bindestelle

²⁶ Vgl. Propping und Aretz 2004, S. 10.

²⁷ Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003, S. 26.

²⁸ Vgl. Sperling 2009, S. 339.

²⁹ Vgl. Schmidt 2017, S. 290-291.

³⁰ Vgl. Klein und Rost 2015.

für Träger und Primer bei der folgenden Amplifikation. Die vorbereiteten Fragmente werden auch DNA-Bibliothek genannt. Die zweite Phase dient der Vervielfältigung der DNA an einem festen Träger. In der dritten Phase wird die DNA sequenziert über die Analyse von Lichtsignalen beim Einbau der Nukleotide.³¹ Zu den Methoden des NGS gehört beispielsweise *Whole Genome Sequencing* (WGS), bei der die Gesamtheit der Nukleotidsequenzen aller 23 Chromosomenpaare und damit alle drei Milliarden Basenpaare des humanen Genoms sequenziert werden.³² Diese Methode ist deshalb die umfangreichste genetische Analysemethode. Bei der Exomsequenzierung werden nur die für Proteine codierenden Bereiche des Genoms untersucht, welche nur 1 % des Genoms ausmachen.³³ Jedoch sind schätzungsweise 85 % aller krankheitsverursachenden Mutationen in diesen Abschnitten angesiedelt.³⁴ Eine Beschränkung der Sequenzierung auf relevante Teile des Genoms kann durch den Einsatz von Panel-Diagnostik erfolgen. Bei diesem Verfahren werden meist nur circa 10-50 krankheitsverursachende Gene oder Genabschnitte gezielt sequenziert.³⁵

Zusammen mit den Methoden des NGS gehören DNA-Arrays zu den wichtigsten modernen Methoden in der genetischen Diagnostik. DNA-Arrays basieren auf dem Prinzip der Hybridisierung der vervielfältigten DNA-Probe mit einer DNA-Sonde, die an einem Träger befestigt ist.³⁵ Diese Methode ermöglicht eine präzisere Untersuchung als beispielsweise das Mikroskop und findet seit ungefähr zehn Jahren verstärkte Anwendung in der Diagnostik. Besondere Relevanz zeigt die Methode bei krankheitsassoziierten submikroskopischen Strukturveränderungen der DNA, wie zum Beispiel Mikrodeletionen, Mikroduplikationen oder Kopienzahlvarianten.³⁶

2.1.3 Gesetzesrahmen

Genetische Informationen und das Aufkommen der Gentechnologie, sowie die zunehmende Nutzung genetischer Analysen bieten die Möglichkeit nicht nur einzelne Gene zu untersuchen, sondern multiple oder genomweite Analysen durchzuführen. Diese Fortschritte in der Exom- oder Gesamtgenomanalyse stellen jedoch auch

³¹ Vgl. Schmidt 2017, S. 292.

³² Vgl. Venter et al. 2001.

³³ Vgl. Choi et al. 2009.

³⁴ Vgl. Majewski et al. 2011.

³⁵ Vgl. Klein und Rost 2015.

³⁶ Vgl. Heinrich et al. 2009.

gesetzliche Anforderungen. Das führt in der Praxis mitunter zu der Frage, wie mit diesen erzeugten genetischen Daten umgegangen werden soll.³⁷

Werden derartige Untersuchungen durchgeführt, ist im Einzelfall zu klären, inwieweit nicht ausgewertete Sequenzdaten, die möglicherweise gesundheitsrelevante Informationen enthalten können, aufbewahrt werden sollen, um sie zu einem späteren Zeitpunkt gegebenenfalls noch zu nutzen.³⁸ Wenn genetische Untersuchungen durchgeführt werden, gilt als oberster Grundsatz die Beachtung der Menschenwürde. Dieser Grundsatz wird in den Artikeln 11-14 des Menschenrechtsübereinkommens zur Biomedizin des Europarates enthaltenen Regelungen verdeutlicht. Aus diesen Vorgaben geht hervor, dass die Würde und das Persönlichkeitsrecht des Menschen gewahrt werden muss. Das impliziert die Vermeidung von jeglicher Diskriminierung auf Grundlage seines genetischen Erbes.³⁹

Geht es um die Preisgabe und Verwendung persönlicher Daten, wird das Recht auf eine informationelle Selbstbestimmung gemäß Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes (GG) berührt. Dieses Recht soll das Interesse der Vertraulichkeit und personenbezogene Daten schützen. Dabei soll jede Person selbst über ihre Daten verfügen können. Dieser Schutz des informationellen Selbstbestimmungsrechts ist das wichtigste Leitprinzip des Gendiagnostikgesetzes (GenDG).⁴⁰ Obwohl im GenDG nicht explizit Zusatzbefunde erwähnt werden, haben einige Regelungen doch Auswirkungen auf den Umgang mit diesen. In dem angeführten Gesetz, welches im Jahre 2010 in Kraft getreten ist, geht der Gesetzgeber davon aus, dass es sich bei genetischen Daten um besondere Daten handelt. Diese Begründung liegt in der langen Aufbewahrung von Informationen und darin, dass persönliche identitätsrelevante Gesundheitsdaten mit einem hohem prädiktiven Potential verbunden sind. Mit diesen Daten kann eine Verbindung zur Ethnie hergestellt werden. Diese wiederum können ein Potential für eine soziale Diskriminierung bergen.⁴¹ Zudem können sie gegebenenfalls auch Informationen über Dritte offenbaren.⁴²

Findet WGS im medizinischen Kontext statt, bedeutet das, wie eingangs erläutert, einen Eingriff in die Rechte des Patienten. Dabei muss mit dem Betroffenen die voraussichtlich gesundheitliche Reichweite des Eingriffs und die damit einhergehenden

³⁷ Vgl. Cramer 2016, S. 512.

³⁸ Vgl. ebd., S. 513.

³⁹ Vgl. Kern 1998.

⁴⁰ Vgl. Vossenkuhl 2013, S. 77.

⁴¹ Vgl. Winter et al. 2001, S. 422.

⁴² Vgl. BT-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008.

entscheidungsrelevanten Resultate in der Aufklärung besprochen werden.⁴³ Das entscheidende Instrument zur Ausübung des informationellen Selbstbestimmungsrechts ist dabei die Vereinigung von Einwilligung, Aufklärung und Beratung gemäß §§ 8-10 GenDG.⁴⁴ Die Aufklärung und Beratung muss zwingend durch einen Arzt erfolgen. Bei medizinischen Maßnahmen ist generell die informierte Zustimmung nach dem GenDG für genetische Untersuchungen eine Zulässigkeitsvoraussetzung. Ebenso ist die ausdrückliche schriftliche Einwilligung des Betroffenen fest vorgeschrieben. Das beinhaltet die Entscheidung über die Vornahme der Untersuchung, deren Umfang sowie das Ausmaß der Kenntnisnahme ihrer Ergebnisse (§ 8 GenDG). Proben, die zweckgebunden sind, also für konkrete interne oder externe Forschungsvorhaben genutzt werden, sind in Ausnahmefällen ohne Einwilligung des Patienten möglich. Diese müssen jedoch zeitlich und inhaltlich begrenzt sein.⁴⁵ Das GenDG legt als Aufklärungsinhalt unter anderem fest, dass die zu untersuchende Person durch den verantwortlichen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung zu informieren ist. Der Arzt muss sich davon überzeugen, dass diese Person die Erklärungen verstanden hat und sich über dessen Bedeutung und Tragweite seiner Entscheidung im Klaren ist (§§ 8 f. GenDG).⁴⁶ Zudem muss der Patient über Risiken im Zusammenhang mit der Kenntnis der Untersuchungsergebnisse und der Gewinnung der genetischen Probe aufgeklärt werden.⁴⁷ Bei der Entstehung des GenDG hat sich der Gesetzgeber für die Generierung eines umfassenden Arztvorbehalts entschieden. Dieser Vorbehalt führt dazu, dass genetische Untersuchungen ausschließlich von Ärzten durchzuführen sind. Hierdurch soll die Qualität genetischer Tests sichergestellt und eine adäquate, kompetente Durchführung gewährleistet werden.⁴⁸

Werden genetische Daten erhoben und verwertet, berührt dies zentrale Inhalte wie das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen. Diese gehören unmittelbar zu dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht und werden aus dem GG abgeleitet.⁴⁹ Im Kontext genetischer Information wird das Recht auf Wissen und Nichtwissen allgemein definiert als ein Recht, seinen eigenen genetischen Status zu kennen beziehungsweise diesen

⁴³ Vgl. Damm 2011, S. 274.

⁴⁴ Vgl. Vossenkuhl 2013 S.78.

⁴⁵ Vgl. Sperling 2009, S. 364.

⁴⁶ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 80.

⁴⁷ Vgl. BT-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, S. 27.

⁴⁸ Vgl. BT-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, S. 25.

⁴⁹ Vgl. Sperling 2009, S. 366.

Status nicht kennen zu wollen.⁵⁰ Er hat ein ausdrückliches Recht auf Nichtwissen (§ 9 Abs. 2 GenDG), was mit dem international anerkannten Vorstellungen zum Patientenrecht übereinstimmt. Demnach hat jeder Mensch selbstverantwortlich über sein eigenes Wohl zu entscheiden.⁵¹

Möchte der Patient sein Recht auf Wissen geltend machen, so muss er über seine Befunde aufgeklärt werden und erhält Informationen über seine Prognose.⁵² Beide Rechte sind auf der Verfassungsebene dem Schutzbereich des allgemeinen Persönlichkeitsrechts zuzuordnen.⁵³ Diese Grundrechte schützen die Persönlichkeit, die Selbstbestimmung und die Privatsphäre. Der Schutzbereich umfasst sowohl den Gesundheitszustand, die seelische Verfassung, den Charakter sowie die genetischen Daten des Menschen.⁵⁴

Nach der Begründung des GenDG muss auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass bei Bestehen eines ärztlichen Behandlungsvertrages (im Rahmen von diagnostischen, pränatalen oder postnatalen Untersuchungen) Zufallsbefunde entstehen können. Das impliziert, dass bei der Aufklärung und Einwilligung angegeben wird, ob und inwieweit Zufallsbefunde mitgeteilt werden sollen (§§ 8-11 GenDG). Etwaige Zusatzbefunde verpflichten den Arzt nicht zu einer sofortigen Mitteilung, denn es bedarf erst einer hinreichenden medizinischen Grundlage. Dabei muss der Arzt abschätzen, ob aus einer Mitteilung von Zusatzbefunden kein zusätzlicher Schaden für die Person resultiert. Entstehen bei der Untersuchung Zusatzbefunde, dürfen diese nur im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden.⁵⁵

Genetische Proben können nach § 13 GenDG auch zu Zwecken verwendet werden, für die sie nicht generiert wurden, sofern dies nach anderen gesetzlichen Vorschriften zulässig ist. Das ermöglicht, dass Proben, die zu medizinischen Zwecken gewonnen wurden, später auch im Bereich der Forschung oder bei der Strafverfolgung eingesetzt werden können.⁵⁶ Ermittelte Ergebnisse, die zu medizinischen Zwecken genetischer Untersuchungen und Analysen erhoben wurden, sind in den Untersuchungsunterlagen aufzubewahren. Diese müssen jedoch vernichtet werden, wenn die Aufbewahrungszeit von zehn Jahren abgelaufen ist oder soweit der Betroffene sich dafür entschieden hat,

⁵⁰ Vgl. Bund-Länder-Arbeitsgruppe 1990, S. 2.

⁵¹ Vgl. UNESCO-Generalkonferenz 1997, Artikel 5 c.

⁵² Vgl. Damm 2011, S. 274.

⁵³ Vgl. Scherrer 2012.

⁵⁴ Vgl. Langanke et al. 2015, S. 40.

⁵⁵ Vgl. Langanke et al. 2015, S. 11.

⁵⁶ Vgl. BT-Drucksache 16/10532 vom 13.10.2008, S. 30.

keine Kenntnis des Untersuchungsergebnisses zu nehmen (§ 12 Abs. 1 GenDG). Besteht Grund zur Annahme, dass durch die Vernichtung der Untersuchungsunterlagen schutzwürdige Interessen des Betroffenen beeinträchtigt würden oder der Betroffene einer längeren Speicherung schriftlich zugestimmt hat, müssen die Ergebnisse durch den Arzt gemäß § 12 GenDG gesperrt werden. Diese Regelungen gelten auch für die von ärztlicher Seite mit der Durchführung der genetischen Analyse beauftragten Institutionen wie beispielsweise Labore, die die genetische Analyse vornehmen und in der Regel aufbewahren.⁵⁷

2.1.4 Finanzierung

Eine erfolgreiche Gesundheitsversorgung ist immer mit einem Kostenaufwand verbunden. Durch diesen Zusammenhang ist es von praktischer Relevanz, ob und in welchem Umfang die Maßnahmen von gendiagnostischen Untersuchungen finanziell getragen werden.⁵⁸ Dabei ist zu beachten, dass andere Finanzierungsregelungen in der ambulanten Versorgung gelten als bei einer stationären Behandlung im Krankenhaus.⁵⁹

Die Gesamtvergütung der vertragsärztlichen Versorgung basiert auf dem Prinzip der modifizierten Einzelleistungsvergütung, wobei der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) den Ausgangspunkt bildet.⁶⁰ Gemäß der Autoren Klein und Rost war lange Zeit die Abrechenbarkeit anderer DNA-Sequenzanalysen als die Sanger-Sequenzierung nicht möglich, obwohl in vielen Industrienationen bereits Panel-Diagnostik eingesetzt wurden⁶¹. Jedoch wurde 2016 der EBM-Katalog humangenetischer Leistungen grundlegend überarbeitet und an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst. Die wesentliche Neuerung ist, dass die Gebührenordnungsposition nicht mehr nach der methodischen, sondern der pathogenetischen Beschreibung festgelegt wird. Dies ermöglicht methodenfreie Leistungsinhalte, sodass nicht mehr die Methode maßgebend für die Abrechnung ist, sondern die an dem Fall orientierten Kosten. Das bietet dem Humangenetiker den Anreiz, die kostengünstigere Methode für die Untersuchung zu verwenden.⁶²

Die Vergütung privatärztlicher Leistungen basiert auf der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), einem Katalog abrechnungsfähiger Leistungen, und entspricht der reinen

⁵⁷ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 84.

⁵⁸ Vgl. Keil 2015, S. 104.

⁵⁹ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 100.

⁶⁰ Vgl. Stillfried et al. 2015, S.301, 322-326.

⁶¹ Vgl. Klein und Rost 2015.

⁶² Vgl. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016.

Einzelleistungsvergütung.⁶³ Gelistet sind hier Leistungen für Versicherte der privaten Krankenversicherung, aber auch für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung. Die hier gelisteten sogenannten Individuellen Gesundheitsleistungen betreffen die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung. Sie sind nicht im EBM enthalten und müssen nach einer Vereinbarung mit dem Arzt selbst durch die Versicherten gezahlt werden.⁶⁴

Die Abrechnung stationär erbrachter Leistungen erfolgt grundsätzlich über diagnosebezogene Fallpauschalen. Jedem Patienten wird pro Krankenhausaufenthalt eine der *Diagnosis Related Groups* (DRG) zugeordnet. Ist im Einzelfall eine sachgerechte Finanzierung über eine DRG-Fallpauschale nicht möglich, so kann die Finanzierung über Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) verlaufen.⁶⁵

Abweichend von der stationären Leistungserbringung dürfen NUB in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens dieser neuen Methode erklärt hat. Zudem muss deren medizinische Erfordernis und Ökonomie nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis in der jeweiligen Therapierichtung, gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V (2014) festgestellt werden.⁶⁶ Geht es um die Regelung zur Kostenübernahme von genetischen Untersuchungen, wird zwischen genetischen Untersuchungen zur Therapieplanung und sonstige genetische Untersuchungen unterschieden, wobei letztere hauptsächlich im vertragsärztlichen Versorgungsbereich erbracht werden. Bei der Therapieplanung stehen häufig Arzneimitteltherapien im Fokus, welche mit Hilfe gendiagnostischer Methoden auf den Patienten zugeschnitten werden sollen. Zu sonstigen genetischen Leistungen zählen zum Beispiel genetische Untersuchungen zur Krankenbehandlung, medizinische Vorsorgeleistung und Leistungen zur Früherkennung von Krankheiten.⁶⁷ Sind diese Leistungen im EBM unter einer Gebührenordnungsposition gelistet, können sie abgerechnet werden. Die Methoden des NGS werden vor allem zu diagnostischen und prädiktiven Zwecken angewandt. Zur genetischen Untersuchung zur Therapieplanung sind häufig klassische Methoden ausreichend.⁶⁸

⁶³ Vgl. Simon 2013, S. 164-165.

⁶⁴ Vgl. Hermanns et al. 2015, S. 59.

⁶⁵ Vgl. Degener-Hencke in: Huster/Kaltenborn, Krankenhausrecht, 2010, § 5, Rn. 147.

⁶⁶ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013, S. 100-104.

⁶⁷ Vgl. Huster und Gottwald 2012.

⁶⁸ Vgl. Xue et al. 2015.

2.2 Zusatzbefunde

2.2.1 Allgemeines

Zusatzbefunde (auch Zufalls-, Überschuss- oder Nebenbefunde) sind in den vergangenen Jahren immer stärker in den Fokus von Ärzten, Naturwissenschaftlern und Ethikern gerückt. Dabei stellt das Auftreten von Zusatzbefunden keineswegs ein neuartiges Phänomen dar, sondern kann seit jeher bei der Durchführung diagnostischer Verfahren auftreten.⁶⁹ Um Zusatzbefunde handelt es sich, wenn bei der Durchführung einer diagnostischen Maßnahme Befunde auftreten, die mit den Symptomen oder der Erkrankung, wegen derer sich der Patient in Behandlung begeben hatte, in keinerlei Verbindung stehen. Sie können aber dennoch eine Bedeutung für den Gesundheitszustand der untersuchten Person oder ihrer Verwandten haben.⁷⁰ Als Beispiel zu nennen sind hier diagnostische Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Sonographie bei denen teilweise zufällig Tumore entdeckt werden können. Man spricht bei solchen zufällig entdeckten Tumoren, die vor allem in der Nebenniere oder der Hypophyse auftreten, von Inzidentalomen.⁷¹ So wurden in einer Studie mit 1.000 gesunden Freiwilligen bei 18 % der mittels MRT am Kopf Untersuchten zufällig auftretende Befunde gefunden⁷². Je hochauflösender diese bildgebenden Verfahren werden, umso höher ist auch die Wahrscheinlichkeit einen solchen Zusatzbefund zu erhalten, weshalb eine Zunahme dieser Diagnosen mit den fortschreitenden technischen Entwicklungen zukünftig zu erwarten ist. Auch in der genetischen Diagnostik ist mit dem Fortschreiten der technischen Methoden und insbesondere mit dem Einsatz von NGS-Methoden, welche große Datenmengen generieren, mit einer Zunahme von unerwarteten **Diagnosen** zu rechnen.

Mit einer steigenden Anzahl und daher höheren Wahrscheinlichkeit eines Auftretens solcher neben der eigentlichen Fragestellung erhobenen Befunde ist ihre Bezeichnung mit Bedacht zu wählen. In der deutschen ebenso wie in der englischen Sprache wird hierbei keine einheitliche Nomenklatur verwendet und die Begriffe Zufallsbefund (*incidental finding*) und Zusatzbefund (*unsolicited finding*) werden oftmals synonym verwendet. Als Zufallsbefund definiert sich ein Untersuchungsergebnis, wenn keine gezielte Suche nach diesem stattfand und mit dem Auftreten eines solchen Befundes

⁶⁹ Vgl. Langanke et al. 2015, S.2.

⁷⁰ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2013.

⁷¹ Vgl. Kanagarajah et al. 2012.

⁷² Vgl. Katzman et al. 1999.

nicht zu rechnen war.⁷³ Betrachtet man jedoch die heutzutage immer öfter genutzten Verfahren wie Ganzkörper-MRT oder WGS, so kann man bei diesen mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass weitere Befunde neben der eigentlichen Fragestellung auftreten. Die Unvorhersehbarkeit weiterer Befunde fällt somit als Kriterium weg, weshalb teilweise von einem zukünftigen Verschwinden von Zufallsbefunden gesprochen wird. Weiterhin stellt sich die Frage, welche Befunde als Normal- und welche als Zusatzbefunde angesehen werden.⁷⁴ Im Forschungsrahmen ist diese Unterscheidung bereits kaum mehr gegeben und wird auch in der medizinischen Diagnostik, beispielsweise mit der Nutzung von genomweiten Assoziationsstudien zur prädiktiven Analyse für multifaktorielle Erkrankungen, immer uneindeutiger.⁷⁵ Diese semantischen Diskussionen sollen hier jedoch nicht weiter vertieft werden. In dieser Arbeit wird sich auf den Begriff Zusatzbefund beschränkt, welcher allgemein alle über die ursprüngliche Fragestellung hinaus auftretenden Befunde, nach welchen nicht intentional gesucht wurde, umschließt.

2.2.2 Zusatzbefunde in der Gendiagnostik

In der genetischen Forschung und Diagnostik hat sich in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer hochauflösender und breit angelegter Verfahren etabliert. Vor allem die Zunahme an Sequenzierungen, die große Genomabschnitte erfassen, (siehe 2.1.2 Gentechnische Methoden, Seite 7) liefern eine Vielzahl von Informationen, unter denen sich neben dem ursprünglich betrachteten Sachverhalt weitere Befunde befinden können. Diese Zusatzbefunde können von mehr oder weniger hoher Relevanz für den Patienten sein. Je größer die Informationsmenge ist, die das gewählte Verfahren dabei liefert, desto wahrscheinlicher wird auch das Auftreten von Zusatzbefunden. Es wird geschätzt, dass bei circa 1 % der Bevölkerung eine behandlungsbedürftige Genmutation vorliegen könnte. Somit wird auch für die nächsten Jahre von einer weiterhin stark steigenden Anzahl von Zusatzbefunden ausgegangen.⁷⁶

Eine Klassifizierung der Zusatzbefunde in unterschiedliche Kategorien zur differenzierteren Betrachtung ist daher angebracht. Es existieren verschiedene Einteilungen von Zusatzbefunde. Diese werden unter anderem nach Berg *et al.*, anhand

⁷³ Vgl. BT-Drucksache 16/12000 vom 17.02.2009, S.99.

⁷⁴ Vgl. Molnár-Gábor *et al.* 2014, S. 82 f.

⁷⁵ Vgl. Wellcome Trust Case Control Consortium 2007.

⁷⁶ Vgl. Rudnik-Schöneborn *et al.* 2014.





der Relevanz und des klinischen Nutzens der Befunde, in drei Gruppen eingeteilt.⁷⁷ Auch andere Autoren nutzen ähnliche Einteilungen in drei Kategorien, wobei sie unterschiedliche Schwerpunkte setzen, beispielsweise auf den zu erwartenden Nutzen⁷⁸ oder den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns⁷⁹. In dieser Arbeit soll sich an der von anderen Forschungsgruppen oftmals verwendeten Einteilung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik orientiert werden, die in vier Kategorien unterteilt.⁸⁰ Unter Kategorie 1 fallen Befunde zu genetischen Eigenschaften, aus denen ein relevantes Risiko für das Auftreten einer Erkrankung erwächst, für die es eine wirkungsvolle Therapie beziehungsweise geeignete Vorsorgemaßnahmen gibt. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um autosomal-dominante Erkrankungen, wie zum Beispiel Krebs syndrome oder Herz- und Kreislauf erkrankungen. Kategorie 2 umfasst genetische Eigenschaften für eine Erkrankung, die jedoch zum Zeitpunkt der Diagnostik noch nicht effektiv therapiert werden kann. Diese umfasst Störungen, die im Laufe des Lebens zu neurologischen Symptomen wie beispielsweise Lähmungen, Demenz oder Hirnfunktionsstörungen führen können. Dabei ist die Vererbung häufig autosomal-dominant.⁸¹ Genetische Eigenschaften, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung erhöhen, werden der Kategorie 3 zugeordnet. Zu dieser Kategorie gehören viele multifaktorielle Erkrankungen. Die letzte Kategorie, Kategorie 4, beinhaltet genetische Eigenschaften, welche für die untersuchte Person selber keinen Einfluss haben, jedoch für Angehörige und Nachkommen von Bedeutung sein können. So können etwa Eltern Träger erblicher Störungen sein, ohne selbst Symptome zu zeigen. Ihre künftigen Kinder erkranken, wenn sie Mutationen von beiden Eltern erben. Wenn Mutationen am X-Chromosom gesunder Frauen oder Mädchen nachgewiesen werden, sind bei künftigen Söhnen, die dieses mutierte X-Chromosom erben, Erkrankungen zu erwarten (beispielsweise die Rot-Grün-Blindheit). Bei solchen auf den Geschlechtschromosomen liegenden Mutationen besteht ein bedeutend höheres Erkrankungsrisiko als bei Mutationen auf anderen Chromosomen, bei denen für einen Krankheitsausbruch beide Eltern Anlageträger sein müssen.⁸²

⁷⁷ Vgl. Berg et al. 2011.

⁷⁸ Vgl. Wolf et al. 2008.

⁷⁹ Vgl. Mayer et al. 2011.

⁸⁰ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2013.

⁸¹ Vgl. Rudnik-Schöneborn et al. 2014, S. 13-15.

⁸² Vgl. Rudnik-Schöneborn et al. 2014, S. 15-17.

2.2.3 Ethische Probleme von Zusatzbefunden in der Genetik

Die Gendiagnostik beschäftigt sich jeden Tag mit einer großen Vielzahl an Informationen und Daten. Die einen sind beabsichtigt, andere sind zusätzlich. Es sind Daten, die über gegenwärtige und zu einem gewissen Teil auch über eine möglich zukünftige Krankheit oder Gesundheit informieren. Diese Daten entscheiden unter anderem darüber, wie sich Eltern verhalten sollen, deren ungeborenes Kind mit einer großen Wahrscheinlichkeit an Trisomie 21 erkrankt. Ebenso können Familienangehörige darüber informiert werden, ob Angehörige zu Pflegefällen werden.⁸³ Dieses Datenmaterial birgt also positive und negative Nachrichten für die Patienten selbst und ihre Angehörige.⁸⁴ Wenn die Befunde jedoch nicht zu den beabsichtigten Informationen gehören, stehen Ärzte und vor allem die Patienten vor der Entscheidung in welcher Art und Weise die Weitergabe jener zusätzlichen Informationen verlaufen wird.⁸⁵ Hat der Patient hier ein Recht auf Nichtwissen oder ein Recht auf Wissen beziehungsweise dürfen ihm relevante Informationen über seinen Gesundheitszustand überhaupt verwehrt werden? Hierzu äußert sich der Deutsche Ethikrat (siehe 2.1.3 Gesetzesrahmen, Seite 8) inwieweit der Patient von seinem Recht auf Nichtwissen, sowie vom Recht auf Wissen nach eigener Entscheidung Gebrauch machen darf.⁸⁶

Die Ethik befasst sich mit der Begründung des moralisch richtigen Handelns. Die Medizinethik ist ein Teilgebiet eben dieser Fachdisziplin. Sie plädiert für Autonomie und Selbstbestimmung des Patienten.⁸⁷ Diese Annahme knüpft an die deontologische Ethik an, welche durch Immanuel Kant postuliert wurde.⁸⁸

Nach Kant ist der Mensch ein Vernunftwesen und handelt frei und unabhängig von anderen. Der Mensch ist somit durch seine Autonomie des Willens begründet. Kants Schriften zur Menschenwürde und Menschenrechte nehmen in der Medizinethik eine bedeutende Rolle ein.⁸⁸ Mit der Gründung der Medizinethik in der Mitte des 20. Jahrhunderts veränderte sich gleichzeitig das Arzt-Patienten-Verhältnis. Hierdurch

⁸³ Vgl. Schmidtke 2002.

⁸⁴ Vgl. Zerres 2003.

⁸⁵ Vgl. Langanke et al. 2015, S. 10.

⁸⁶ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013.

⁸⁷ Vgl. Wiesing 2008, S. 23 ff.

⁸⁸ Vgl. Kant und Valentiner 2012.

wurde die Entscheidungsautorität des Arztes hinterfragt und die Selbstbestimmung des Patienten gewann an Bedeutung.⁸⁹

Im Zuge dessen nahmen sich Beauchamp und Childress Kant und anderer philosophischer Gründungsväter an und entwickelten daraus das prinzipienethische Modell. Jenes Modell besteht aus vier moralischen Grundprinzipien. Das Prinzip des Respekts vor der Autonomie fordert die Berücksichtigung der Wünsche, Ziele und Wertvorstellungen des Patienten. Das Prinzip des Nichtschadens versucht das Patientenwohl aktiv zu fördern und etwaige schädliche Handlung zu vermeiden. Das Wohlergehen des Patienten wird im Zuge des Prinzips des Wohltuns aufgegriffen, welches die Verpflichtung umfasst, dass der Arzt Krankheiten behandeln und vermeiden soll. Das Prinzip der Gerechtigkeit zielt hingegen auf eine faire Verteilung von Gesundheitsleistungen ab.⁹⁰ Der Grundgedanke des Rechts auf Wissen und des Rechts auf Nichtwissen spiegelt sich hier vor allem in den ersten drei Annahmen wider.

Das Wissen über eine bestimmte Erkrankung kann den Patienten eine gewisse Orientierung bieten und dadurch über spätere Lebensabschnitte entscheiden (Prinzip des Respekts vor der Autonomie). Es könnten mitunter Therapien angeboten werden, welche dem Patienten ohne dieses Wissen verwehrt blieben.⁹¹ Somit könnten mögliche Risikoerkrankungen durch frühzeitige Vorsorgeuntersuchungen rechtzeitig entdeckt und Heilungschancen erhöht werden. Die Patienten können also im Falle einer Erkrankung ihr Leben gezielt auf die Behandlung ausrichten (Prinzip des Wohltuns). Die Entscheidung des Betroffenen für oder gegen die Kenntnisnahme der eigenen genetischen Information liegt bei ihm selbst.⁹² So kann jeder Betroffene entweder von seinem Recht auf Wissen oder von seinem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen. In diesem Zusammenhang hat der Mensch sein Recht auf Nichtwissen gesellschaftlich und sogar politisch manifestieren können.⁹³

Der Mensch genießt seit jeher ein gewisses Maß an Handlungssicherheit. Im Zuge der Industrialisierung gewöhnt er sich aber auch zunehmend immer stärker an seine neu erkämpfte Individualität, welche andererseits mit einem Gefühl der Unsicherheit einhergehen kann.⁹⁴ Das Gefühl der Unsicherheit mündet darin, dass der Mensch seine Planungs- oder Orientierungssicherheit langsam verliert. So hat der Mensch begonnen

⁸⁹ Vgl. Wiesing 2008, S. 31 ff.

⁹⁰ Vgl. Beauchamp und Childress 2013.

⁹¹ Vgl. Kern 1998.

⁹² Vgl. Rödinger 2010.

⁹³ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013.

⁹⁴ Vgl. Beck-Gernsheim 1994.

Risiken in seinem Lebensverlauf zu minimieren.⁹⁵ Das Recht auf Nichtwissen bietet einen möglichen Schutzschild für den Betroffenen. Der Mensch kann sich folglich auf nichts mehr verlassen und fühlt sich in seiner Umgebung nicht mehr sicher.

Generiert der Arzt bei einer genetischen Diagnose einen Zusatzbefund, kann dieser gravierende gesundheitliche Folgen für den untersuchten Patienten haben. Die Kenntnis über den Zusatzbefund kann Lebensentwürfe zerstören und Menschen verzweifeln und hoffnungslos werden lassen.⁹⁶ Auch ist ein Diskriminierungspotential durch bestimmte genetische Eigenschaften gegeben. Diese können Nachteile für Arbeitnehmer oder Versicherte bedeuten.⁹⁷ Die Offenlegung über diese Kenntnisse von Krankheitsanfälligkeit bedeutet ein hohes Belastungspotenzial für den Patienten. Um dies zu verhindern, hat der Deutsche Ethikrat mit Bezug auf das Gendiagnostikgesetz eine verbesserte Aufklärung der Ärzte gegenüber den Patienten gefordert.⁹⁸ Anhand der Aufklärung über die Bedeutung von eventuell risikobehafteten Erkrankungen und dem Aufzeigen von Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten, soll die Selbstüberforderung des Menschen eingedämmt werden.⁹⁹

2.2.4 Ökonomische Aspekte

Zur ökonomischen Betrachtung von Zusatzbefunden muss eine Vielzahl von Kosten- und Nutzeneffekten bei unterschiedlichen Akteuren erfasst und bewertet werden. Diese können sowohl direkt als auch indirekt auftreten. Für eine umfassende Analyse reicht es also nicht, die direkten Kosten der genetischen Analysen sowie durch Zusatzbefunde bedingte Folgekosten für weitere Diagnostik und Therapie aufzuschlüsseln. Ebenso können auch indirekte Kosten, welche nicht direkt beim Patienten oder der Krankenkasse entstehen, auftreten. Dies betrifft beispielsweise eine mit dem Zusatzbefund einhergehende Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Als weitere wichtige Kosten müssen daneben intangible Kosten, also Kosten, welche nicht direkt monetär zu erfassen sind, berücksichtigt werden.¹⁰⁰

Es stellt sich daher die Frage, welche vergleichende Studienform zur Beurteilung der ökonomischen Aspekte von Zusatzbefunden geeignet ist.¹⁰¹ Während die Kosten-Nutzen-Analyse alle Effekte in Geldeinheiten darstellt und vergleicht, werden bei der

⁹⁵ Vgl. Koselleck 1977 und Wehling 2006.

⁹⁶ Vgl. Taupitz 1998.

⁹⁷ Vgl. Schmidtke 2001 und Schmidtke 2002.

⁹⁸ Vgl. Deutscher Ethikrat 2013.

⁹⁹ Vgl. Vogt 2009.

¹⁰⁰ Vgl. Greiner und Damm 2012.

¹⁰¹ Vgl. Schöffski 2012.

Kosten-Effektivitäts-Analyse die Kosten in Geldeinheiten und die Ergebnisse in nicht-monetären Einheiten wie zum Beispiel gewonnenen Lebensjahren oder verhinderten Krankheitstagen dargestellt. Die Kosten-Nutzwert-Analyse ähnelt der Kosten-Effektivitätsanalyse, wobei sie das Ergebnis ebenfalls in nicht-monetärer Form als qualitätsadjustierte Lebensjahre (*Quality adjusted life years, QALY*) misst. Welche Studienform gewählt wird, hängt von der genauen Forschungsfrage ab. In der gesundheitsökonomischen Praxis werden Kosten-Nutzen-Analysen aufgrund der Schwierigkeit der monetären Abbildung des Nutzens selten genutzt.¹⁰² Jedoch sind auch vollständige Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analysen aufgrund der Vielzahl von zu beachtenden Faktoren nicht einfach zu erstellen.

Für den Patienten können etwaige Zusatzbefunde einen Nutzen stiften, indem beispielsweise die Ursache von Symptomen geklärt, eine Therapie frühzeitig begonnen und somit Folgen einer Erkrankung verringert oder allgemeiner seine Lebensqualität verbessert werden können. Das Wissen über einen Zusatzbefund kann jedoch auch Nachteile und Kosten für einen Patienten haben. So können negative psychische und soziale Effekte die Folge einer bekannten genetischen Erkrankungsdisposition sein.¹⁰³ Auch beim Abschluss von Lebensversicherungen, bei der Arbeitsplatzwahl und der Familienplanung kann sich eine mögliche Diagnose negativ auswirken und mit zusätzlichen Kosten verbunden sein.¹⁰⁴

Die Auswirkungen der Kosten von Zusatzbefunden auf das Gesundheitssystem allgemein sind noch nicht ausreichend erfasst. Die Wahl des verwendeten Sequenzierungsverfahrens beeinflusst sowohl die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Zusatzbefunden als auch die Kosten des Sequenzierungsvorgangs. So geben Studien die Kosten pro sequenziertem Megabasenpaar (Mbp) zwischen 500 USD mit der Sanger-Sequenzierung¹⁰⁵ und < 0,07 USD beim NGS mittels des SOLiD® 5500 von Life Technologies¹⁰⁶ an. In einer aktuellen deutschen Studie wurden pro WGS zwischen 1.411,20 EUR und 3.858,06 EUR je nach verwendeter Sequenzierungsplattform (HiSeq Xten™ oder HiSeq 2500™) ermittelt. Die Kosten von 3858,06 EUR setzen sich zusammen aus 2848,08 EUR für das Sequenzierungsmaterial, 396,94 EUR für Personal und 607,39 EUR für Erwerb und Wartung des Geräts.¹⁰⁷ Die Autoren weisen darauf hin,

¹⁰² Vgl. Schulenburg et al. 2013, S. 30.

¹⁰³ Vgl. Hubbard 1993.

¹⁰⁴ Vgl. Taupitz 2002.

¹⁰⁵ Vgl. Kircher und Kelso 2010.

¹⁰⁶ Vgl. Glenn 2011.

¹⁰⁷ Vgl. Plöthner et al. 2016.

dass trotz der vergleichsweise hohen Kosten auch Kosteneinsparungen durch WGS entstehen. Diese ergeben sich aus verhinderten Folgekosten, zum Beispiel durch schnellere Diagnosefindung und frühzeitige Intervention.¹⁰⁸ Betrachtet man die durchschnittlichen Sequenzierungskosten seit der ersten WGS im Jahr 2001, welche circa 100 Millionen USD betragen, ist vor allem in den letzten zehn Jahren ein rasanter Abfall zu verzeichnen.¹⁰⁹ Während die reinen Sequenzierungskosten durch den technischen Fortschritt immer weiter zurückgegangen sind, müssen noch viele weitere Kosten bis zur Erstellung einer Diagnose berücksichtigt werden. Hierzu gehören die Anschaffungs- und Instandhaltungskosten der benötigten Geräte, die Datenerfassung und -speicherung sowie die Auswertung des Rohmaterials. Mit dem Einsatz genomweiter Sequenzierungstechniken, die pro Mbp geringere Kosten und Fehlerraten als ältere Verfahren wie die Sanger-Sequenzierung erzeugen, wird eine weitaus größere Menge an Daten und damit auch an Zusatzbefunden erzeugt. Zurzeit ist die Speicherung solcher Datenmengen ein sehr hoher Kostenfaktor.¹¹⁰ Teilweise wird davon ausgegangen, dass die Speicherung der Daten mehr Kosten verursacht als die eigentliche Sequenzierung.¹¹¹

Die Auswertung der Zusatzbefunde ist ebenfalls ein entscheidender Kostenfaktor. Je größer die vorliegende Datenmenge, desto leistungsfähigere Computersysteme und desto mehr Fachpersonal werden benötigt, um sowohl die kompletten Daten zu untersuchen als auch die erhobenen Befunde einzuordnen und anhand ihrer klinischen Bedeutung zu bewerten.¹¹² Hierbei ist das fortschreitende medizinische Verständnis der kausalen Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten und Erkrankung maßgebend für die Einordnung und anschließende Behandlung des Befundes und damit auch seiner ökonomischen Auswirkungen. Sind schließlich alle Befunde erhoben und ausgewertet, können Folgekosten in Form von weiteren diagnostischen Tests oder einer anschließenden Therapie auftreten. Auch der Aufwand, der mit der Patienteninformation und -beratung sowohl im Vorfeld der Untersuchung als auch im Anschluss an die Sequenzierung verbunden ist, sollte nicht vernachlässigt werden. Hierfür ist mit steigender Zahl von Zusatzbefunden eine erhöhte Zahl von Fachpersonal erforderlich.¹¹³

¹⁰⁸ Vgl. Plöthner et al. 2017.

¹⁰⁹ Vgl. Wetterstrand 2016.

¹¹⁰ Vgl. Bick und Dimmock 2011.

¹¹¹ Vgl. Glenn 2011.

¹¹² Vgl. Mardis 2010.

¹¹³ Vgl. Schulenburg et al. 2013, S. 37.

Als Nutzen aus den Zusatzbefunden für das Gesundheitssystem ist eine mögliche Verringerung von Behandlungskosten zu sehen.¹¹⁴ Je früher und schneller Krankheiten erkannt werden, desto einfacher und kostengünstiger wird unter Umständen ihre Behandlung. Neben dem Nutzen für den einzelnen Patienten aufgrund seiner besseren Gesundheit kann aus den Zusatzbefunden auch ein gesamtwirtschaftlicher Nutzen entstehen.

Betrachtet man alle diese Effekte und stellt sie vergleichend gegenüber, ergibt sich eine umfassende Betrachtung der entstehenden Kosten und des Nutzens der klinischen Gendiagnostik inklusive der ökonomischen Auswirkungen, die Zusatzbefunde haben. Diese Vielzahl von Parametern ist nur schwer in vergleichbaren Einheiten messbar. Daher werden diese Daten selten erhoben und stehen für eine konsekutive Analyse nicht zur Verfügung. Eine größere Menge an klinischen Daten, aussagekräftige Studien und einheitliche Kalkulationsstandards wären unerlässlich, um ausreichend valide und vergleichbare Aussagen über die gesundheitsökonomischen Auswirkungen von Zusatzbefunden treffen zu können.¹¹⁵

2.3 Literaturstand

Bis vor wenigen Jahren wurde WGS nur selten in der klinischen Diagnostik angewendet. Meist fand die Methode einzig bei schweren Erkrankungen von Neugeborenen oder Kindern Anwendung, bei denen andere Diagnostikverfahren keinen Befund erzielten.¹¹⁶ Heute wird sie jedoch vermehrt für andere Fragestellungen eingesetzt. Dadurch, dass jedes Genom ungefähr 100 Loss-of-Function-Mutationen enthält, treten Zusatzbefunde bei WGS unweigerlich auf.¹¹⁷ Loss-of-Function-Mutationen sind Mutationen, die ein Gen inaktivieren oder eine reduzierte Funktion des betreffenden Genprodukts nach sich ziehen.¹¹⁸

Es gibt nicht nur Unterschiede in der Informationsgenerierung zwischen der Sanger-Sequenzierung und modernen Verfahren, sondern auch innerhalb der modernen Analysen des NGS existieren Methoden von unterschiedlicher Aussagekraft. Gilissen *et al.* publizierten im Jahr 2014 zum Thema geistige Behinderung, dass bei 42 % der Fälle, denen eine ergebnislose Exomsequenzierung und Panel-Diagnostik vorausgegangen war, durch WGS die genetische Ursache detektiert werden konnte. Grund hierfür sind

¹¹⁴ Vgl. Zerres 2007.

¹¹⁵ Vgl. Schulenburg *et al.* 2013, S. 41.

¹¹⁶ Vgl. Fisher *et al.* 2015.

¹¹⁷ Vgl. MacArthur *et al.* 2012.

¹¹⁸ Vgl. Schmidt 2017.

krankheitsverursachende Mutationen und Kopienzahlvariationen, die außerhalb der codierenden Abschnitte liegen.¹¹⁹ Aufgrund dessen schlagen die Autoren vor, mit dem WGS als Verfahren zur Diagnostik geistiger Behinderung zu beginnen, um die Erfolgchancen auf 62 % zu steigern. Demnach bietet der Einsatz des WGS im Gegensatz zu anderen NGS-Methoden einen diagnostischen Vorteil bei dem Befund von geistiger Behinderung und könnte auch in anderen medizinischen Bereichen, die ebenfalls multifaktoriell bedingt sind, einen Vorteil gewähren. Allerdings wird beim WGS eine umfassendere Datenmenge produziert.¹²⁰ Ob diese erhöhte Datenmenge mit einer vermehrten Anzahl an Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik einhergeht, konnte bisher noch nicht gezeigt werden und gilt es in dieser Forschungsarbeit zu untersuchen.

Zurzeit sind in der *Online Medelian Inheritance in Men* Datenbank 5.002 phänotypisch beschriebene Krankheiten gelistet, bei denen die molekulargenetische Ursache bekannt ist. Zudem ist bei 1.602 phänotypisch beschriebenen Krankheiten die genetische Ursache noch unbekannt.¹²¹ GenReviews® bietet momentan für 686 Krankheiten, die eine genetische Ursache haben, Leitfäden zur klinischen Diagnose, möglichen Behandlungsoptionen und genetische Beratung für Patienten und ihre Familien an.¹²² Weitere Leitlinien stellt *EuroGeneTest*, ein von der Europäischen Union gefördertes Projekt, zur Verfügung. Ziel ist es hier genetischen Untersuchungen in europäischen Staaten zu harmonisieren. Aktuell sind 123 Leitlinien für spezifische Krankheiten in den *clinical utility gene cards* gelistet.¹²³

Die große Anzahl an Leitlinien ist bezeichnend für die vielen ethischen Probleme rund um die Gendiagnostik. In Deutschland zeigen Publikationen vom Deutschen Ethikrat und der Gesellschaft für Humangenetiker Lösungen mit dem Umgang von ethischen Problemen in der genetischen Diagnostik auf. Diese Stellungnahmen, Leitlinien und im Besonderen der Artikel von Rudnik-Schöneborn *et al.*¹²⁴ zum Thema Gendiagnostik und Zusatzbefunde in der Gendiagnostik, bilden für diese Forschungsarbeit relevante Quellen der ethischen Aspekte.

Ökonomische Aspekte sind wesentlicher Bestandteil dieser Forschungsarbeit. Der Einsatz der neuen Methoden des NGS wird neben potentiellen, versorgungsrelevanten

¹¹⁹ Vgl. Plöthner et al. 2017.

¹²⁰ Vgl. Gilissen et al. 2014.

¹²¹ Vgl. o.V. 2017.

¹²² Vgl. Pagon et al. 1993-2017.

¹²³ Vgl. EuroGentest 2017.

¹²⁴ Vgl. Rudnik-Schöneborn et al. 2014.

Vorteilen von der Finanzierbarkeit und Kosteneffektivität beeinflusst.¹¹⁹ Im Jahr 2001 war der diagnostische Einsatz von WGS in der klinischen Diagnostik wegen anfallenden Kosten von 100 Millionen USD pro Genom noch undenkbar¹²⁵, jedoch konnten durch den technischen Fortschritt die Kosten erheblich gesenkt werden¹²⁶. Aktuell ist der finanzielle Aufwand weniger umfassender genetischer Analysen noch kostengünstiger und damit aus ökonomischer Sicht zu bevorzugen. Laut Bekjadu *et al.* können die Kosten des WGS zukünftig noch stärker reduziert werden¹²⁷, wodurch sich diese angleichen könnten.¹²⁸ Nach einer Kostenanalyse des WGS in der deutschen klinischen Anwendung von 2016 kostet eine Sequenzierung mit einem Gerät der neuesten Generation, zum Beispiel HiSeq Xten™, 1.411,20 EUR.¹²⁹ Die Behauptung einiger Unternehmen, die Grenze von 1.000 USD für eine komplette Genomsequenzierung unterschritten zu haben, konnte bis jetzt noch nicht wissenschaftlich bestätigt werden.¹³⁰

International wird die Mitteilung von Zusatzbefunden unterschiedlich gehandhabt. Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) hat 2013 vorgeschlagen, dass alle genetischen Labore, die NGS durchführen, pathogene Varianten für 56 spezifische Gene analysieren und die Ergebnisse mitteilen. Alle diese pathogenen Varianten ziehen einen medizinischen Handlungsbedarf nach sich.¹³¹ Die Arbeitsgruppe Bennette *et al.* erstellte daraufhin eine modellhafte Analyse der Kosten, die auch Konzepte der QALY und Lebenszeitkosten einbezog. Dazu wurde die Mitteilung der, durch ACMG vorgeschlagenen, Zusatzbefunde in drei hypothetischen Kohorten analysiert. Ziel der Analyse war es herauszufinden, ob die Mitteilung dieser durch NGS erhobenen Zusatzbefunde kosteneffektiv sei. Die Ergebnisse zeigen, dass das Screening von generell gesunden Patienten, basierend auf Daten aus dem Jahr 2015, bei einer Zahlungsbereitschaft von 100.000 USD pro zusätzlichem QALY nicht kosteneffektiv ist, solange die Sequenzierung nicht weniger als 500 USD kostet. Die Arbeitsgruppe schließt jedoch nicht aus, dass die Mitteilung von Zusatzbefunden für bestimmte Patientenpopulationen, kosteneffektiv sei.¹³² Wie Humangenetiker die

¹²⁵ Vgl. Wetterstrand 2016.

¹²⁶ Vgl. Shendure und Ji 2008.

¹²⁷ Vgl. Belkadi et al. 2015.

¹²⁸ Vgl. Plöthner et al. 2017.

¹²⁹ Vgl. Plöthner et al. 2016.

¹³⁰ Vgl. Nimwegen et al. 2016.

¹³¹ Vgl. Green et al. 2013.

¹³² Vgl. Bennette et al. 2015.

Kosten und Kostenentwicklung in Bezug auf NGS und Zusatzbefunde einschätzen, gilt es noch zu überprüfen und ist ebenfalls Bestandteil dieser Arbeit.

Wie bisher deutlich wurde, beschäftigen sich die hier aufgeführten Studien mit ethischen, rechtlichen, organisatorischen und strukturellen Aspekten rund um die Mitteilung von Zusatzbefunden. Jedoch sind die Relevanz von Zusatzbefunden und die damit verbundenen Kosten in der genetischen Diagnostik im Zusammenhang mit der Häufigkeit der Nutzung der Methoden des NGS weitgehend ungeklärt und daher Thema dieser Forschungsarbeit.

3 Methodik

3.1 Fragestellung

Ziel der durchgeführten Online-Befragung ist es herauszufinden, welche genetischen Verfahren am häufigsten genutzt werden und welche ökonomische Dimension diese umfassen. Darüber hinaus soll gezeigt werden, welche Konsequenzen aus Zusatzbefunden resultieren und wie die Zukunft der Gendiagnostik eingeschätzt wird.

Für die Online-Befragung ergeben sich in Zusammenhang mit dem Grundlagenteil fünf zentrale Hypothesen:

1. Gendiagnostische Verfahren werden günstiger.
2. NGS-Methoden führen zu einer höheren Anzahl an Zusatzbefunden als die klassische Sanger-Sequenzierung.
3. NGS-Methoden werden in der Gendiagnostik vermehrt genutzt.
4. Das Recht auf Nichtwissen wird von einer Minderheit der Patienten genutzt.
5. Die erhöhte Anzahl von Zusatzbefunden führt zu steigenden direkten, indirekten und intangiblen Kosten.

3.2 Datenerhebungstechnik

Als Datenerhebungstechnik wurde eine internetgestützte Befragung (hier: Online-Befragung) gewählt. Der Vorteil der gewählten Befragungsform liegt in der schnellen und sehr kostengünstigen Durchführbarkeit und der Erreichbarkeit vieler Probanden. Hierdurch kann außerdem ein Einfluss durch wechselnde Interviewer auf die Befragten vermieden werden. Dies gewährleistet einen hohen Grad an Standardisierung.¹³³ Die nötigen Daten wurden mit dem Programm SoSci Survey¹³⁴ erhoben. Dieser Web-Survey stand nach einer Registrierung unter Soscisurvey.com öffentlich zur Verfügung. Die zu Befragenden wurden über eine E-Mail mit dem entsprechenden Link zum Online-Fragebogen kontaktiert. Die Erhebung erfolgte dabei in anonymisierter Form.

¹³³ Vgl. Schnell et al. 2011, S. 369-374.

¹³⁴ Vgl. Leiner 2014.

Im Vorfeld der Befragung, wurde ein Pretest an zehn Personen mit medizinisch biologischem Fachwissen geschickt, welche nicht zur eigentlichen Zielpopulation gehören. Dies war essentiell, um die Verständlichkeit sowie die Validität innerhalb der Befragung zu testen. Mittels der Rückmeldungen war es möglich Verbesserungsvorschläge in den Fragebogen aufzunehmen, ohne die es unter Umständen zu Fehlern oder Verzerrungen in der eigentlichen Erhebung hätte kommen können.

Die offizielle Befragung fand im Zeitraum vom 10. Mai bis zum 2. Juni 2017 statt. Nachdem die Zielpopulation zu Beginn des Befragungszeitraums den Fragebogen erhalten hat, folgte wöchentlich eine Erinnerungsmail, die an die Teilnahme erinnern sollte. In der letzten Woche der Befragung wurden außerdem all diejenigen, welche noch nicht auf den Fragebogen reagiert hatten, telefonisch kontaktiert. Die Probanden, die den Fragebogen bereits vollständig beantwortet hatten, wurden nicht noch einmal kontaktiert. Diese Information konnte aus dem Programm SoSci Survey generiert werden. Dieses ist in der Lage zu erkennen, welcher E-Mail-Empfänger den Fragebogen bereits geöffnet und vollständig beantwortet hat. Die jeweiligen Ergebnisse können dabei aber nicht dem einzelnen Befragten zugeordnet werden. Dieses Prozedere wurde gewählt, um eine möglichst große Stichprobe zu generieren.

3.3 Forschungsdesign

Als Forschungsdesign wurde aus ökonomischen Gründen eine Querschnittstudie gewählt. Vorteil dieser Methode ist, dass die Probandenrekrutierung effektiv und relativ einfach gestaltet werden kann, da es nur einen Messzeitpunkt pro Befragten gibt. Außerdem ist es ökonomisch leicht eine repräsentative Stichprobe zu erhalten. Aufgrund zeitlicher Restriktionen wurde auf eine wiederholte Befragung der Adressaten verzichtet.¹³⁵

Von Interesse sind hierbei die Angaben der Befragten zum aktuellen Zeitpunkt. Weiterhin von Relevanz sind Meinungen und Einstellungen zu der oben genannten Thematik in der Zukunft.

¹³⁵ Vgl. Baur und Blasius 2014, S. 233 ff.

3.4 Auswahlverfahren

Bei der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. sind 312 Fachärzte für Humangenetik an Instituten oder Praxen registriert.¹³⁶ Anhand dieses Datensatzes und anderen ausgewählten online aufgeführten Humangenetikern wurden die E-Mail-Adressen für den Versand der Zugangsdaten zum Online-Fragebogen ausgewählt und in einer Liste zusammengestellt (siehe CD). Diese stellt die empirische Untersuchungseinheit für die vorliegende Studie dar. Durch die Beschränkung auf diese Liste, handelt es sich um eine **willkürliche** Auswahl der vorliegenden Stichprobe.¹³⁷ Da nicht alle Humangenetiker in Deutschland online gelistet sind, liegt weiterhin eine Teilerhebung und keine Vollerhebung vor. Um die mögliche Response-Rate zu erhöhen, entschieden sich die Autoren der vorliegenden Arbeit dafür, die Befragung mittels eines Schneeball-Verfahrens zu erweitern. Im Zuge dessen wurden die Befragten zusätzlich gebeten, den Fragebogen auch an ihre ärztlichen Kollegen weiterzuleiten. Dadurch war es möglich, die nötige Grundgesamtheit beziehungsweise die Inferenzpopulation zu vergrößern.¹³⁸

¹³⁶ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. o.J.

¹³⁷ Vgl. Schnell et al. 2011, S. 291.

¹³⁸ Vgl. ebd., 294 f.

3.5 Fragebogenkonstruktion

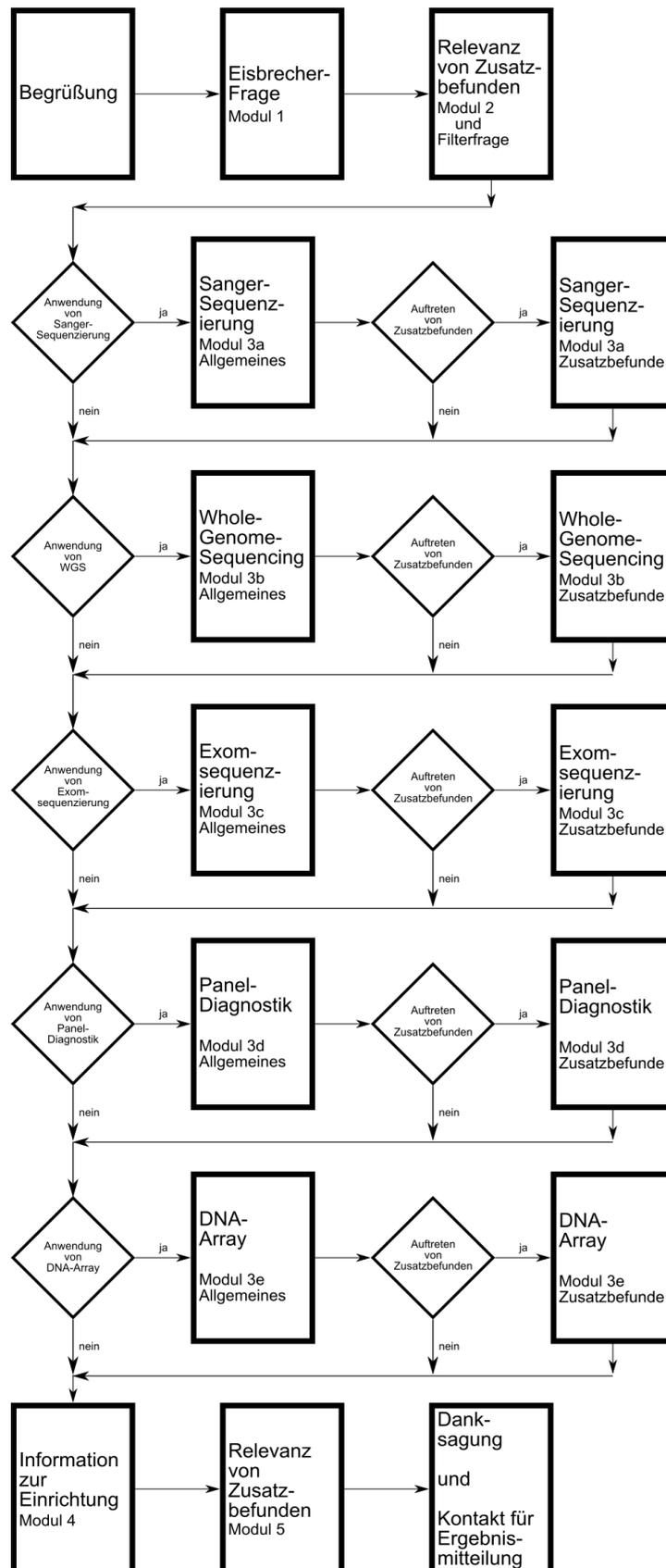


Abbildung 1 Darstellung der Online-Befragung als Flussdiagramm (Quelle: eigene Darstellung)

Die Struktur des Fragebogens ist zur besseren Verständlichkeit in Abbildung 1 grafisch veranschaulicht und wird im weiteren Verlauf näher erläutert.

Für die Mehrheit der Antwortoptionen der Online-Befragung wird das im Folgenden beschriebene Schema genutzt. Die Antwortkategorien bestehen aus einer fünfstufigen Likert-Skala. Um das vermehrte Ankreuzen der mittleren Kategorie zu vermeiden, ist das Feld *kann ich nicht beurteilen* als Antwortoption integriert. Eine graphische Skalen-Darstellung veranschaulicht die jeweiligen Kategorien. Um den Fragebogen zu vervollständigen, musste nicht jede Frage beantwortet werden. Die Fragen sind standardisiert und vorrangig geschlossen formuliert.

Beim Start der Online-Befragung, erscheint zunächst die Begrüßungsseite. Hier wird das Thema und die Zielsetzung der Forschungsarbeit erklärt und die Kontaktdaten des Lehrstuhles für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Universität Greifswald für eventuelle Rückfragen angegeben.

Modul 1 des Fragebogens beinhaltet die Eisbrecher-Frage. Diese soll die Befragten sofort in die Thematik einführen und Interesse wecken. Hier wird nach der Einschätzung der Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik *gegenwärtig insgesamt, gegenwärtig in ihrer Einrichtung, zukünftig insgesamt und zukünftig in Ihrer Einrichtung* gefragt. Diese Eisbrecher-Frage wird zudem abschließend im Modul 5 erneut gestellt. Damit soll die Einstellung der Interviewten zu Beginn und zum Ende der Befragung abgeglichen werden.

Das Modul 2 umfasst eingangs eine Frage zur Anwendung gendiagnostischer Methoden. Hier können die Befragten unter der Option der Mehrfachauswahl zwischen *klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger, Whole Genome Sequencing, Exomsequenzierung, Panel-Diagnostik* und *DNA-Array* wählen. Diese Frage fungiert als Filterfrage für die Anzeige der nachfolgenden Module 3a bis 3e. Es kann auch die Option *keine dieser Methoden* ausgewählt werden. An diese knüpft eine Frage an, welche erfassen soll, ob weitere Methoden, die zuvor nicht erwähnt wurden, angewendet werden. Bei der Antwortmöglichkeit *ja, welche...* wurde gezielt eine offene Antwortkategorie gewählt.

Der nachfolgende Abschnitt umfasst Fragen zur Finanzierung und Abrechnung von genetischer Diagnostik. Dies beinhaltet die Leistungsabrechnung nach dem EBM, der GOÄ oder nach den DRGs. Dafür wird eine Antwortskala von *gar nicht* bis *sehr häufig* verwendet. Zusätzlich wird gefragt, inwieweit sich (*sehr wenig* bis *sehr viel*) die

Befragten selber mit der Leistungsabrechnung befassen. Es folgt eine offene Frage zur Anzahl der untersuchten Patienten in einem Quartal. Bevor die Filterfrage zu den jeweils ausgewählten diagnostischen Methoden in den Modulen 3 weiter leitet, steht die Einschätzung der Kostenentwicklung bezüglich der Anwendung von NGS-Methoden in den Bereichen der *Fort- und Weiterbildung, Personalaufwand, Beratung der Patienten, Gerätschaften, Verbrauchsmaterialien* und *Software* im Fokus.

In den Modulen 3 werden Fragen zur Häufigkeit der Anwendung (*sehr selten* bis *sehr hoch*) und dem Aufwand für Material, Personal und gesamte Kosten (*selten gering* bis *sehr hoch*) zu jeder ausgewählten Methode gestellt. Eine weitere Frage bezieht sich auf die Häufigkeit der Anwendung (*sehr selten* bis *viel häufiger*) heute und in fünf Jahren. Der nächste Abschnitt umfasst Fragen zu Zusatzbefunden. Hier ist für die Forschungsfrage vor allem interessant, wie häufig (*gar nicht* bis *immer*) Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nichtwissen machen und wie häufig Zusatzbefunde auftreten. Die Frage nach der Häufigkeit des Auftretens von Zusatzbefunden ist eine weitere Filterfrage. Wählen die Befragten die Kategorie *gar nicht*, werden sie zum nächsten Modul weitergeleitet. Wählen sie eine der anderen Kategorien werden die Befragten gebeten einzuschätzen zu welchem Grad (*gar nicht* bis *vollständig*) die anfallenden Daten auf Zusatzbefunde untersucht werden und die entstehenden Zusatzbefunde nach vier Kategorien einzuordnen. Es folgen zudem zwei weitere Fragen. Zum einen, ob weitere Verfahren verwendet werden, wenn Zusatzbefunde auftreten und zum anderen welche Folgen aus Zusatzbefunden resultieren.

Im Modul 4 der Online-Befragung werden demografisch relevante Faktoren erfasst. Diese betreffen den Standort der Einrichtung, die Einrichtungsart und die Trägerschaft. Für die spätere Auswertung sind auch die berufliche Position und die fachliche Spezialisierung des befragten Arztes von Bedeutung. Außerdem beinhaltet das Modul Fragen zum Geschlecht und Alter.

Abschließend wird in Modul 5, wie bereits weiter oben ausgeführt, die Eisbrecher-Frage noch einmal aufgegriffen. Die Befragten können danach entscheiden, ob sie eine Mitteilung der Ergebnisse wünschen. Der genaue Aufbau des Fragebogens kann dem Anhang (siehe Anhang 1, Seite VI) entnommen werden.

3.6 Datenaufbereitung

Die Daten der Online-Befragung wurden nach Ablauf der Erhebungsphase exportiert und im Anschluss in RStudio¹³⁹, welche als integrierte Entwicklungsumgebung der statistischen Programmiersprache R¹⁴⁰ dient, importiert. Zusätzlich wurden die Pakete `dplyr`¹⁴¹ und `tidyr`¹⁴² zur Datenverarbeitung sowie `ggplot2`¹⁴³, `gridExtra`¹⁴⁴ und `knitr`¹⁴⁵ zur Datendarstellung genutzt. Der genutzte Quellcode sowie die zugehörigen Daten und Ergebnisse sind dieser Arbeit beigelegt (siehe CD).

Zunächst wurden die Daten mithilfe der Variablen-Übersicht kategorisiert und bereinigt. In einem folgenden Schritt wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Antworten mit einem standardisierten Verfahren für jede Frage einzeln ausgewertet und in einem Bericht zusammengefügt. Auf Grundlage dieser primären Datenanalyse wurden die Daten miteinander in Beziehung gesetzt und spezifische Auswertungen und Abbildungen zu ausgewählten Themen zusammengestellt. Da hauptsächlich ordinale Antwortkategorien abgefragt wurden, kam der Median, der die Mittlere aller der Größe nach geordneten Antworten angibt, als Lageparameter zum Einsatz. Auch der Modus der einzelnen Antworten wurde zur Verdeutlichung einiger Datenverteilungen genutzt. Der Modus stellt die häufigste gewählte Ausprägung dar.¹⁴⁶ Fehlende Antworten und Ausweichoptionen wurden nicht grafisch dargestellt, um die Übersichtlichkeit der Daten zu wahren.

¹³⁹ Vgl. RStudio 2016.

¹⁴⁰ Vgl. R Core Team 2017.

¹⁴¹ Vgl. Wickham und Francois 2016.

¹⁴² Vgl. Wickham 2017.

¹⁴³ Vgl. Wickham 2016.

¹⁴⁴ Vgl. Auguie 2016.

¹⁴⁵ Vgl. Xie 2016.

¹⁴⁶ Vgl. Wirtz 2017.

4 Ergebnisse

Der Online-Fragebogen wurde direkt an 351 personengebundene E-Mail-Adressen und an 24 allgemeine E-Mail-Adressen verschiedener Einrichtungen gesendet. Im Folgenden wurden 46 E-Mails mit einer Fehlermeldung markiert (zum Beispiel ungültige E-Mail-Adresse). Zu einer persönlichen Rückmeldung, dass bestimmte E-Mail-Adressen nicht mehr aktiv sind, kam es bei vier Adressaten. Von den verbliebenen Teilnehmern haben 53 vollständig auf den Fragebogen im angesetzten Untersuchungszeitraum geantwortet. Nur diese gehen als Gegenstand in die Analyse der Ergebnisse ein. Das Ausfüllen des Fragebogens dauerte durchschnittlich zehn Minuten.



4.1 Struktur der Befragten

Für ein differenziertes Bild in der Untersuchung ist eine möglichst heterogene Gruppe innerhalb der Befragten sinnvoll. Mit einer Verteilung von 45,3 % für Frauen und 39,6 % für Männer (15,1 % keine Antwort) konnte diese Voraussetzung für das Geschlecht realisiert werden. Die Männer und Frauen können zu 60,4 % den Altersklassen 45 bis 54 und 55 bis 65 zugeordnet werden. Diese Angaben gehen einher mit der ermittelten Tätigkeitsdauer der Befragten. Seit mehr als 20 Jahren sind laut Ausföhrung 39,6 % in ihrer Fachdisziplin tätig. Weitere 26,4 % praktizieren seit 16 bis 20 Jahren. Dabei sind 44 der 53 Antwortgeber Fachärzte für Humangenetik, wobei sie in der Position eines Chefarztes (n = 17), Oberarztes (n = 13) oder Facharztes (n = 16) tätig sind. In der Position des Assistenzarztes befinden sich 5,7 % der Befragten. Die teilnehmenden Ärzte gaben an, dass sie zu 32,1 % in einem Krankenhaus der Maximalversorgung tätig sind oder aber zu jeweils 26,4 % in einem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) oder in einer Ambulanten Praxis (inklusive Praxisgemeinschaften). Bei 80 % der teilnehmenden Einrichtungen behandeln diese weniger als 500 Patienten pro Quartal (siehe Anhang 2, Seite XXXIII). Durchschnittlich arbeiten zwei bis sechs Ärzte (64,1 %) mit einem Bezug zur genetischen Diagnostik in der jeweiligen Einrichtung, in welcher zu 50,9 % neben der klinischen Diagnostik auch genetische Forschung durchgeführt wird. Anhand der erhobenen Daten können die Einrichtungen vorrangig einer öffentlichen Trägerschaft (45,3 %) zugeordnet werden. Im privaten Sektor dominiert das Modell der Einzelgeschäftsföhrung (22,6 %) gegenüber den privaten Kapital- oder Personengesellschaften (11,3 % beziehungsweise 15,1 %).



In der räumlichen Verteilung konnte die Voraussetzung der heterogenen Gruppe nur bedingt realisiert werden. Eine starke Konzentration der südlichen Region wird bei der Betrachtung der Ergebnisse deutlich (siehe Anhang 3, Seite XXXIV). Etwa die Hälfte der Population kam aus einem der Bundesländer Baden-Württemberg (n = 8), Bayern (n = 8) oder Nordrhein-Westfalen (n = 11). Weitere neun Bundesländer weisen mindestens einen Vertreter auf. Das Saarland, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Hessen sind nicht vertreten. Zu berücksichtigen sei, dass acht Teilnehmer diese Frage nicht beantwortet haben.



4.2 Anwendung der Methoden

Befragt wurden die Adressaten des Fragebogens, ob sie in ihrer Einrichtung die Methoden *klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger*, *Whole Genome Sequencing*, *Exomsequenzierung*, *Panel-Diagnostik* und/oder *DNA-Array* nutzen. Eine Mehrfachauswahl war möglich. Bei etwas mehr als einem Drittel (37,7 %) kommen drei der genannten Methoden in ihrem Arbeitsalltag, bei weiteren 24,5 % vier Methoden zum Einsatz. Dem gegenüber stehen acht Personen (15,1 %), welche keine dieser Verfahren anwenden. Die nächste Frage bot den Teilnehmern daraufhin die Möglichkeit eine oder mehrere andere Methoden zu nennen, bei denen ebenfalls Zusatzbefunde auftreten können. Vorrangig wurde hier die Chromosomenanalyse (n = 10), die Zytogenetik (n = 5) und das *Multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) Verfahren (n = 4) genannt.

Die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger findet bei 39 der 53 Befragten ihre Anwendung und ist damit die am häufigsten gewählte Methode in der hier vorliegenden Untersuchung. Dicht gefolgt wird sie von der Panel-Diagnostik, welche 38 Personen nutzen und vom DNA-Array mit 37 positiven Antworten. Etwa ein Drittel der befragten Ärzte (34 %) gaben an von der Exomsequenzierung Gebrauch zu machen. Mit 7,5 % (n = 4) ist das WGS die am seltensten genutzte Methode.



Abbildung 2 Einschätzung der Anwendungshäufigkeit gendiagnostischer Methoden im Vergleich zum Zeitpunkt vor fünf Jahren und in fünf Jahren (Quelle: eigene Darstellung)

Die Anwendung der jeweiligen Methode zur Analyse von genetischem Material unterliegt dabei einer zeitlichen Entwicklung. Mit der Zeit gewinnen einzelne Methoden stärker an Bedeutung, während andere wiederum an Bedeutung verlieren. In Abbildung 2 wird dieser Prozess veranschaulicht. Die roten Balken spiegeln die Entwicklung innerhalb der vergangenen fünf Jahre wider und die blauen Balken die Veränderung von heute im Vergleich zu in fünf Jahren. Die Angaben basieren auf individuellen Einschätzungen der befragten Ärzte und können somit lediglich eine Tendenz der Entwicklung ausdrücken. Im Diagramm wurde zur Auswertung die Anzahl der Antworten je Antwortoption dargestellt.

Mittels der linken Seite der Abbildung wird ersichtlich, dass die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger heute seltener als vor fünf Jahren angewendet wird. Zieht man zur genaueren Analyse die Daten aus der Abbildung 2 heran, dann wird deutlich, dass bereits 48,7 % diese Methode heute *seltener* nutzen und auch in Zukunft das Verfahren *seltener* verwendet werden wird. Betrachtet man statt dem Median (n = 11) den Modus der Antworten (n = 15), dann wird diese Analysemethode *viel seltener* in Zukunft ihre Anwendung finden. Das WGS, die Exomsequenzierung und die Panel-Diagnostik haben demgegenüber über die Zeit an Bedeutung gewonnen. Laut der befragten Teilnehmer werden diese drei Sequenzierungsarten heute *viel häufiger* als noch vor fünf Jahren angewendet. Darin sind sich jeweils über 70 % der Anwender der Methode einig. Auch in Zukunft werden diese drei Methoden relevant sein, allen voran die Exomsequenzierung. Drei Viertel der Anwender gehen davon aus, dass die Sequenzierung des Exoms in fünf Jahren *viel häufiger* genutzt wird als heute. Zwei der vier Anwender von WGS sehen einem Anstieg in der Anwendung dieser Methode in den kommenden Jahren entgegen und wählten *viel häufiger* als Antwort. Die Panel-Diagnostik wird in fünf Jahren tendenziell *viel häufiger* genutzt als heute. Die fünfte untersuchte Methode, das DNA-Array, wird heute von den Anwendern *häufiger* genutzt im Vergleich zu vor fünf Jahren. Die Entwicklung wird jedoch stagnieren und in Zukunft ähnlich oft genutzt werden wie heute.

Anhand der Abbildung 2 wird deutlich, dass die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger als gendiagnostisches Verfahren seltener im Vergleich zu den anderen Methoden angewendet wird. Dennoch wird diese Methode beim WGS (100 %), bei der Panel-Diagnostik (85,3 %) und bei der Exomsequenzierung (83,3 %) weiter als Validierungsinstrument genutzt (siehe Anhang 4, Seite XXXV). Lediglich für das DNA-Array werden andere Verfahren primär zur Validierung der Ergebnisse

herangezogen. 70,6 % der Anwender prüfen die Resultate vorrangig mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, MLPA oder quantitativer Polymerase-Kettenreaktion.

In der folgenden Abbildung 3 ist die Anwendungshäufigkeit der gendiagnostischen Methoden aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Einrichtungsarten dargestellt. Diese Auswertung ermöglicht es herauszufinden, ob ein spezieller Einrichtungstyp vorrangig eine Analysemethode verwendet. Hierzu werden fünf Einrichtungstypen näher betrachtet.

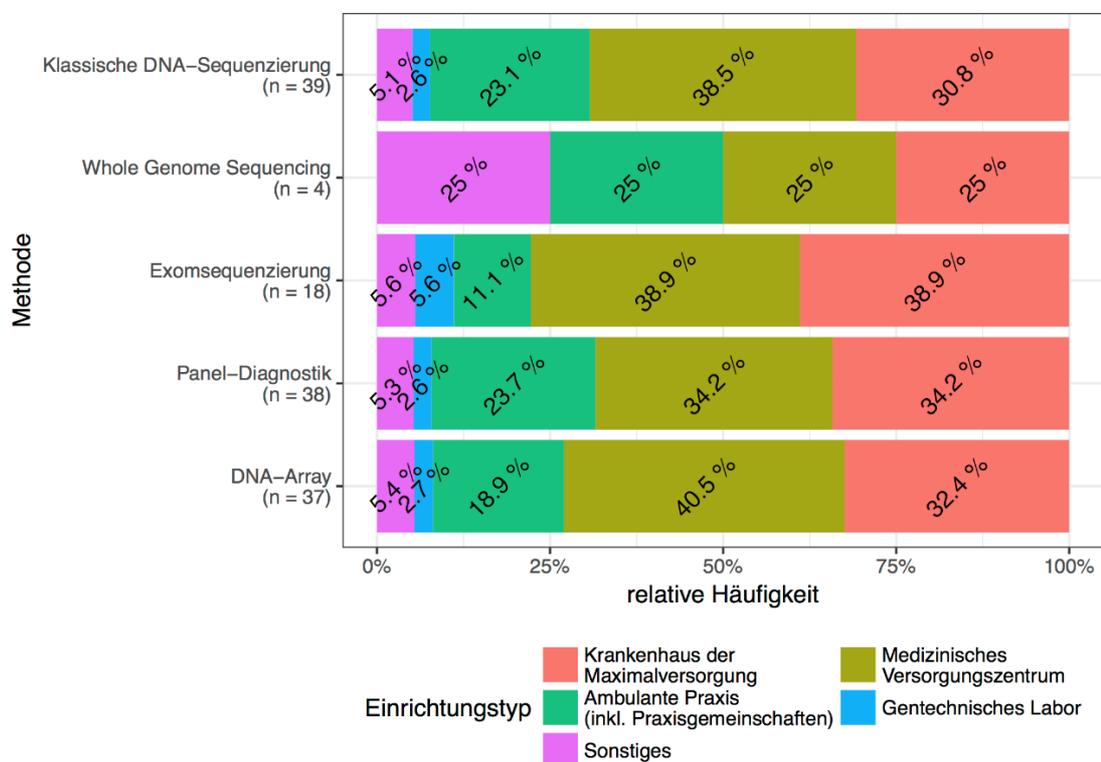


Abbildung 3 Anwendungshäufigkeit der gendiagnostischen Methoden aufgeschlüsselt nach Einrichtungstyp (Quelle: eigene Darstellung)

Allgemein lässt sich feststellen, dass jede Methode von unterschiedlichen Einrichtungstypen genutzt wird. Betrachtet man nun zuerst die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger, so wird ersichtlich, dass diese Methode von 39 Teilnehmern genutzt wird, welche zu 30,8 % in Krankenhäusern der Maximalversorgung und zu 38,5 % in einem MVZ tätig sind. Bei der Anwendung von WGS gibt es keine deutlichen Unterschiede bezogen auf den Einrichtungstyp. Keines der befragten gentechnischen Labore führt jedoch WGS durch. Mehr als drei Viertel



aller Anwendungen zur Exomsequenzierung werden im Krankenhaus der Maximalversorgung und dem MVZ durchgeführt. Die verbleibenden knapp 25 % teilen sich die anderen drei Gruppen. Aber auch bei den verbleibenden zwei Methoden (Panel-Diagnostik und DNA-Array) ähnelt sich diese Verteilung. Rund 10 % der Anwendungshäufigkeit vereinen die Kategorien *Sonstiges* und *Gentechnisches Labor* auf sich, während in der ambulanten Praxis näherungsweise jede fünfte Untersuchung durchgeführt wird. Dieser Einrichtungstyp nimmt bei der Panel-Diagnostik mit 23,7 % zu 18,9 % einen leicht höheren Anteil als bei der Methode des DNA-Arrays ein. Vorrangig werden aber auch diese beiden Methoden im MVZ beziehungsweise im Krankenhaus der Maximalversorgung eingesetzt. Während das Krankenhaus der Maximalversorgung und das MVZ gleich häufig die Panel-Diagnostik nutzen, bevorzugt der zuletzt genannte Einrichtungstyp mit 40,5 % das DNA-Array.

4.3 Zusatzbefunde

Entsprechend des Schwerpunktes dieser Arbeit war es das Ziel, mittels der durchgeführten Befragung herauszufinden in welchem Umfang Zusatzbefunde bei der jeweiligen Untersuchungsmethode auftreten können und welchen Einfluss sie nehmen.

Der Fragebogen stellte den angeschriebenen Personen die Eisbrecher-Frage nach der Relevanz von Zusatzbefunden einmal zu Beginn der Befragung und erneut zum Abschluss der Befragung (siehe Abbildung 4). In der linken Grafik wurden die Ergebnisse für den gegenwärtigen Zeitpunkt, in der rechten für die Zukunft abgetragen. Es wird dabei zwischen der Einschätzung *insgesamt*, spezifisch *für die befragte Einrichtung*, zu Beginn des Fragebogens und zum Ende des Fragebogens unterschieden.

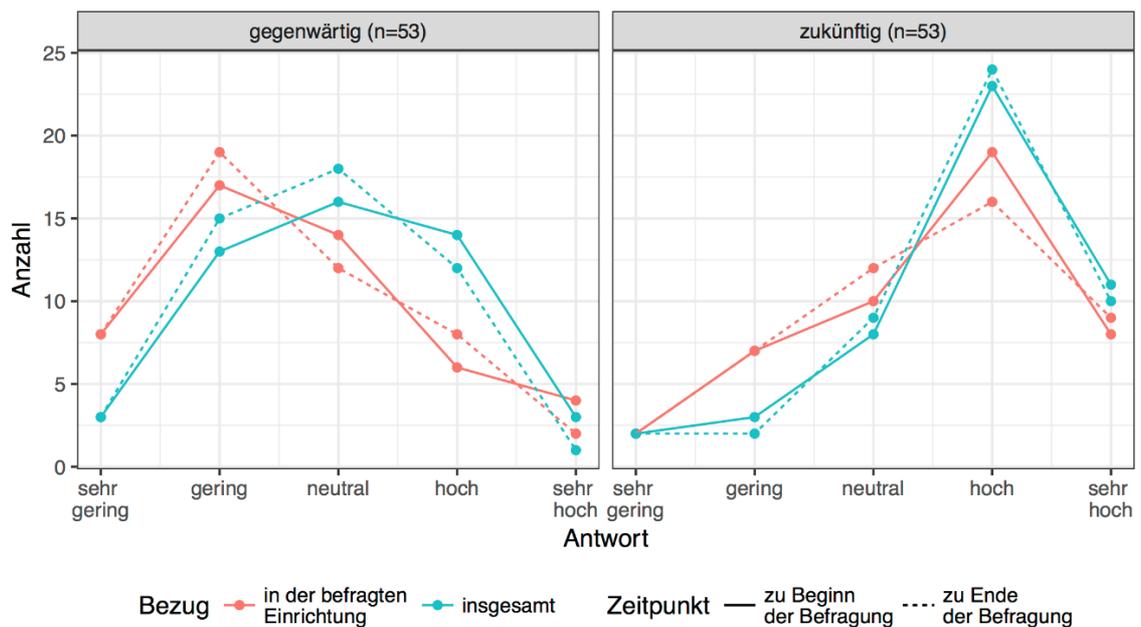


Abbildung 4 Einschätzung der Relevanz von Zusatzbefunden (Quelle: eigene Darstellung)

Die 53 Antwortgeber schätzen die gegenwärtige Relevanz von Zusatzbefunden insgesamt zu Beginn des Fragebogens als *neutral* ein, in der eigenen Einrichtung sogar als *gering*. Beleuchtet man die Antworten näher, gruppieren sich die meisten Antworten jeweils um eben diesen Median. So gaben 13 der 53 Ärzte ihre Antwort zur Frage der allgemeinen Relevanz mit *gering*, 16 mit *neutral*, 14 mit *hoch* und drei mit *sehr hoch* an. In der eigenen Einrichtung fielen 39 Antworten auf die Kategorien *sehr gering* (n = 8), *gering* (n = 17) und *neutral* (n = 14). Vier wählten die höchste Kategorie. Die Teilnehmer der Umfrage sehen zukünftig einem Anstieg der Relevanz von Zusatzbefunden entgegen. Die Bedeutung wird für die kommenden Jahre sowohl insgesamt als auch einrichtungsspezifisch als *hoch* eingeschätzt. Dabei wird die allgemeine Bedeutung mit 43,4 % der Stimmen (n = 23) für die Antwortmöglichkeit *hoch* höher gewertet als in der eigenen Einrichtung. Hier wählten 35,8 % der Ärzte (n = 19) dieselbe Kategorie. Als *neutral* schätzten acht Teilnehmer der Umfrage die zukünftige Relevanz insgesamt ein, in der eigenen Einrichtung waren es zehn. Für *sehr hoch* entschieden sich acht (in der eigenen Einrichtung) beziehungsweise elf Personen (insgesamt). Zum Ende der Befragung bewegen sich die Antworten zum gegenwärtigen Zeitpunkt sowohl insgesamt als auch spezifisch in der befragten Einrichtung vermehrt zu den Antwortkategorien *gering* (n = 15 und n = 19) und *neutral* (n = 18 und n = 12). *Hoch* beziehungsweise *sehr hoch* wurden nun seltener gewählt als noch zu Beginn der



Befragung. Die Veränderung in der zukünftigen Abbildung weicht hingegen nur minimal von der vorhergehenden Antwortverteilung ab.

Da die Zusatzbefunde laut der zuvor dargestellten Ergebnisse zukünftig an Bedeutung gewinnen werden, ist es folglich interessant, durch welche Methode primär Zusatzbefunde generiert werden. In der Abbildung 5 illustriert die Grafik A diese Ergebnisse. Weiterhin wird in der Grafik B die Anwendungshäufigkeit des Rechtes auf Nichtwissen näher betrachtet. Auf der Abszisse sind die Antwortkategorien: *gar nicht*, *selten*, *regelmäßig*, *oft* und *immer* abgetragen, auf der Ordinate die Auswahlhäufigkeit der jeweiligen Antwortoption.

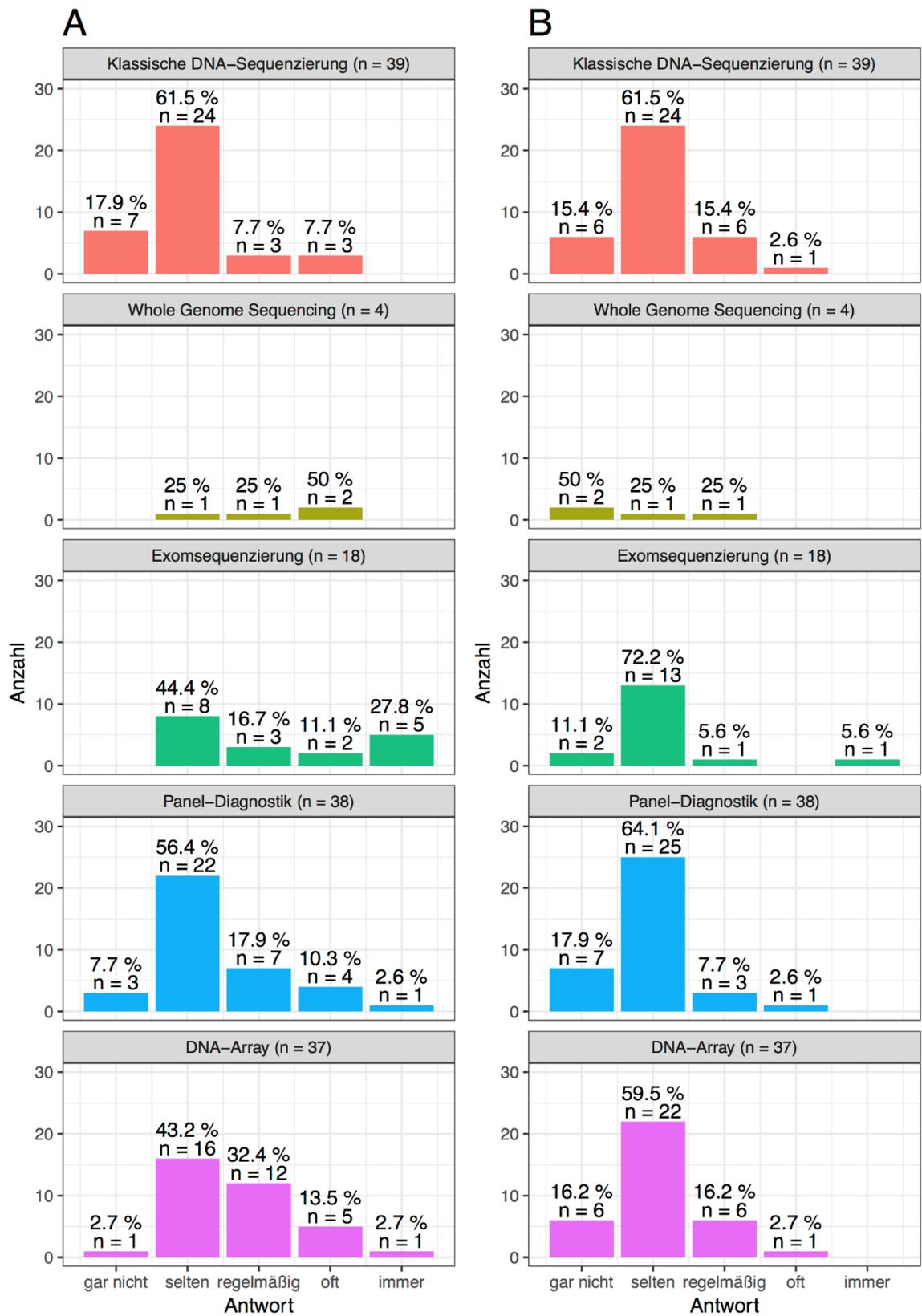


Abbildung 5 Häufigkeit von Zusatzbefunden in Abhängigkeit von der Methode (A), sowie der Gebrauch des Rechts auf Nichtwissen (B) (Quelle: eigene Darstellung)

Zunächst werden die Ergebnisse der Grafik A näher erläutert. Betrachtet man die zugehörigen Ausprägungen, so wird deutlich, dass bei den jeweiligen Methoden nur *selten* Zusatzbefunde auftreten. Sowohl die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger (61,5 %), die Exomsequenzierung (44,4 %), die Panel-Diagnostik (57,9 %) als auch das DNA-Array (43,2 %) erreichen ihren Peak in diesem Feld. Eine Ausnahme bildet lediglich das WGS. Zwei der vier Anwender gaben an, dass bei dieser Art der Sequenzierung *oft* Zusatzbefunde auftreten, weiterhin wählte je einer *selten*  beziehungsweise *regelmäßig*. Bei der Exomsequenzierung wird deutlich, dass zwar die meisten Ärzte angaben, dass Zusatzbefunde *selten* vorkommen, dennoch ist ein anderer Teil der Befragten der Ansicht, dass bei diesem Verfahren zu 27,8 % *immer*, zu 16,7 % *regelmäßig* und zu 11,1 % *oft* Zusatzbefunde auftreten können. *Regelmäßig* (32,4 %), entstehen auch beim DNA-Array Zusatzbefunde. Dementgegen sind sich die Anwender der Sanger-Sequenzierung zu 17,9 % einig, dass bei dieser Untersuchungsart Zusatzbefunde *gar nicht* auftreten. Folglich ist das Risiko, einen zusätzlichen Befund zu erhalten, bei dieser Diagnostikmethode am geringsten eingestuft worden. Die weiteren Daten aus dem Bereich *regelmäßig* (7,7 %) – *oft* (7,7 %) – *immer* (0 %) unterstützen diese Einschätzung.

Die Grafik B der Abbildung 5 stellt dar, wie häufig Patienten von ihrem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen. Grundsätzlich ist anhand dieser Grafik erkennbar, dass Patienten dieses Recht *selten* oder *gar nicht* nutzen. Explizit beinhaltet dies für die Antwortkategorie *selten* eine Verteilung von 61,5 % bei der Sanger-Sequenzierung, 72,2 % bei der Exomsequenzierung, sowie 65,8 % bei der Panel-Diagnostik und 59,5 % der Antworten der DNA-Array Methode. Weiterhin wenden bei diesen vier Methoden zwischen 11,1 % bis 18,4 % der Patienten dieses Recht *gar nicht* an, bei WGS sind es zwei von vier Befragten. Dementgegen wurde der *regelmäßige* Rückgriff auf das Recht auf Nichtwissen bei den Sequenzierungsmethoden WGS mit 25 %, beim DNA-Array mit 16,2 % und bei der klassischen DNA-Sequenzierung nach Sanger mit 15,4 % angegeben.

Wenn Zusatzbefunde auftreten, sollten die Befragten weiterhin einschätzen, welche Zusatzbefundkategorien (siehe 2.2.2 Zusatzbefunde in der Gendiagnostik, Seite 15) ausschlaggebend für die entsprechend gewählten Methoden sind. Für die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger entstehen zumeist Zusatzbefunde der Kategorie 3 und 4 (56,7 % beziehungsweise 53,3 %). Beim WGS treten laut den Antwortenden alle Kategorien auf. Die Mehrheit der Anwender der Exomsequenzierung stimmte ebenfalls

für alle vier Kategorien ab. Die Verteilung liegt bei 88,9 % für Kategorie 1, 83,3 % für Kategorie 2, 72,2 % für Kategorie 3 und 72,2 % für die Kategorie 4. Die Panel-Diagnostik und das DNA-Array haben nach Einschätzung der Fachexperten vorrangig Befunde der Kategorie 1 (67,6 % und 73,5 %) und der Kategorie 4 (76,5 % und 88,2 %) vorzuweisen. Während beim DNA-Array auch die Kategorie 2 mit 70,6 % häufig vertreten ist, erreicht sie bei der Panel-Diagnostik nur eine kleine Mehrheit (55,9 %). Uneinigkeit herrscht bezüglich des Auftretens von Zusatzbefunden der Kategorie 3 beim Panel-Verfahren und beim DNA-Array. Jeweils die Hälfte der Antwortgeber stimmte für diese Kategorie, während die andere Hälfte sie ablehnte.

Im Zuge des zugrundeliegenden Fragebogens war es ebenfalls relevant herauszufinden, wie häufig Zusatzbefunde zur Untersuchung von direkten Verwandten, zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten, sowie zu einer unmittelbaren Behandlung führen. Die entsprechenden Resultate wurden in Abbildung 6 für alle fünf Methoden zusammengetragen.

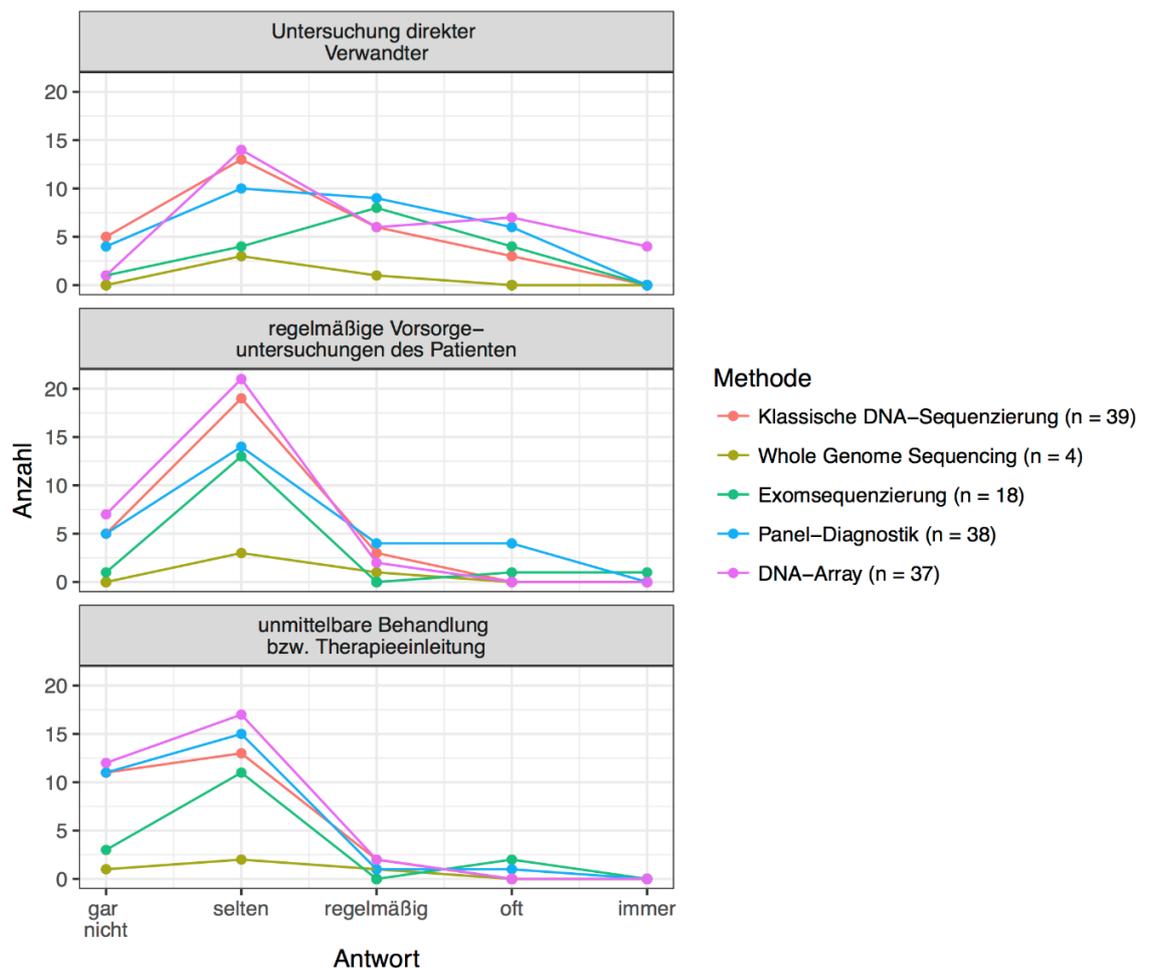


Abbildung 6 Konsequenzen von Zusatzbefunden (Quelle: eigene Darstellung)

Die Untersuchung direkter Verwandter resultiert im Modus nur selten aus Zusatzbefunden. Dieser Ansicht sind 43,3 % (n = 13) der Anwender der Sanger-Sequenzierung und 29,4 % (n = 10) der Panel-Diagnostik, aber auch 75 % (n = 3) der WGS-Nutzer und 41,2 % (n = 14) der Anwender des DNA-Arrays. Einzige Ausnahme bildet die Exomsequenzierung. 44,4 % (n = 8) der Ärzte, die diese Methode nutzen, sind der Meinung, dass die erzeugten Zusatzbefunde *regelmäßig* zur Untersuchung der Angehörigen führen. Der Überzeugung, dass dies nur *selten* der Fall ist, sind 22,2 % (n = 4). Es gibt aber auch Vertreter, die eine *regelmäßige* Untersuchung von Verwandten im Zusammenhang mit den Zusatzbefunden erwarten.

Weiterhin wird in Abbildung 6 die Häufigkeit der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung aufgrund von Zusatzbefunden dargestellt. Die Antwortmöglichkeit *selten* überwiegt auch hier. Mit 63,3 % (n = 19) bei der klassischen DNA-Sequenzierung nach Sanger, 75 % (n = 3) beim WGS, 72,2 % (n = 13) bei der Exomsequenzierung und 61,8 % (n = 21) beim DNA-Array sind die Ergebnisse eindeutig. Die Panel-Diagnostik weist mit 41,2 % (n = 14) ebenfalls ihren höchsten Wert im Bereich der Antwortmöglichkeit *selten* auf, jedoch ist dieser deutlich geringer einzustufen als bei den anderen vier Methoden. Jeweils vier der befragten Ärzte (11,8 %), welche diese Methode verwenden, gaben stattdessen an, dass es *regelmäßig* oder *oft* zu Vorsorgeuntersuchungen im Anschluss an eine Panel-Diagnostik kommt. Fünf stimmten im Gegenteil dazu für *gar nicht* (14,7 %). Bei diesem Verfahren muss beachtet werden, dass diese Frage von 20,6 % der Befragten nicht beurteilt werden konnte. Dies gilt ebenfalls für 11,1 % der Anwender der Exomsequenzierung. Mit 16,7 % (n = 5) (Sanger-Sequenzierung) beziehungsweise 20,6 % (n = 7) (DNA-Array) kam es neben der Kategorie *selten* weiterhin zu einer vermehrten Antwort bei der Option *gar nicht*. *Regelmäßig* wurde bei der WGS-Methode neben *selten* ebenfalls einmal ausgewählt, bei der Sanger-Sequenzierung zu 10 % (n = 3).

Der letzte Schwerpunkt der Abbildung 6 betrachtet die Frage, ob sich Zusatzbefunde in einer unmittelbaren Behandlung beziehungsweise Therapie widerspiegeln. Wie bereits zuvor dominiert die Antwort *selten*. Im Vergleich zu den ersten beiden Teilen der Abbildung wurde aber auch *gar nicht* von einem Großteil der Befragten ausgewählt. Mindestens drei Viertel der jeweiligen Anwender entschieden sich für diese beiden Antwortkategorien. Die Methode der klassischen DNA-Sequenzierung nach Sanger erreichte einen Wert von 80 % (n = 24), die des WGS 75 % (n = 3) und die Sequenzierung des Exoms 77,8 % (n = 14). Ähnlich hohe Anteile erreichten ebenso die

Panel-Diagnostik mit 76,5 % (n = 26) und das DNA-Array mit 85,3 % (n = 29). Lediglich ein bis zwei Personen in jedem Verfahren entschieden sich dafür, die Behandlungshäufigkeit im Anschluss an einen Zusatzbefund mit *regelmäßig* oder *oft* anzugeben.

4.4 Kosten

Im Zuge der ökonomischen Dimension wurden die Teilnehmer des Fragebogens gebeten, die Kosten der jeweiligen gendiagnostischen Methode hinsichtlich Material- und Personalaufwand einzuschätzen. Obendrein galt es den Kostenaufwand insgesamt zu beurteilen. Der Vergleich zwischen den entstehenden Kosten einer Methode ist in der folgenden Abbildung 7 grafisch dargestellt.

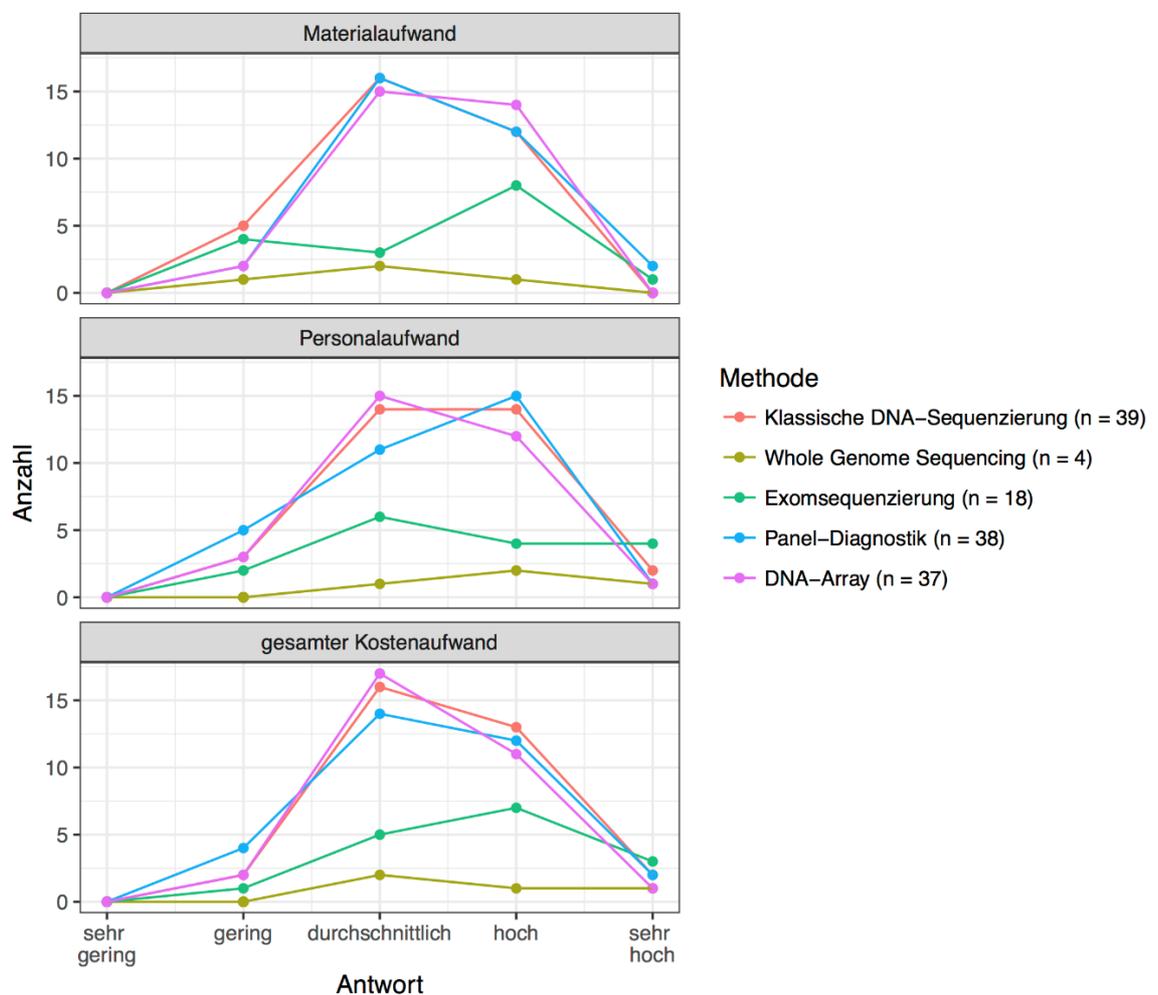


Abbildung 7 Kosten der gendiagnostischen Methoden (Quelle: eigene Darstellung)

Der erste Abschnitt der Abbildung 7 stellt den Materialaufwand der jeweiligen Methode dar. Die Verteilung der Antworten zeigt, dass der Kostenaufwand für Materialien bei

allen Methoden (mit Ausnahme der Exomsequenzierung) vorrangig im Bereich *durchschnittlich* liegt. Hierfür stimmten je 16 Anwender der Sanger-Sequenzierung und Panel-Diagnostik, 15 Nutzer des DNA-Arrays, sowie zwei WGS-Nutzer. Bei der Sequenzierung des Exoms werden die Materialkosten dementsgegen primär als *hoch* eingeschätzt (n = 8). Für das DNA-Array (n = 14), die Panel-Diagnostik (n = 12) und die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger (n = 12) ist diese Antwortkategorie ebenfalls relevant.

Beim Personalaufwand, welcher durch die mittlere Grafik repräsentiert wird, ändert sich das Bild nur leicht. Die Antwortkategorien *durchschnittlich* und *hoch* vereinen weiterhin die meisten Antworten auf sich. Explizit bedeutet dies, dass 28 Anwender der Sanger-Sequenzierung, 27 des DNA-Arrays, 26 der Panel-Diagnostik, sowie zehn der Exomsequenzierung und drei des WGS sich diesen beiden Möglichkeiten zugeordnet haben. Im Unterschied zum Materialaufwand verursacht die Panel-Diagnostik den höchsten Aufwand im Bereich Personal.

Die Auswertung des Kostenaufwandes *insgesamt* bildet keine Ausnahme im Vergleich zu den beiden zuvor beschriebenen Verläufen. Während die meisten Befragten sich erneut für einen *durchschnittlichen* Kostenaufwand entschieden, sind die Kosten der Exomsequenzierung, passend zum Materialaufwand, erneut vorrangig mit *hoch* beurteilt worden. Diese zwei Antwortoptionen wurden von 29 (Sanger-Sequenzierung), 28 (DNA-Array) beziehungsweise 26 (Panel-Diagnostik) Anwendern gewählt. Weiterhin fallen zwölf (Exomsequenzierung) beziehungsweise drei (WGS) Antworten auf diese beiden Kategorien.

Um entsprechend zu erfahren, wie eine Einrichtung für ihre Arbeit entlohnt wird, wurde im Zuge der vorliegenden Erhebung nach der individuellen Abrechnungsart gefragt. Es ergab sich, dass 64,2 % der antwortenden Ärzte *sehr häufig* über den EBM abrechnen, weitere 13,2 % der Befragten nutzen *sehr häufig* die GOÄ und 5,7 % das DRG-System (siehe Anhang 5, Seite XXXVI) Gut zwei Drittel (66 %) rechnen *nie* über DRGs ab, entsprechend spielt diese für die Fachexperten eine untergeordnete Rolle. Dafür gaben weitere 28,3 % der Befragten an, *regelmäßig* über die GOÄ ihre Kosten abzurechnen. Ein Teil der befragten Personen konnte diese Frage nicht beurteilen (EBM 13,2 %, GOÄ 15,1 %, DRG 15,1 %). Weiterhin gab ein Drittel der teilnehmenden Ärzte in der folgenden Frage an, sich *wenig* bis *sehr wenig* mit der Leistungsabrechnung zu beschäftigen beziehungsweise konnten keine Einschätzung diesbezüglich abgeben. Die



verbleibenden zwei Drittel gaben an sich mit der Leistungsabrechnung *regelmäßig* bis *sehr häufig* zu beschäftigen.

Mögliche zukünftige Kostenfaktoren wurden anhand weiterer Fragen näher betrachtet. Gemäß der Annahme, dass die Methoden des NGS in den kommenden Jahren an Bedeutung gewinnen werden, untersuchten die Autoren der vorliegenden Arbeit, wie sich bestimmte Kostenpositionen tendenziell im Zeitverlauf entwickeln werden. Diese Entwicklung ist in Abbildung 8 veranschaulicht.

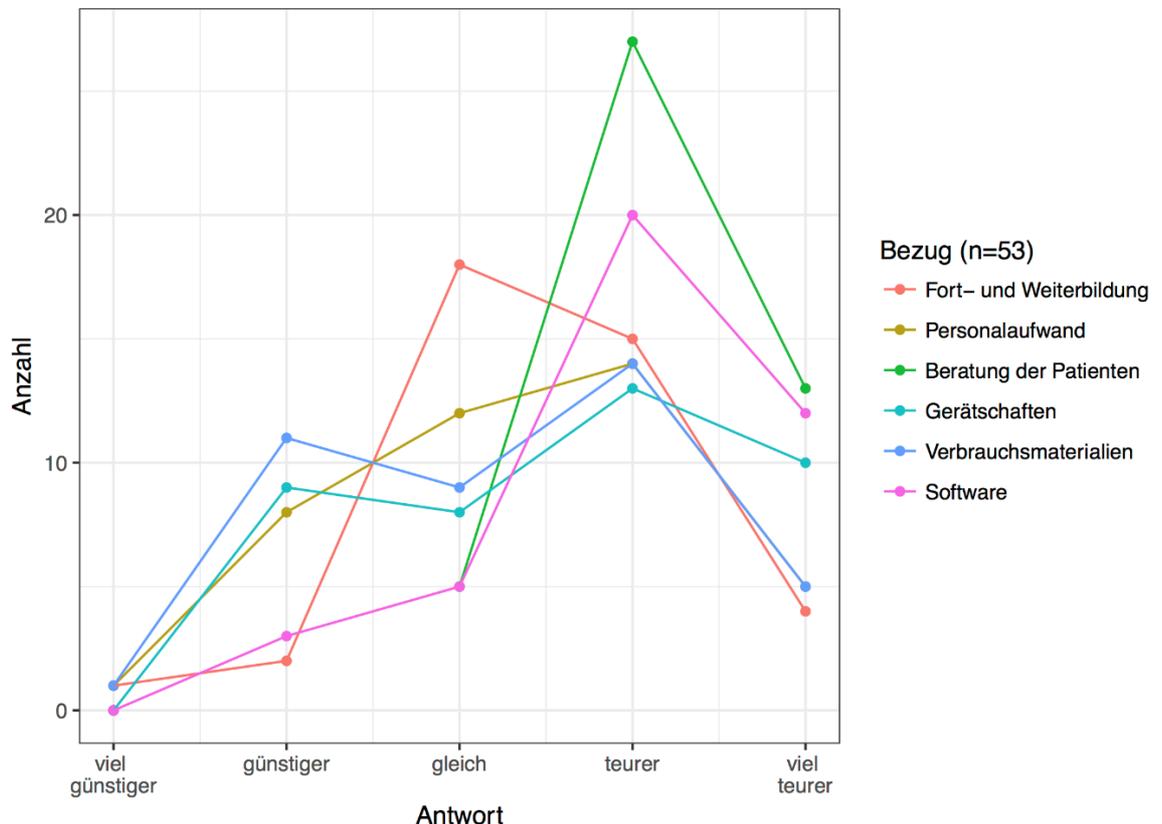


Abbildung 8 Die Einschätzung der Kostenentwicklung unter der Annahme, dass NGS zukünftig an Bedeutung gewinnt (Quelle: eigene Darstellung)

Aus den unterschiedlichen Schwerpunkten der Abbildung 8 fallen vor allem der Verlauf der Kurven für die Beratung der Patienten und für die Software auf. Hier liegen die Antworten vorrangig im Bereich *teurer* ($n = 27$ und $n = 20$) und *viel teurer* ($n = 13$ und $n = 12$). Die Fort- und Weiterbildungskosten werden hingegen laut einem Drittel der Befragten nicht durch die potentielle Zunahme der Nutzung von NGS-Methoden in der Zukunft beeinflusst. Die Entwicklung der Kosten im Bereich Gerätschaften und Verbrauchsmaterialien ist nicht eindeutig. Ein Teil der Befragten (Gerätschaften: $n = 23$, Verbrauchsmaterialien: $n = 19$) ist der Ansicht, dass diese Kosten steigen

werden. Dementgegen sprechen sich aber auch 19 beziehungsweise zwölf Teilnehmer dafür aus, dass die Kosten tendenziell sinken. Die entstehenden Kosten bezüglich des Personalaufwandes können vorrangig den Optionen *gleich* (n = 12) und *teurer* (n = 14) zugeordnet werden. Die mitunter breit gefächerte Verteilung der Antworten sowie der Anteil derjenigen, welche diese Frage nicht beantworten konnten (20 - 25 %), muss bei der folgenden Diskussion mitberücksichtigt werden.

5 Diskussion

5.1 Kostenentwicklung in der Gendiagnostik

Unserer ersten Hypothese zufolge werden gendiagnostische Verfahren günstiger. Als Maß für die Kosten gendiagnostischer Verfahren eignen sich als Parameter besonders die Kosten pro Mbp oder die Kosten pro Genom. Entsprechend einer Kostenübersicht aus dem Jahr 2016 sind die Kosten pro Mbp seit den Jahren 2001 bis 2015 von über 5.000 USD auf 0,014 USD gesunken. Analog sind die Kosten pro Genom von circa 100 Millionen USD auf 1.245 USD gefallen. Die Daten zeigen, dass sich die Abnahme der Kosten ab dem Jahr 2008 durch die Einführung von NGS-Methoden in der Diagnostik sprunghaft beschleunigt. Im Vergleich mit dem **Moore'schen Gesetz** als Marker für den allgemeinen technischen Fortschritt schreitet die Entwicklung der genetischen Methoden deutlich schneller voran.¹⁴⁷

In der genetischen Routinediagnostik muss jedoch beachtet werden, dass bei den oben angegebenen Kosten nur direkte und indirekte Kosten zur Produktion der Daten einbezogen wurden.¹⁴⁷ Im Kontext der Patientenbehandlung sind allerdings noch weitere Kostenfaktoren wie Analyse und Einordnung der genetischen Information und Beratung des Patienten zu beachten. Umfassende Analysen der verschiedenen Kosten- und Nutzenparametern nach vergleichbaren Standards fehlen in der Forschungsliteratur.¹⁴⁸ Eine spezifische Kostenanalyse betrachtet die Kosten für ein WGS in der klinischen Routine in Deutschland. Die Studie beziffert die, mit der Methode assoziierten, Kosten mit 3.858,06 EUR beim Einsatz der HiSeq 2500™ Technologie und mit 1.411,20 EUR beim Einsatz der HiSeq Xten™ Technologie und schlüsselt die Kostenstruktur auf.¹⁴⁹ Eine weitere Studie aus den Niederlanden kalkuliert die Kosten für eine WGS Anwendung mit 1.669,02 EUR und verdeutlicht, dass die Grenze von 1.000 USD für die Sequenzierung eines Genoms entgegen den Angaben einiger Hersteller noch nicht unterschritten wird.¹⁵⁰ Die Studien sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Methodik nicht direkt vergleichbar. Sie machen jedoch deutlich, dass Kosten unterschiedlich kalkuliert werden und die Kosten in der genetischen Praxis bei umfassender Analyse teilweise höher ausfallen als angenommen.

¹⁴⁷ Vgl. Wetterstrand 2016.

¹⁴⁸ Vgl. Frank et al. 2013.

¹⁴⁹ Vgl. Plöthner et al. 2016.

¹⁵⁰ Vgl. Nimwegen et al. 2016.

In der durchgeführten Online-Befragung stand eine quantitative Erhebung der spezifischen Kosten nicht im Fokus. Allerdings sollten die Befragten ihre Einschätzung bezüglich des Aufwands der abgefragten, angewandten NGS-Methoden abgeben. Hinsichtlich des Materialaufwandes gaben die Befragten an, dass bei fast allen Methoden der Aufwand vorrangig durchschnittlich sei (siehe Abbildung 7, Seite 45). Lediglich für die Exomsequenzierung liegt dieser im Bereich hoch. Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass sich auch die Befragten der Panel-Diagnostik und des DNA-Arrays häufig für diese Option entschieden. Die Verteilung für den Personalaufwand stellte sich ähnlich dar. Die meisten Befragten schätzen den Personalaufwand durchschnittlich bis hoch ein, wobei die einzelnen Methoden nur leicht variieren. Anzumerken ist, dass beim WGS keiner der Interviewten von geringem Personalaufwand ausgeht. Die Ergebnisse bezüglich Material- und Personalaufwand spiegeln sich in der Einschätzung des gesamten Kostenaufwandes wider. Zusammengefasst wurde von einem durchschnittlichen bis hohen gesamten Kostenaufwand ausgegangen. Bei der Exomsequenzierung liegt die Mehrheit der Antworten dabei im Bereich der höheren Kosten. Für die anderen vier Methoden sind die Kosten insgesamt mit durchschnittlich bewertet worden. Interessanterweise wurden die höchsten Kosten für die Exomsequenzierung und nicht für WGS angegeben. Beim WGS zeigte sich zwar die Tendenz zu höheren Kosten, jedoch relativiert die geringe Stichprobengröße beim WGS diese Daten. Zusätzlich wurde die Einschätzung der zukünftigen Kostenentwicklung bei den NGS-Methoden insgesamt erfasst (siehe Abbildung 8, Seite 47). Im Ergebnis wurden die Kostenentwicklung für die Beratung der Patienten und Software mit einer deutlichen Tendenz zu teuer bis sehr teuer eingeschätzt. Beide werden zukünftig mit einem steigenden Einsatz von NGS eine größere Bedeutung haben, als es gegenwärtig der Fall ist. Bei den Gerätschaften und Verbrauchsmaterialien ergab sich ein uneinheitliches Bild. Ein Teil der Befragten geht davon aus, dass diese in Zukunft günstiger werden, ein anderer Teil schätzt diese als teurer ein. Ein Grund dafür könnte die breite Vielzahl an zur Verfügung stehenden Geräten sein. Die Befragten gingen unter Umständen von unterschiedlichen Geräten und sonstigen Materialien aus, weshalb sich eine zweigipflige Verteilung ergab. Hinsichtlich der Faktoren Fort- und Weiterbildung und Personalaufwand blieb die Kosteneinschätzung tendenziell gleich beziehungsweise zeigte eine leichte Tendenz zur Erhöhung.

Insgesamt stehen diese Ergebnisse in Kontrast zu den häufig angegebenen immer weiter sinkenden Kosten der Gensequenzierung. Der Unterschied zwischen einer reinen Gensequenzierung und einer genetischen Diagnostik kann diese Kostendifferenz zum Teil begründen. Die genetische Diagnostik beinhaltet nicht nur die bloße Produktion der Sequenz, sondern umfasst weitere Faktoren mit eigenständigen Kosten. Zudem werden Anbieter von NGS-Technologien tendenziell immer geringere Kosten angeben, als für den Endanwender tatsächlich in der Praxis entstehen.¹⁵¹

Zusammenfassend muss die Hypothese, dass gendiagnostische Verfahren günstiger werden, abgelehnt werden. Von einem weiterhin fallenden Preis für die Produktion von Gensequenzen mit NGS-Methoden ist allerdings nach wie vor auszugehen. Jedoch lassen diese sinkenden Kosten häufig außen vor, in welcher Art und Weise die NGS-Methoden andere Kosten verursachen. Die durchgeführte Erhebung zeigt, dass die Befragten eher von steigenden Kosten im Zusammenhang mit NGS-Methoden ausgehen. Hierbei könnte es sich allerdings auch um ein Problem der Etablierung handeln. Anhand der geringen Stichprobe für WGS zeigt sich, dass NGS-Methoden in der Gendiagnostik noch nicht routiniert eingesetzt werden. Dies würde sich mit der Annahme decken, dass die Kosten der Etablierung für NGS-Techniken immens sind.¹⁵²

Die wenigen vorhandenen Kostenanalysen sind aufgrund unterschiedlicher Ansätze nur schwer vergleichbar. Dadurch ist die Bewertung der aktuellen Kosten für gendiagnostische Methoden erschwert. Gleichsam ist die Identifikation zukünftig relevanter Kostenfaktoren problematisch, wodurch eine prospektive Aussage zur Kostenentwicklung zu diesem Zeitpunkt wenig sinnvoll erscheint.

5.2 Anzahl von Zusatzbefunden durch NGS-Methoden

Die zweite der aufgestellten Hypothesen besagt, dass NGS-Methoden zu einer höheren Anzahl von Zusatzbefunden führen als die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger. Historisch gesehen repräsentiert die DNA-Sequenzierung nach Sanger die erste Generation der Sequenzierung. Darauf aufbauend wurden die Methoden der nächsten Generationen entwickelt. Jedoch verbleibt die Sanger-Sequenzierung weiterhin als Goldstandard. Dies hat zur Folge, dass auffällige Ergebnisse aus Methoden des NGS mit der Sanger-Sequenzierung validiert werden. Neueren Erkenntnissen zufolge sollte diese Vorgehensweise jedoch überdacht werden, da durch eine Validierung mit der

¹⁵¹ Vgl. Plöthner et al. 2016 und Nimwegen et al. 2016.

¹⁵² Vgl. Tucker et al. 2009.

Sanger-Sequenzierung eine hohe Anzahl an falsch negativen Ergebnissen entstehen kann.¹⁵³

Zusatzbefunde resultieren bei der DNA-Sequenzierung bei einer gleichbleibenden Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mutationen im Genom mit einer höheren Wahrscheinlichkeit je größer der untersuchte Abschnitt der DNA ist. Bei der Sanger-Sequenzierung werden Sequenzen von wenigen 100 Basenpaaren sequenziert. NGS-Methoden hingegen decken den Umfang mehrerer Gene bis hin zum gesamten Genom ab. Dadurch ist per se von einer höheren Anzahl von Zusatzbefunden bei einer umfassenderen Analyse des Genoms auszugehen. Dies gilt analog für DNA-Arrays, da je Array multiple Genomabschnitte analysiert werden.

Der Einschätzung der Befragten zufolge stellt sich das Auftreten von Zusatzbefunden wie folgt dar (siehe Abbildung 5 Grafik A, Seite 41). Bei der klassischen DNA-Sequenzierung nach Sanger fallen die wenigsten Zusatzbefunde an. Mehr Zusatzbefunde treten hingegen bei den neuen Methoden der Gendiagnostik auf. Fasst man die Antworten bei denen *regelmäßig, oft* und *immer* Zusatzbefunde auftreten zusammen, ergeben sich Zusatzbefunde bei 30,8 % der Anwender von Panel-Diagnostik. Bei insgesamt 48,6 % der Anwender von DNA-Arrays treten in denselben Antwortkategorien Zusatzbefunde auf. Analog entstehen Zusatzbefunde in der Exomsequenzierung zu 55,6 %. Im WGS trifft dies ebenso bei 75 % der Befragten zu. Alles in allem bestätigen die vorliegenden Daten die Annahme, dass bei den NGS-Methoden mehr Zusatzbefunde auftreten als bei der klassischen Sanger-Sequenzierung. Demnach kann die zuvor genannte Hypothese angenommen werden. Zusätzlich konnte ermittelt werden, dass bei der neueren Methode des DNA-Arrays mehr Zusatzbefunde anfallen als bei der Sanger-Sequenzierung.

5.3 Nutzung von NGS-Methoden in der Gendiagnostik

Die dritte Hypothese besagt, dass NGS-Methoden in der Gendiagnostik vermehrt genutzt werden. Grundsätzlich ist eine Anwendung der NGS-Methoden im Forschungsbereich und in der Routinebehandlung hinsichtlich ihrer Finanzierung zu unterscheiden. In Deutschland darf sich die gesetzliche Krankenversicherung nicht an der Finanzierung von Forschung beteiligen.¹⁵⁴ Dies erschwert den Übergang der neuen Methoden aus der Forschung in die tatsächliche Routineversorgung. Mit dem EBM von

¹⁵³ Vgl. Beck et al. 2016.

¹⁵⁴ Vgl. Frank et al. 2013.

2016 ist jedoch eine Grundlage für die Abrechnung von NGS-Methoden in der Routine der genetischen Diagnostik gegeben (siehe 2.1.4 Finanzierung, Seite 12). Durch das zunehmende Wissen um genetische Erkrankungen und Dispositionen ist zusätzlich von einer häufigeren Anwendung neuerer Methoden zum Nachweis dieser vielfach polygenetischen Erkrankungen auszugehen.

Die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger verwenden 73,6 % der Interviewten in ihrer Einrichtung. Diese stellt damit die am häufigsten genutzte Methode unter den abgefragten Methoden dar. An zweiter Stelle folgt die Panel-Diagnostik, an dritter Stelle das DNA-Array. Den vierten Rang nimmt die Exomsequenzierung ein und letztlich folgt WGS mit lediglich vier Anwendern (siehe Abbildung 3, Seite 37). Anwendung fanden die Methoden hauptsächlich in Krankenhäusern der Maximalversorgung, MVZ und ambulanten Praxen. Interessanterweise kam keiner der Befragten aus Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung oder Grund- und Regelversorgung.

Durch die Daten aus der Online-Umfrage (siehe Abbildung 2, Seite 35) wird außerdem deutlich, dass die klassische DNA-Sequenzierung nach Sanger an Bedeutung verloren hat und nach Einschätzung der Befragten auch noch weiter an Bedeutung verlieren wird. Für DNA-Arrays zeigte sich eine häufigere Anwendung, die sich in Zukunft wahrscheinlich stabilisieren wird. Bei der Panel-Diagnostik, der Exomsequenzierung und dem WGS ist heute und auch in Zukunft von einer häufigeren Anwendung auszugehen. Aus den vorliegenden Daten in Zusammenschau mit den neueren Abrechnungsmöglichkeiten und immer mehr diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten wird die Anwendung von NGS-Methoden weiter zunehmen. Dabei zeigen die erhobenen Daten, dass vor allem Panel-Diagnostik und Exomsequenzierung bereits in die Routinediagnostik aufgenommen wurden. WGS wird bereits von einigen wenigen Einrichtungen genutzt und gewinnt, laut Einschätzung der Befragten, in Zukunft an Bedeutung. Im Zuge dessen, kann die Hypothese angenommen werden.

5.4 Inanspruchnahme des Rechts auf Nichtwissen

Der vierten Hypothese zufolge wird das Recht auf Nichtwissen nur von einer Minderheit der Patienten genutzt. Die Möglichkeit das Recht auf Nichtwissen zu nutzen, ist im § 9 GenDG festgeschrieben. Das Recht sich zu entscheiden, den eigenen genetischen Status zu kennen beziehungsweise ihn nicht kennen zu wollen, schützt die Interessen der betroffenen Person (siehe 2.2.3 Ethische Probleme von Zusatzbefunden

in der Genetik, Seite 17). Einige Studien zeigen, dass die Mehrheit der Patienten die Mitteilung von Zusatzbefunden wünscht.¹⁵⁵ Dies ist besonders relevant, da je nach Entscheidung weitreichende Konsequenzen in allen Lebensbereichen der betroffenen Person und im Leben Dritter resultieren können.¹⁵⁶ Zudem sind diese Konsequenzen auch im Bereich der Kosten nicht außer Acht zu lassen. Ein reger Gebrauch vom Recht auf Nichtwissen kann kurzfristig betrachtet die mit Zusatzbefunden einhergehenden Folgekosten verhindern. Langfristig hingegen könnten durch zu spät erfolgte Behandlungen vermehrt Kosten entstehen. Durch die erhobenen Daten (siehe Abbildung 5 Grafik B, Seite 41) konnte gezeigt werden, dass in allen abgefragten Methoden selten vom Recht auf Nichtwissen Gebrauch gemacht wird. Dies steht in Übereinstimmung mit der eingangs genannten Literatur. Dem entgegen steht eine Minderheit an Befragten, welche für ihre Patienten regelmäßig bis oft angeben. Interessanterweise gibt es einen Befragten bei der Exomsequenzierung, der berichtet, dass immer vom Recht auf Nichtwissen Gebrauch gemacht werde. Dies steht im Kontrast zur Auffassung der Literatur. Ob der genannte Einzelfall möglicherweise durch eine besondere Art der Aufklärung bedingt ist oder durch andere Faktoren zustande kommt, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

Bezugnehmend auf die geprüfte Hypothese haben die Antworten zum seltenen Gebrauch des Rechtes auf Nichtwissen ein stärkeres Gewicht. Folglich wird die Hypothese angenommen.

5.5 Kostenverursachung durch Zusatzbefunde

Die letzte Hypothese besagt, dass durch eine erhöhte Anzahl von Zusatzbefunden die direkten, indirekten und intangiblen Kosten steigen. Ein Einfluss der Zusatzbefunde auf direkte und indirekte Kosten ist für die Therapie von behandelbaren Krankheiten unmittelbar ersichtlich. Wie bereits im Grundlagenteil erläutert (siehe 2.3 Literaturstand, Seite 22), existieren Behandlungsmöglichkeiten für eine Vielzahl genetischer Erkrankungen. Mit Fortschreiten der Forschung und Zunahme des Wissens über genetische Erkrankungen ist davon auszugehen, dass zu der Zahl der behandelbaren genetischen Erkrankungen weitere hinzukommen. Durch diese Zunahme würden sich auch höhere Kosten für die folgenden Therapien anschließen. In der durchgeführten Befragung wurde deshalb erfasst, wie häufig Zusatzbefunde direkt zu

¹⁵⁵ Vgl. Bishop et al. 2017, Shahmirzadi et al. 2014 und Clift et al. 2015.

¹⁵⁶ Vgl. Fündling 2015.

anschließenden Behandlungen beziehungsweise Therapien führen, inwiefern sich regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen anschließen und wie oft es zur Untersuchung direkter Verwandter kommt (siehe Abbildung 6, Seite 43). Die im Vergleich häufigste genannte Konsequenz ist die weitere Untersuchung von Verwandten. Direkte Behandlungen und Therapien, sowie regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen treten laut der Befragten vergleichsweise selten auf.

Die Untersuchung direkter Angehöriger ergibt vor allem Sinn bei Zusatzbefunden der Kategorie 4, welche für einen Krankheitsausbruch oder eine erhöhte Erkrankungsdisposition bei Verwandten der untersuchten Person verantwortlich sein können. Diese können laut der durchgeführten Umfrage bei allen abgefragten diagnostischen Verfahren auftreten. Wird durch eine steigende Anzahl an Zusatzbefunden auch die Notwendigkeit für häufigere genetische Untersuchung von Verwandten gegeben, erhöhen sich zunächst auch unmittelbar die direkten Kosten in der Diagnostik durch eine gestiegene Fallzahl. Können durch diese Untersuchungen allerdings Krankheiten frühzeitiger erkannt und behandelt werden, besteht die Chance langfristig die medizinischen Gesamtkosten zu senken. Welcher Effekt allerdings in der Realität überwiegen wird, ist aktuell schwer voraussagen. Auch der Effekt auf die intangiblen Kosten sowie die gesamten ökonomischen Auswirkungen der vermehrten Untersuchung direkter Verwandter sind daher zurzeit nicht eindeutig bestimmbar.

Eine an den Zusatzbefund angeschlossene Therapie wurde nur von wenigen Befragten als aktuelle Konsequenz gesehen. Eine Therapie kann sich nur an eine durch die genetische Untersuchung eindeutig diagnostizierte Erkrankung anschließen, für die es bereits eine wirkungsvolle Behandlung gibt. Es handelt sich somit um Zusatzbefunde der Kategorie 1. Diese entstehen laut unserer Befragung bei allen Diagnoseverfahren außer der Sanger-Sequenzierung. Jedoch produzieren ebendiese Verfahren genauso Befunde der anderen drei Kategorien, für die nur begrenzt Therapiemöglichkeit bekannt sind. Das Fehlen von Therapieoptionen könnte auch gleichzeitig der Grund für das Ergebnis der Befragung sein, denn nur beim Vorhandensein derselben könnte sich überhaupt eine Behandlung an die Diagnostik anschließen. Allerdings ist im Zuge der Befragung nicht deutlich geworden, inwiefern die Humangenetiker tatsächlich in den sich anschließenden Behandlungsprozess involviert sind.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die in der aktuell genutzten Diagnostik entstehenden Zusatzbefunde noch kaum zu Therapien und damit Behandlungserfolgen führt. Auch Vorsorgeuntersuchungen, wie sie bei diagnostizierten Prädispositionen für

genetische Erkrankungen zu erwarten wären, sind selten die Folge eines Zusatzbefundes. Jedoch schließen sich teilweise weitere diagnostische Maßnahmen bei Verwandten an. Zum jetzigen Zeitpunkt sind Zusatzbefunde daher ökonomisch noch wenig relevant. Sie führen weder besonders häufig zu steigenden direkten Kosten durch erhöhten diagnostischen oder therapeutischen Bedarf, noch zu höheren indirekten Kosten, beispielsweise durch einen Verdienstausschlag wegen erhöhter Krankheitszeit. Für die intangiblen Kosten entscheidend sind Faktoren wie das selten genutzte Recht auf Nichtwissen, aber auch die weiteren Behandlungsmöglichkeiten und die sozialen und psychischen Folgen. Da sowohl die Häufigkeit von Zusatzbefunden als auch ihre Relevanz aktuell als eher selten beziehungsweise gering bewertet wurde, sind die intangiblen Kosten zum jetzigen Zeitpunkt als nicht allzu hoch zu bewerten. Folglich muss die eingangs genannte Hypothese abgelehnt werden.

5.6 Limitationen

Das gewählte Studiendesign bringt gewisse Limitationen mit sich, die bei der Auswertung der Ergebnisse beachtet werden müssen. Zunächst zeigte sich bezüglich der Auswahl der Stichprobe, dass die von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. erhaltene Liste der Fachärzte für Humangenetik nicht auf dem aktuellsten Stand ist. Bei der gewählten Form der Online-Befragung muss außerdem beachtet werden, dass möglicherweise einige der Befragten den Fragebogen nicht korrekt verstanden und Fragen somit fehlerhaft ausgefüllt haben. Rückfragen zum Fragebogen per E-Mail waren möglich, wurden jedoch nicht genutzt. Auch unterschiedliche Interpretationen der Befragten bezüglich der Antwortkategorien sind denkbar, wodurch sich eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben würde. Weiterhin ist zu beachten, dass nicht erfasst werden konnte, wer genau den Fragebogen ausgefüllt hat. Die Untersuchungspersonen konnten den Link zum Fragebogen an Andere weitergeben, wodurch nicht eindeutig zugeordnet werden kann, ob tatsächlich der angeschriebene Facharzt die Fragen beantwortet hat.

Insgesamt als Limitation betrachtet werden muss die Rücklaufquote von 14,2 %. Für eine Onlinebefragung ist diese Quote als gut zu bewerten, jedoch müssen Schlüsse, die anhand dieser Stichprobe auf die Gesamtheit der Humangenetiker in Deutschland gezogen werden, mit Vorsicht betrachtet werden. Besonders die Gruppe der Anwender des WGS ist zahlenmäßig unterrepräsentiert. Dies kann daran liegen, dass tatsächlich wenig WGS in der genetischen Routine eingesetzt wird. Vorstellbar ist aber auch, dass



nur wenige Anwender des WGS an der Erhebung teilgenommen haben. Insofern sind die Ergebnisse des WGS allenfalls als Tendenz zu werten, verdeutlichen aber auch, dass WGS nur in einem kleinen Teil der genetischen Diagnostik angewandt wird.

In der durchgeführten Erhebung fand keine quantitative Kostenerfassung statt, da dies mit der genutzten Methodik nicht sinnvoll ist. Jedoch wären quantitative Zahlen hinsichtlich einzelner Kostenpositionen durchaus interessant. Der Mangel an zuverlässigen Kostenanalysen zeigt sich jedoch schon in der eingangs aufgeführten Literatur. Betreffend der Einschätzung der Kosten in der Befragung wurde ersichtlich, dass längst nicht alle Ärzte mit den Belangen der Abrechnung vertraut sind. Insofern muss in die Betrachtung mit einbezogen werden, dass gegebenenfalls mit unterschiedlicher Kompetenz auf die ökonomischen Fragen geantwortet wurde.

Bezüglich der Auswertung der zur ökonomischen Thematik vorhandenen Literatur, müssen länderspezifische Besonderheiten hinsichtlich des rechtlichen Umgangs mit Gendiagnostik und Zusatzbefunden sowie unterschiedliche Währungen beachtet werden. Dies führt zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der einzelnen Studien. Diesbezüglich fiel ebenfalls auf, dass die verschiedenen Autoren von höchst unterschiedlichen Voraussetzungen für ihre Kostenanalysen ausgingen, beispielsweise bei den Kosten für die genutzte Software oder der Auslastung der Geräte. Die fehlenden einheitlichen Analysestandards erschweren einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Studien und führen daher leicht zu falschen Schlussfolgerungen.



6 Fazit

Bei der Analyse zur Relevanz von Zusatzbefunden zeigt sich, dass verschiedene Aspekte aus Medizin, Ökonomie, Rechtsprechung und Ethik eine Rolle spielen. Die Kosten für die reine Produktion von Gensequenzen sanken aufgrund des technischen Fortschritts vor allem in den letzten Jahren erheblich. Für eine umfassende Kostenanalyse müssen jedoch auch weitere Kosten, beispielsweise für die Auswertung und Datenspeicherung, beachtet werden. Insgesamt gehen die befragten Anwender zukünftig eher von steigenden Gesamtkosten durch die neuen gentechnischen Methoden aus. Diese generieren zudem mehr Zusatzbefunde als die DNA-Sequenzierung nach Sanger, da größere Genabschnitte oder sogar das gesamte Genom analysiert werden. NGS-Methoden werden heutzutage bereits häufiger als vor fünf Jahre genutzt und auch in Zukunft ist von einer weiterhin steigenden Anwendung auszugehen. Somit ist im Zeitverlauf auch mit einer weiterhin steigenden Anzahl an Zusatzbefunden zu rechnen. Patienten entscheiden sich außerdem nur selten etwaige Zusatzbefunde nicht zur Kenntnis nehmen zu wollen. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass in der Summe Mehrkosten durch immer häufigere Zusatzbefunde entstehen, wie beispielsweise durch erhöhte medizinische Kosten für eine aus dem Zusatzbefund resultierende Behandlung. Dies bestätigt sich in der empirischen Analyse jedoch nicht. Den Daten der Befragung nach haben auftretende Zusatzbefunde heutzutage kaum medizinische Konsequenzen wie eine anschließende Therapie oder weitere Untersuchungen. Nach Betrachtung aller Teilaspekte muss geschlussfolgert werden, dass die Relevanz von Zusatzbefunden zum jetzigen Zeitpunkt allenfalls geringe Ausmaße einnimmt. Für die Zukunft wird jedoch damit gerechnet, dass Zusatzbefunde deutlich an Relevanz gewinnen (siehe Abbildung 4, Seite 39).

Das vermehrte Auftreten von Zusatzbefunden stellt somit an Ärzte sowie an die Politik und Ethik die Anforderung, eindeutigere und einheitliche Regelungen und Normen zur Gendiagnostik sowie dem Umgang mit Zusatzbefunden zu formulieren. Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass insbesondere aufgrund der zukünftig steigenden Relevanz von Zusatzbefunden in der Gendiagnostik weiterhin ein Forschungsbedarf auf diesem Gebiet besteht.

Literaturverzeichnis

- Auguie, B. (2016): gridExtra. Miscellaneous Functions for "Grid" Graphics. Version. Online verfügbar unter <https://CRAN.R-project.org/package=gridExtra>.
- Bauer, A.; Solinas-Toldo, S.; Hoheisel, J. D.; Schirmacher, P.; Penzel, R.; et al. (2008): Gendiagnostik. In: D. Ganten und K. Ruckpaul (Hg.): Grundlagen der Molekularen Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 346–376.
- Baur, Nina; Blasius, Jörg (Hg.) (2014): Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung. Wiesbaden: Springer VS.
- Beauchamp, T. L.; Childress, J. F. (2013): Principles of biomedical ethics. 7. ed. New York, NY: Oxford Univ. Press.
- Beck, T. F.; Mullikin, J. C.; Biesecker, L. G. (2016): Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. In: *Clinical chemistry* 62 (4), S. 647–654.
- Beck-Gernsheim, E. (1994): Zukunftsplanung und Sicherheitsstreben. Strategien der Lebensführung in der individualisierten GEsellschaft. In: E. Holst, J. P. Rinderspacher und J. Schupp (Hg.): Erwartungen an die Zukunft. Zeithorizonte und Wertewandel in der sozialwissenschaftlichen Diskussion. Frankfurt Main u.a.: Campus-Verlag (Sozioökonomische Daten und Analysen für die Bundesrepublik Deutschland, 6), S. 139–156.
- Belkadi, A.; Bolze, A.; Itan, Y.; Cobat, A.; Vincent, Q. B.; et al. (2015): Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (17), S. 5473–5478.
- Bennette, C. S.; Gallego, C. J.; Burke, W.; Jarvik, G. P.; Veenstra, D. L. (2015): The cost-effectiveness of returning incidental findings from next-generation genomic sequencing. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 17 (7), S. 587–595.
- Berg, J. S.; Khoury, M. J.; Evans, J. P. (2011): Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 13 (6), S. 499–504.
- Bick, D.; Dimmock, D. (2011): Whole exome and whole genome sequencing. In: *Current opinion in pediatrics* 23 (6), S. 594–600.
- Bishop, C. L.; Strong, K. A.; Dimmock, D. P. (2017): Choices of incidental findings of individuals undergoing genome wide sequencing, a single center's experience. In: *Clinical genetics* 91 (1), S. 137–140.
- Bund-Länder-Arbeitsgruppe (1990): Abschlußbericht der Bund-Länder-Arbeitsgruppe "Genomanalyse". Bundesanzeiger 161a: Bundesanzeiger Verlag.
- Choi, M.; Scholl, U. I.; Ji, W.; Liu, T.; Tikhonova, I. R.; et al. (2009): Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (45), S. 19096–19101.

- Clift, K. E.; Halverson, C. M. E.; Fiksdal, A. S.; Kumbamu, A.; Sharp, R. R.; et al. (2015): Patients' views on incidental findings from clinical exome sequencing. In: *Applied & translational genomics* 4, S. 38–43.
- Cramer, R. (2016): Sechs Jahre Gendiagnostikgesetz. Zur Bedeutung des Gesetzes in der ärztlichen Praxis für die Erkennung und Behandlung genetisch-bedingter Erkrankungen unter Bezugnahme auf die Aufgabe der Gendiagnostikkommission. In: *MedR* 34 (7), S. 512–516.
- Damm, R. (2011): Entwicklung und Entgrenzung medizinrechtlicher Grundbegriffe - am Beispiel von Indikation und Information. In: W. Viehöver (Hg.): *Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?* Bielefeld: Transcript (Verkörperungen, 4), S. 271–302.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003): *Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 4.* Weinheim: Wiley-VCH.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (o.J.): *Genetische Beratungsstellen.* Online verfügbar unter <http://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>, zuletzt geprüft am 28.06.2017.
- 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.].
- EuroGentest (2017): *Clinical utility gene cards.* Online verfügbar unter <http://www.eurogentest.org/index.php?id=668>, zuletzt aktualisiert am 21.05.2017, zuletzt geprüft am 30.05.2017.
- Fisher, E.; Achilles, S.; Tönnies, H.; Schmidtke, J. (2015): Konzepte zur Mitteilung genetischer Zusatzbefunde in der medizinischen Diagnostik und Forschung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 58 (2), S. 166-173.
- Frank, M.; Prenzler, A.; Eils, R.; Schulenburg, J.-M. (2013): Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence. In: *Health economics review* 3 (1), S. 29.
- Fündling, C. (2015): Die Bedeutung der Rechte auf Wissen und Nichtwissen für den Umgang mit genetischen Zufallsbefunden. In: M. Langanke, P. Erdmann, J. Robiński und S. Rudnik-Schöneborn (Hg.): *Zufallsbefunde bei molekulargenetischen Untersuchungen. Medizinische, juristische und ethische Perspektiven.* 1. Aufl. 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, S. 37–48.
- Gilissen, C.; Hehir-Kwa, J. Y.; Thung, D. Tjwan; van de Vorst, M.; van Bon, B. W. M.; et al. (2014): Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. In: *Nature* 511 (7509), S. 344–347.
- Glenn, T. C. (2011): Field guide to next-generation DNA sequencers. In: *Molecular ecology resources* 11 (5), S. 759–769.
- Green, R. C.; Berg, J. S.; Grody, W. W.; Kalia, S. S.; Korf, B. R.; et al. (2013): ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome

- sequencing. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 15 (7), S. 565–574.
- 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.
- Heinrich, U.; Rost, I.; Brown, A.; Gordon, T.; Haan, N.; et al. (2009): Array comparative genomic hybridisation in clinical diagnostics. Principles and applications / Array-CGH in der klinischen Diagnostik: Prinzipien und Anwendungen. In: *LaboratoriumsMedizin* 33 (5), S. 255–266.
- Hennen, L.; Petermann, T.; Schmitt, J. J. (1996): *Genetische Diagnostik - Chancen und Risiken. Der Bericht des Büros für Technikfolgen-Abschätzung zur Genomanalyse*. Berlin: Edition Sigma.
- Hermanns, P. M.; Filler, G.; Roscher, B. (2015): Hinweise zur Abrechnung von IGeL-Leistungen. In: P. M. Hermanns, G. Filler und B. Roscher (Hg.): *GOÄ 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, S. 59–72.
- Hiddemann, W.; Bartram, C. R. (Hg.) (2010): *Die Onkologie*. 2., aktual. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Hubbard, R. (1993): Predictive genetics and the construction of the healthy ill. In: *Suffolk University law review* 27 (4), S. 1209–1224.
- Huster, S.; Gottwald, S. (2012): Kostenübernahme genetischer Untersuchungen zur genetischen Diagnostik von Krankheiten und zur Therapieplanung (sog. Companion Diagnostics) durch die GKV. Gutachten im Auftrag des Deutschen Ethikrates.
- Kanagarajah, P.; Ayyathurai, R.; Manoharan, M.; Narayanan, G.; Kava, B. R. (2012): Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. In: *Urology annals* 4 (3), S. 137–144.
- Kant, I.; Valentiner, T. (Hg.) (2012): *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*. [Nachdr.]. Stuttgart: Reclam (Reclams Universal-Bibliothek, 4507).
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016): Weiterentwicklung der humangenetischen Gebührenordnungspositionen zum 1. Juli. Praxisnachrichten. Online verfügbar unter http://www.kbv.de/html/1150_21752.php, zuletzt aktualisiert am 31.03.2016, zuletzt geprüft am 28.06.2017.
- Katzman, G. L.; Dagher, A. P.; Patronas, N. J. (1999): Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. In: *JAMA* 282 (1), S. 36–39.
- Keil, M. (2015): *Rechtsfragen der individualisierten Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (Kölner Schriften zum Medizinrecht, Band 18).
- Kern, B.-R. (1998): Die Bioethik-Konvention des Europarates – Bioethik versus Arztrecht? In: *MedR* (Heft 11), S. 485–490.
- Kircher, M.; Kelso, J. (2010): High-throughput DNA sequencing--concepts and limitations. In: *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 32 (6), S. 524–536.
- Klein, H.-G.; Rost, I. (2015): Moderne genetische Analysemethoden. Grundlagen für eine genetisch basierte Prävention. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 58 (2), S. 113–120.

- Koselleck, R. (1977): Studien zum Beginn der modernen Welt. 1. Aufl. Stuttgart: Klett-Cotta (Industrielle Welt, 20).
- 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.
- Leiner, D. J. (2014): SoSci Survey. Version 2.5.00-i. Online verfügbar unter <http://www.soscisurvey.com>.
- MacArthur, D. G.; Balasubramanian, S.; Frankish, A.; Huang, N.; Morris, J.; et al. (2012): A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. In: *Science* 335 (6070), S. 823–828.
- Majewski, J.; Schwartzentruber, J.; Lalonde, E.; Montpetit, A.; Jado, N. (2011): What can exome sequencing do for you? In: *Journal of medical genetics* 48 (9), S. 580-589.
- Mardis, E. R. (2010): The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis? In: *Genome medicine* 2 (11), S. 84.
- Mayer, A. N.; Dimmock, D. P.; Arca, M. J.; Bick, D. P.; Verbsky, J. W.; et al. (2011): A timely arrival for genomic medicine. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 13 (3), S. 195–196.
- Molnár-Gábor, F.; Gantner, G.; Lichter, P. (2014): Das Ende der Zufallsbefunde in der genetischen Diagnostik: Die Ganzgenomsequenzierung und die Erwartbarkeit zusätzlicher Befunde. In: *Zeitschrift für Medizin-Ethik-Recht* (2), S. 81–104.
- Nimwegen, K. J. M. van; Soest, R. A. van; Veltman, J. A.; Nelen, M. R.; Wilt, G. J. van der; et al. (2016): Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing. In: *Clinical chemistry* 62 (11), S. 1458–1464.
- o.V. (2017): OMIM Entry Statistics. Online verfügbar unter <https://www.omim.org/statistics/entry>, zuletzt aktualisiert am 26.05.2017, zuletzt geprüft am 30.05.2017.
- Pagon, R.; Adam, M.; Ardinger, H.; Wallace, S.; Amemiya, A.; et al. (1993-2017): GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington. Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>, zuletzt geprüft am 30.05.2017.
- 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.
- Plöthner, M.; Frank, M.; Schulenburg, J.-M. Graf von der (2016): Cost analysis of whole genome sequencing in German clinical practice. In: *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 18 (5), S. 623–633.
- Propping, P. (2014): Wenn die Aufklärung des persönlichen Genoms Wirklichkeit wird: Eine Einführung für die nächste Generation. In: M. Scharl und J. M. Erber-Schropp (Hg.): Chancen und Risiken der modernen Biotechnologie. Wiesbaden: Springer Spektrum, S. 11–51.
- Propping, P.; Aretz, S. (2004): Die genetische Revolution. Bedeutung für Therapie und Prävention. In: *Der Internist* 45 Suppl 1, 6-14.

- R Core Team (2017): R. A Language and Environment for Statistical Computing. Version. Wien, Österreich. Online verfügbar unter <https://www.R-project.org/>.
- Reinhard, W.; Trenkwalder, T.; Schunkert, H. (2017): Praktische Durchführung der genetischen Diagnostik in der Kardiologie. In: *Herz*.
- Rödinger, C. (2010): Ein internationales Abkommen zur Regelung bildgebender Verfahren? In: T. M. Spranger (Hg.): Aktuelle Herausforderungen der Life Sciences. Berlin: LIT Verlag (Recht der Lebenswissenschaften, 1), S. 129–146.
- RStudio (2016): RStudio. Integrated Development Environment for R. Version. Boston, MA. Online verfügbar unter <http://www.rstudio.com/>.
- 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.
- Scherrer, Johanna (2012): Das Gendiagnostikgesetz. Eine Darstellung unter besonderer Berücksichtigung verfassungsrechtlicher Fragestellungen. Berlin: LIT Verlag (Recht der Lebenswissenschaften Life sciences and law, volume 6).
- Schmidt, O. (2017): Genetik und Molekularbiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Kompaktwissen Biologie).
- Schmidtke, J. (2001): Genmedizin im Diagnose-Sektor. In: S. F. Winter, H. Fenger und S. Hans-Ludwig (Hg.): Genmedizin und Recht. Rahmenbedingungen und Regelungen für Forschung, Entwicklung, Klinik, Verwaltung. 1. Aufl. München: Beck, S. 409–423.
- Schmidtke, J. (2002): Vererbung und Ererbtes - ein humangenetischer Ratgeber. Genetisches Risiko und erbliche Erkrankungen, vorgeburtliche Untersuchungen und Schwangerschaftsvorsorge, Vererbung und Umwelt, Gentests und Gentherapie. 2., veränd. Aufl. Chemnitz: GUC - Verl. der Ges. für Unternehmensrechnung und Controlling (Sachbuchreihe, 1).
- Schnell, R.; Hill, P. B.; Esser, E. (2011): Methoden der empirischen Sozialforschung. 9., aktualisierte Aufl. München: Oldenbourg.
- Schöffski, O. (2012): Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluation. In: O. Schöffski und J.-M. Schulenburg (Hg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Dordrecht: Springer Verlag, S. 43–70.
- Schulenburg, J.-M.; Prenzler, A.; Frank, M. (2013): Gesundheitsökonomische Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms. In: Felicitas Eckrich und Klaus Tanner (Hg.): Forschung und Verantwortung im Konflikt? Ethische, rechtliche und ökonomische Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms; Symposium vom 15. bis 16. März 2012 in Heidelberg; mit 3 Tabellen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. (Nova acta Leopoldina, N.F., 396 = Bd. 117).
- Shahmirzadi, L.; Chao, E. C.; Palmaer, E.; Parra, M. C.; Tang, S.; et al. (2014): Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 16 (5), S. 395–399.
- Shendure, J.; Ji, H. (2008): Next-generation DNA sequencing. In: *Nature biotechnology* 26 (10), S. 1135–1145.
- Simon, M. (2013): Das Gesundheitssystem in Deutschland. Eine Einführung in Struktur und Funktionsweise. 4. Aufl.: Verlag Hans Huber.

- Sperling, K. (2009): Probleme der Gendiagnostik. In: A. Bühl (Hg.): Auf dem Weg zur biomächtigen Gesellschaft? Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S. 333–370.
- Stillfried, D. Graf von; Erhart, M.; Czihal, T. (2015): Ambulante Versorgung. In: C. Thielscher (Hg.): Medizinökonomie 1. Das System der medizinischen Versorgung. 2., aktual. u. erw. Aufl. Wiesbaden: Springer Gabler (FOM-Edition, FOM Hochschule für Oekonomie & Management), S. 296–350.
- Taupitz, J. (1998): Das Recht auf Nichtwissen. In: P. Hanau (Hg.): Festschrift für Günther Wiese zum 70. Geburtstag. Unter Mitarbeit von Günther Wiese. Neuwied: Luchterhand, S. 583–602.
- Taupitz, J. (2002): Genetischer Striptease für Versicherungen? In: *Ruperto Carola Forschungsmagazin der Universität Heidelberg* (1/2002). Online verfügbar unter http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca1_2002/taubitz.html, zuletzt geprüft am 28.06.2017.
- Tucker, T.; Marra, M.; Friedman, J. M. (2009): Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. In: *American journal of human genetics* 85 (2), S. 142–154.
- UNESCO-Generalkonferenz (1997): Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte. Online verfügbar unter <https://www.unesco.de/infothek/dokumente/unesco-erklaerungen/allgemeine-erklaerung-ueber-das-menschliche-genom-und-menschenrechte.html>, zuletzt geprüft am 28.06.2017.
- Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Li, P. W.; Mural, R. J.; et al. (2001): The sequence of the human genome. In: *Science* 291 (5507), S. 1304–1351.
- Vogt, M. (2009): Was wird aus meiner Entscheidung? Folgenabschätzung unter komplexen Bedingungen. In: R. M. Scheule (Hg.): Ethik der Entscheidung. Entscheidungshilfen im interdisziplinären Diskurs. Regensburg: Pustet, S. 47–75.
- Vossenkuhl, C. (2013): Der Schutz genetischer Daten. Unter besonderer Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (MedR Schriftenreihe Medizinrecht).
- Wehling, P. (2006): Im Schatten des Wissens? Perspektiven der Soziologie des Nichtwissens. Konstanz: UVK-Verl.-Ges (Theorie und Methode Sozialwissenschaften).
- Wellcome Trust Case Control Consortium (2007): Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. In: *Nature* 447 (7145), S. 661–678.
- 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.
- Wickham, H. (2016): ggplot2. Elegant graphics for data analysis. Unter Mitarbeit von Carson Sievert. Second edition. Cham: Springer (Use R!).
- Wickham, H. (2017): tidyr: Easily Tidy Data with 'spread' and 'gather' Functions. Version. Online verfügbar unter <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.
- Wickham, H.; Francois, R. (2016): dplyr. A Grammar of Data Manipulation. Version. Online verfügbar unter <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.

- Wiesing, U. (Hg.) (2008): Ethik in der Medizin. Ein Studienbuch. 3., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Reclam (Reclams Universal-Bibliothek, Nr. 18341).
- Winter, S. F.; Fenger, H.; Hans-Ludwig, S. (Hg.) (2001): Genmedizin und Recht. Rahmenbedingungen und Regelungen für Forschung, Entwicklung, Klinik, Verwaltung. 1. Aufl. München: Beck.
- Wirtz, Markus Antonius (Hg.) (2017): Dorsch - Lexikon der Psychologie. Unter Mitarbeit von J. Strohmmer. Verlag Hans Huber. 18., überarbeitete Auflage. Bern: Hogrefe.
- Wolf, S. M.; Lawrenz, F. P.; Nelson, C. A.; Kahn, J. P.; Cho, M. K.; et al. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. In: *The Journal of law, medicine & ethics: a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics* 36 (2), 219-48, 211.
- Xie, Y. (2016): knitr. A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in R. Version. Online verfügbar unter <http://yihui.name/knitr/>.
- Xue, Y.; Ankala, A.; Wilcox, W. R.; Hegde, M. R. (2015): Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. In: *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 17 (6), S. 444–451.
- Zerres, K. (2003): Humangenetische Beratung. In: *Deutsches Ärzteblatt* 100 (42), S. 2720–2727.
- Zerres, K. (2007): Diagnostik als Kostenfaktor. In: Volker Schumpelick (Hg.): Was ist uns die Gesundheit wert? Gerechte Verteilung knapper Ressourcen; Beiträge des Symposiums vom 10. bis 13. September 2006 in Cadenabbia. Freiburg: Herder, S. 97–108.
- Ziegler, J. (2008): Genanalysen in der Deutschen Privaten Krankenversicherung. Zugl.: Berlin, Humboldt-Univ., Diss., 2007. Frankfurt am Main: Lang (Medizin, Technik und Gesellschaft, 3).

Anhang

Anhang 1 Fragebogen



zusatzbefunde-gendiagnostik → base

27.06.2017, 20:29

Seite 01

EI

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen an unserer Umfrage zum Thema: "Relevanz von Zusatz- und Nebenbefunden in der genetischen Diagnostik" teilzunehmen. Diese Umfrage richtet sich an Ärzte mit humangenetischem Hintergrund.

Zusatzbefunde (Synonym: Zufallsbefunde, Nebenbefunde oder *incidental findings*) sind Nebenprodukte eines diagnostischen Verfahrens, die ergänzend zu der ursprünglichen Fragestellung entstehen. Die gefundenen Zusatzbefunde können dann je nach Tragweite von unterschiedlicher Relevanz für den Untersuchten und den Untersucher sein.

Zweck der Befragung ist es, die Tragweite von Zusatzbefunden zum jetzigen Zeitpunkt festzustellen und mit Hinblick auf die zukünftige Entwicklung zu evaluieren.

Die Befragung wird von Studierenden des Studiengangs Health Care Management im Rahmen einer Seminararbeit am Lehrstuhl für ABWL und Gesundheitsmanagement der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt. Für Fragen oder Hinweise wenden Sie sich bitte an: heiko.paland@stud.uni-greifswald.de

Ihre Angaben aus dem Fragebogen werden vertraulich und anonym behandelt.

Die Bearbeitungszeit beträgt 5 bis 10 Minuten.

Information zur genetischen Diagnostik



In dieser Umfrage soll es um die **ambulante** bzw. **klinische genetische Diagnostik** gehen (geregelt im Gendiagnostikgesetz).

Nicht Gegenstand dieser Umfrage ist die genetische Diagnostik im Forschungskontext!

Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik

1. Relevanz von Zusatzbefunden

Wie schätzen Sie die Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik ein?	sehr gering	gering	neutral	hoch	sehr hoch	kann ich nicht beurteilen
- gegenwärtig insgesamt	<input type="radio"/>					
- gegenwärtig in Ihrer Einrichtung	<input type="radio"/>					
- zukünftig insgesamt	<input type="radio"/>					
- zukünftig in Ihrer Einrichtung	<input type="radio"/>					

Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik

2. Welche Methoden der genetischen Diagnostik werden in Ihrer Einrichtung angewandt?

(Mehrfachauswahl möglich)

- klassische DNA-Sequenzierung (nach Sanger)
- Whole Genome Sequencing
- Exomsequenzierung
- Panel-Diagnostik
- DNA-Array

keine dieser Methoden

3. Nutzen Sie weitere diagnostische Methoden bei denen Zusatzbefunde auftreten?

nein

ja, welche

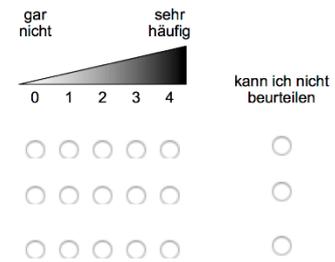
4. Finanzierung genetischer Diagnostik

Wie häufig rechnen Sie genetische Diagnostik...

... über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ab?

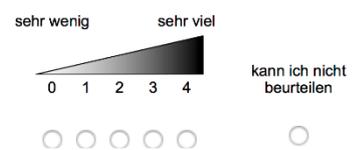
... über die Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ) ab?

... über das Diagnosis-Related-Groups (DRG) System ab? (inklusive „NUB – Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“)



5. Leistungsabrechnung

Inwieweit beschäftigen Sie sich mit der Leistungsabrechnung?



6. Bitte schätzen Sie, wie viele Patienten in ihrer Einrichtung pro Quartal im Zuge der genetischen Diagnostik untersucht werden.

 (Anzahl)

7. Next Generation Sequencing

Angenommen die Methoden des Next Generation Sequencing (NGS) werden in den kommenden Jahren im Bereich der genetischen Diagnostik an Bedeutung gewinnen: Wie werden sich die Kosten für die folgenden Bereiche tendenziell entwickeln?

- Fort- und Weiterbildung
- Personalaufwand
- Beratung der Patienten
- Gerätschaften
- Verbrauchsmaterialien
- Software

	viel günstiger		viel teurer			
	-2	-1	0	+1	+2	kann ich nicht beurteilen
- Fort- und Weiterbildung	<input type="radio"/>					
- Personalaufwand	<input type="radio"/>					
- Beratung der Patienten	<input type="radio"/>					
- Gerätschaften	<input type="radio"/>					
- Verbrauchsmaterialien	<input type="radio"/>					
- Software	<input type="radio"/>					

text('Ueberschrift M1')

Klassische DNA-Sequenzierung (nach Sanger)

Sie haben angegeben die klassische DNA-Sequenzierung (nach Sanger) in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M101')

8. Anwendung der Methode

Wie häufig wenden Sie diese Methode in Ihrer Einrichtung an?

sehr selten sehr häufig

0 1 2 3 4

kann ich nicht beurteilen

question('M102')

9. Aufwand der Methode

Wie schätzen Sie den Materialaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den Personalaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den gesamten Kostenaufwand dieser Methode ein?

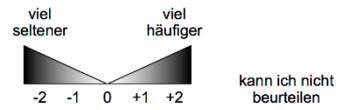
sehr gering sehr hoch

0 1 2 3 4

kann ich nicht beurteilen

question('M103')

10. Entwicklung der Anwendung

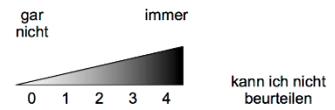


Wenden Sie diese Methode häufiger oder seltener als vor 5 Jahren an?

Werden Sie diese Methode in 5 Jahren häufiger oder seltener benutzen?

question('M104')

11. Zusatzbefunde



Wie häufig machen Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nicht-Wissen, schließen die Mitteilung von Zusatzbefunden also im Vorhinein aus?

Wie häufig treten bei dieser Methode Zusatzbefunde auf?

text('Ueberschrift M1')

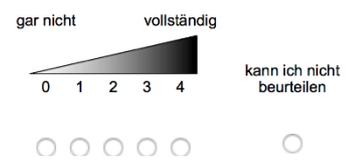
Klassische DNA-Sequenzierung (nach Sanger)

Sie haben angegeben die klassische DNA-Sequenzierung (nach Sanger) in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M105')

12. Untersuchung auf Zusatzbefunde

Zu welchem Grad werden die anfallenden Daten dieser Methode auf Zusatzbefunde untersucht?



question('M106')

13. Durch diese Methode entstehen Zusatzbefunde welcher der nachfolgenden Kategorien?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.
- Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.
- Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

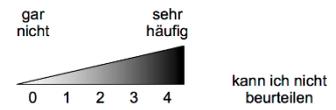
question('M107')

14. Wenn bei dieser Methode Zusatzbefunde auftreten, müssen diese durch weitere diagnostische Verfahren validiert werden?

- nein
- ja, mittels (bitte Methode angeben)

question('M108')

15. Folgen der Zusatzbefunde



Wie häufig führen Zusatzbefunde zur Untersuchung von direkten Verwandten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu einer unmittelbaren Behandlung bzw. Einleitung einer Therapie?

text('Ueberschrift M2')

Whole Genome Sequencing

Sie haben angegeben das Whole Genome Sequencing in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M201')

16. Anwendung der Methode

Wie häufig wenden Sie diese Methode in Ihrer Einrichtung an?

sehr selten sehr häufig

0 1 2 3 4

kann ich nicht beurteilen

question('M202')

17. Aufwand der Methode

Wie schätzen Sie den Materialaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den Personalaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den gesamten Kostenaufwand dieser Methode ein?

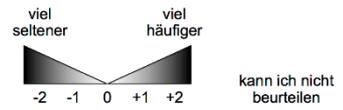
sehr gering sehr hoch

0 1 2 3 4

kann ich nicht beurteilen

question('M203')

18. Entwicklung der Anwendung

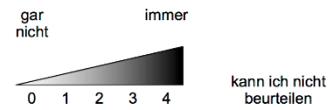


Wenden Sie diese Methode häufiger oder seltener als vor 5 Jahren an?

Werden Sie diese Methode in 5 Jahren häufiger oder seltener benutzen?

question('M204')

19. Zusatzbefunde



Wie häufig machen Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nicht-Wissen, schließen die Mitteilung von Zusatzbefunden also im Vorhinein aus?

Wie häufig treten bei dieser Methode Zusatzbefunde auf?

text('Ueberschrift M2')

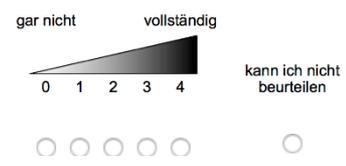
Whole Genome Sequencing

Sie haben angegeben das Whole Genome Sequencing in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M205')

20. Untersuchung auf Zusatzbefunde

Zu welchem Grad werden die anfallenden Daten dieser Methode auf Zusatzbefunde untersucht?



question('M206')

21. Durch diese Methode entstehen Zusatzbefunde welcher der nachfolgenden Kategorien?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.
- Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.
- Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

question('M207')

22. Wenn bei dieser Methode Zusatzbefunde auftreten, müssen diese durch weitere diagnostische Verfahren validiert werden?

- nein
- ja, mittels klassischer DNA-Sequenzierung (nach Sanger)
- ja, mittels (bitte Methode angeben)

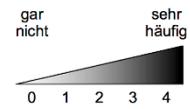
question('M208')

23. Folgen der Zusatzbefunde

Wie häufig führen Zusatzbefunde zur Untersuchung von direkten Verwandten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu einer unmittelbaren Behandlung bzw. Einleitung einer Therapie?



kann ich nicht beurteilen

text('Ueberschrift M3')

Exomsequenzierung

Sie haben angegeben die Exomsequenzierung in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M301')

24. Anwendung der Methode

Wie häufig wenden Sie diese Methode in Ihrer Einrichtung an?

sehr selten sehr häufig

0 1 2 3 4 kann ich nicht beurteilen

question('M302')

25. Aufwand der Methode

Wie schätzen Sie den Materialaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den Personalaufwand dieser Methode ein?

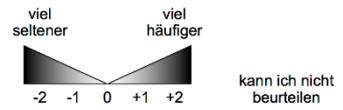
Wie schätzen Sie den gesamten Kostenaufwand dieser Methode ein?

sehr gering sehr hoch

0 1 2 3 4 kann ich nicht beurteilen

question('M303')

26. Entwicklung der Anwendung

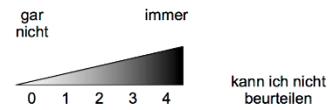


Wenden Sie diese Methode häufiger oder seltener als vor 5 Jahren an?

Werden Sie diese Methode in 5 Jahren häufiger oder seltener benutzen?

question('M304')

27. Zusatzbefunde



Wie häufig machen Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nicht-Wissen, schließen die Mitteilung von Zusatzbefunden also im Vorhinein aus?

Wie häufig treten bei dieser Methode Zusatzbefunde auf?

text('Ueberschrift M3')

Exomsequenzierung

Sie haben angegeben die Exomsequenzierung in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M305')

28. Untersuchung auf Zusatzbefunde

Zu welchem Grad werden die anfallenden Daten dieser Methode auf Zusatzbefunde untersucht?

gar nicht vollständig

0 1 2 3 4

kann ich nicht beurteilen

question('M306')

29. Durch diese Methode entstehen Zusatzbefunde welcher der nachfolgenden Kategorien?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.
- Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.
- Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

question('M307')

30. Wenn bei dieser Methode Zusatzbefunde auftreten, müssen diese durch weitere diagnostische Verfahren validiert werden?

- nein
- ja, mittels klassischer DNA-Sequenzierung (nach Sanger)
- ja, mittels (bitte Methode angeben)

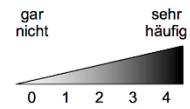
question('M308')

31. Folgen der Zusatzbefunde

Wie häufig führen Zusatzbefunde zur Untersuchung von direkten Verwandten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu einer unmittelbaren Behandlung bzw. Einleitung einer Therapie?



kann ich nicht beurteilen

text('Ueberschrift M4')

Panel-Diagnostik

Sie haben angegeben Panel-Diagnostik in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M401')

32. Anwendung der Methode

Wie häufig wenden Sie diese Methode in Ihrer Einrichtung an?

sehr selten sehr häufig

0 1 2 3 4 kann ich nicht beurteilen

question('M402')

33. Aufwand der Methode

Wie schätzen Sie den Materialaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den Personalaufwand dieser Methode ein?

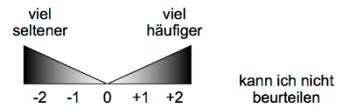
Wie schätzen Sie den gesamten Kostenaufwand dieser Methode ein?

sehr gering sehr hoch

0 1 2 3 4 kann ich nicht beurteilen

question('M403')

34. Entwicklung der Anwendung

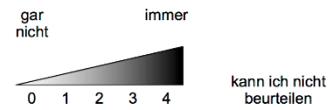


Wenden Sie diese Methode häufiger oder seltener als vor 5 Jahren an?

Werden Sie diese Methode in 5 Jahren häufiger oder seltener benutzen?

question('M404')

35. Zusatzbefunde



Wie häufig machen Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nicht-Wissen, schließen die Mitteilung von Zusatzbefunden also im Vorhinein aus?

Wie häufig treten bei dieser Methode Zusatzbefunde auf?

text('Ueberschrift M4')

Panel-Diagnostik

Sie haben angegeben Panel-Diagnostik in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M405')

36. Untersuchung auf Zusatzbefunde

Zu welchem Grad werden die anfallenden Daten dieser Methode auf Zusatzbefunde untersucht?

gar nicht vollständig

0 1 2 3 4 kann ich nicht beurteilen

question('M406')

37. Durch diese Methode entstehen Zusatzbefunde welcher der nachfolgenden Kategorien?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.
- Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.
- Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

question('M407')

38. Wenn bei dieser Methode Zusatzbefunde auftreten, müssen diese durch weitere diagnostische Verfahren validiert werden?

- nein
- ja, mittels klassischer DNA-Sequenzierung (nach Sanger)
- ja, mittels (bitte Methode angeben)

text('Ueberschrift M5')

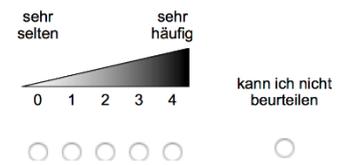
DNA-Array

Sie haben angegeben DNA-Arrays in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M501')

40. Anwendung der Methode

Wie häufig wenden Sie diese Methode in Ihrer Einrichtung an?



A horizontal Likert scale with five points labeled 0, 1, 2, 3, and 4. Above the scale, 'sehr selten' is positioned above 0 and 'sehr häufig' is positioned above 4. The scale is represented by a shaded wedge that increases in darkness from left to right. To the right of the scale is the text 'kann ich nicht beurteilen' with a radio button.

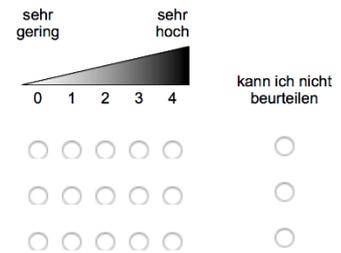
question('M502')

41. Aufwand der Methode

Wie schätzen Sie den Materialaufwand dieser Methode ein?

Wie schätzen Sie den Personalaufwand dieser Methode ein?

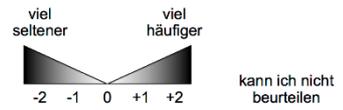
Wie schätzen Sie den gesamten Kostenaufwand dieser Methode ein?



A horizontal Likert scale with five points labeled 0, 1, 2, 3, and 4. Above the scale, 'sehr gering' is positioned above 0 and 'sehr hoch' is positioned above 4. The scale is represented by a shaded wedge that increases in darkness from left to right. To the right of the scale is the text 'kann ich nicht beurteilen' with a radio button.

question('M503')

42. Entwicklung der Anwendung

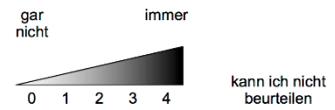


Wenden Sie diese Methode häufiger oder seltener als vor 5 Jahren an?

Werden Sie diese Methode in 5 Jahren häufiger oder seltener benutzen?

question('M504')

43. Zusatzbefunde



Wie häufig machen Patienten Gebrauch von ihrem Recht auf Nicht-Wissen, schließen die Mitteilung von Zusatzbefunden also im Vorhinein aus?

Wie häufig treten bei dieser Methode Zusatzbefunde auf?

text('Ueberschrift M5')

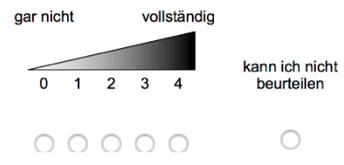
DNA-Array

Sie haben angegeben DNA-Arrays in ihrer Einrichtung zu nutzen. Die folgenden Fragen beziehen sich auf diese Methode.

question('M505')

44. Untersuchung auf Zusatzbefunde

Zu welchem Grad werden die anfallenden Daten dieser Methode auf Zusatzbefunde untersucht?



question('M506')

45. Durch diese Methode entstehen Zusatzbefunde welcher der nachfolgenden Kategorien?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Kategorie 1: Genetische Eigenschaften, aus denen sich ein relevantes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die eine effektive Therapie bzw. wirksame Vorbeugemaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Kategorie 2: Genetische Eigenschaften, die ein relevantes Risiko für eine zum Untersuchungszeitpunkt nicht behandelbare Erkrankung ausweisen.
- Kategorie 3: Genetische Eigenschaften, die das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung nur gering modifizieren, z. B. genetische Varianten bei multifaktoriellen Erkrankungen.
- Kategorie 4: Genetische Eigenschaften, die für die untersuchte Person selbst keine gesundheitlichen Risiken bergen, aber zu Krankheiten bei eigenen Nachkommen und/ oder Familienangehörigen führen und damit einen Einfluss auf die Familienplanung haben können.

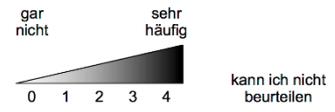
question('M507')

46. Wenn bei dieser Methode Zusatzbefunde auftreten, müssen diese durch weitere diagnostische Verfahren validiert werden?

- nein
- ja, mittels klassischer DNA-Sequenzierung (nach Sanger)
- ja, mittels (bitte Methode angeben)

question('M508')

47. Folgen der Zusatzbefunde



Wie häufig führen Zusatzbefunde zur Untersuchung von direkten Verwandten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten?

Wie häufig führen Zusatzbefunde zu einer unmittelbaren Behandlung bzw. Einleitung einer Therapie?

Informationen zu Ihnen und Ihrer Einrichtung

Für die Auswertung der Umfrage möchten wir Sie bitten die folgenden Fragen hinsichtlich ihrer Person und der Einrichtung an der Sie arbeiten auszufüllen. Alle Angaben werden selbstverständlich **vertraulich behandelt** und nur in **anonymisierter** Form abgespeichert!

48. In welchem Bundesland befindet sich Ihre Einrichtung?

[Bitte auswählen] ↓

49. Welche der folgenden Beschreibungen entspricht Ihrer Einrichtung am ehesten?

- Krankenhaus der Maximalversorgung
- Krankenhaus der Schwerpunktversorgung
- Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung
- Rehaeinrichtung
- Medizinisches Versorgungszentrum
- Ambulante Praxis (inkl. Praxisgemeinschaften)
- Gentechnisches Labor
- Sonstiges (bitte angeben)

50. In welcher Trägerschaft befindet sich Ihre Einrichtung?

- Privat – Einzelperson
- Privat – Personengesellschaft (GbR, OHG, KG, Partnergesellschaft, etc.)
- Privat – Kapitalgesellschaft (GmbH, AG, SE, KGaA, etc.)
- frei-gemeinnützige Trägerschaft
- öffentliche Trägerschaft
- Sonstiges (bitte angeben)

51. Wird in Ihrer Einrichtung neben der ambulanten bzw. klinischen Diagnostik auch genetische Forschung betrieben?

- ja
- nein

52. Welche Position haben Sie inne?

- Chefarzt / Leitung
- Oberarzt
- Facharzt
- Assistenzarzt

53. Wie viele Ärzte arbeiten in Ihrer Einrichtung mit dem Bezug zur genetischen Diagnostik?

(Anzahl inklusive der befragten Person)

54. Bitte geben Sie ihr Geschlecht an.

[Bitte auswählen] ▾

55. Zu welcher Altersklasse gehören Sie?

[Bitte auswählen] ▾

56. In welcher Fachdisziplin sind Sie primär tätig?

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Humangenetik | <input type="radio"/> Laboratoriumsmedizin |
| <input type="radio"/> Allgemeinmedizin | <input type="radio"/> Psychiatrie und Psychotherapie |
| <input type="radio"/> Augenheilkunde | <input type="radio"/> Rechtsmedizin |
| <input type="radio"/> Dermatologie | <input type="radio"/> Urologie und Kinderurologie |
| <input type="radio"/> Frauenheilkunde und Geburtshilfe | <input type="radio"/> Sonstiges <input type="text"/> (bitte angeben) |
| <input type="radio"/> Kinder- und Jugendmedizin | |

57. Wie lange sind Sie bereits in dieser Fachdisziplin aktiv?

[Bitte auswählen] ▾

Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik

58. Relevanz von Zusatzbefunden

Wie schätzen Sie nach diesem Fragebogen die Relevanz von Zusatzbefunden in der genetischen Diagnostik ein?	sehr gering	gering	neutral	hoch	sehr hoch	kann ich nicht beurteilen
- gegenwärtig insgesamt	<input type="radio"/>					
- gegenwärtig in Ihrer Einrichtung	<input type="radio"/>					
- zukünftig insgesamt	<input type="radio"/>					
- zukünftig in Ihrer Einrichtung	<input type="radio"/>					

Eine letzte Frage...

Nach Abschluss der Studie informieren wir Sie gerne über die wesentlichen Ergebnisse. Wenn Sie eine Mitteilung wünschen, geben Sie bitte eine Emailadresse an.

(Diese personenbezogene Kontaktinformation wird unabhängig vom restlichen Fragebogen erfasst und wahrt so ihre Anonymität in der Befragung)

- Ich interessiere mich für die **Ergebnisse dieser Studie** und wünsche eine Zusammenfassung per E-Mail.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Leiten Sie diesen Fragebogen gerne an Ihre Kollegen weiter!

Wir möchten uns ganz herzlich für Ihre Mithilfe bedanken.

Ihre Antworten wurden gespeichert, Sie können das Browser-Fenster nun schließen.

Seminargruppe: M. F. Buschke, L. S. Kasch, S. Krabbe, H. Paland, E. Seumer, F. Ühre.

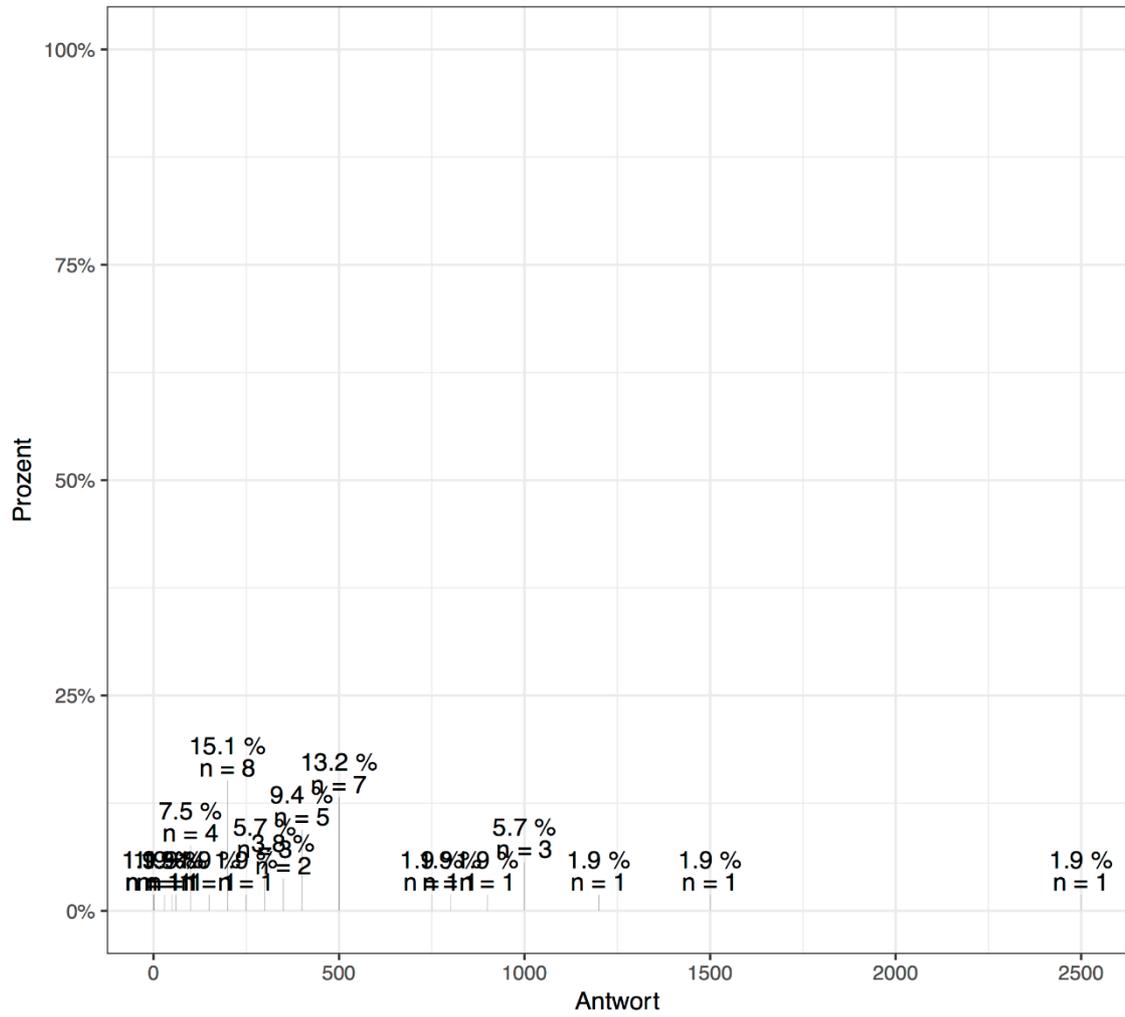
Kontakt: heiko.paland@stud.uni-greifswald.de, Betreuer: Susan Raths, M.Sc.

Lehrstuhl für ABWL und Gesundheitsmanagement, Lehrstuhlinhaber Prof. Dr. Steffen Fleßa Ernst-Moritz-Armdt-Universität Greifswald – 2017

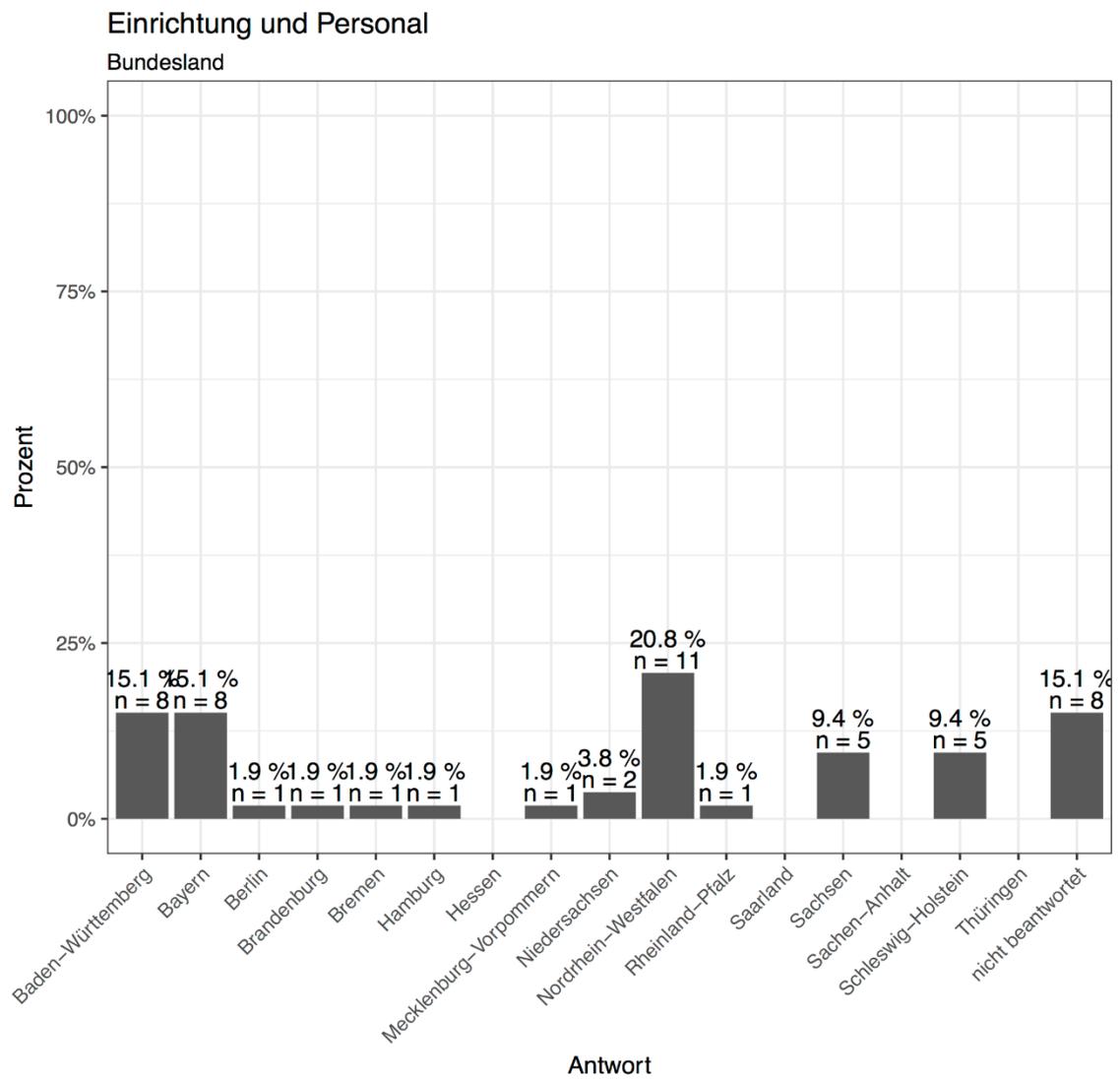
Anhang 2 Patientenzahl je Einrichtung

Einrichtung und Personal

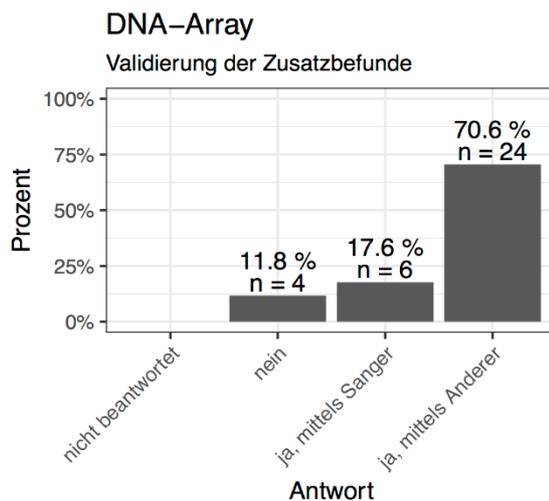
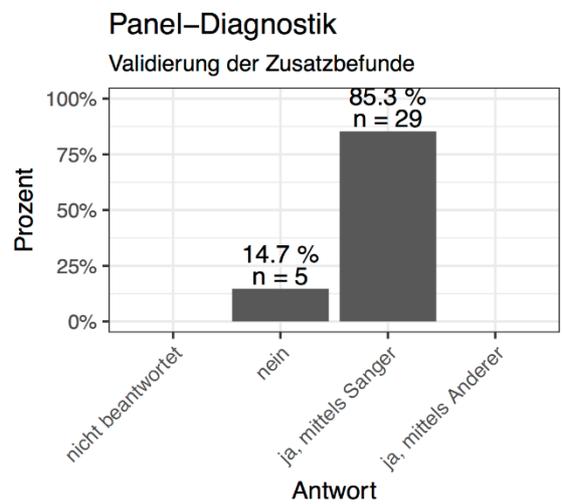
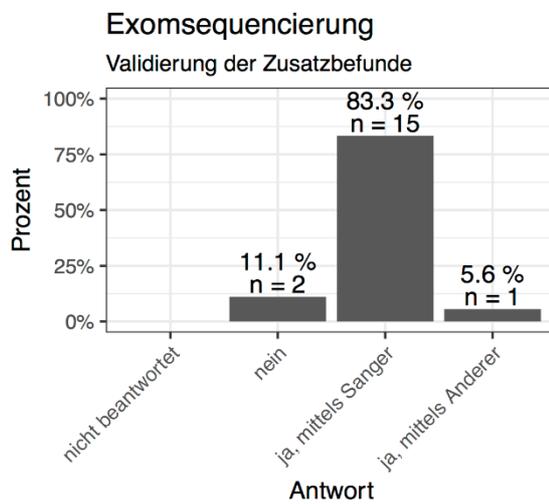
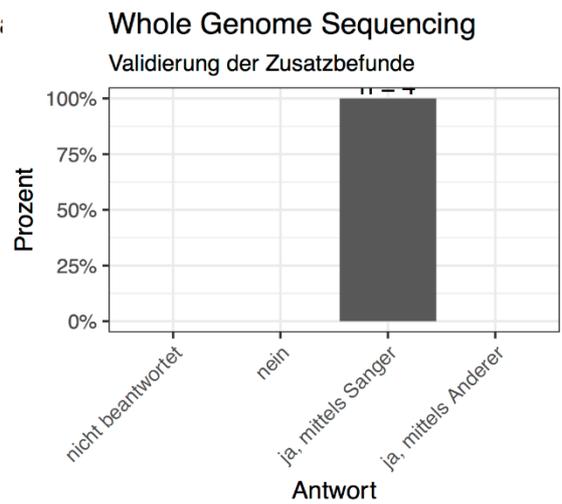
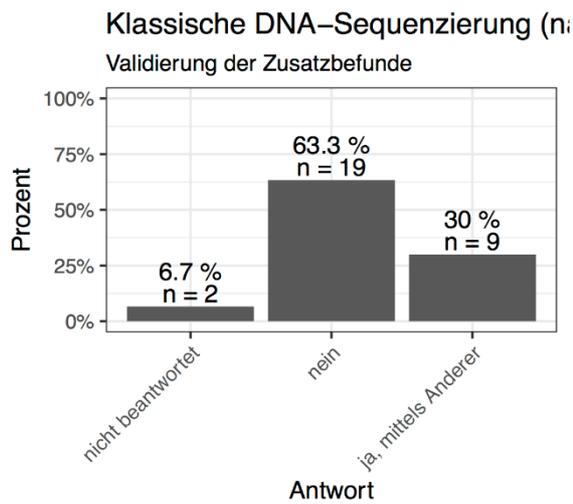
Geschätzte Patientenzahl pro Quartal in der genetischen Diagnostik



Anhang 3 Herkunft der Befragten nach Bundesland



Anhang 4 Validierung von Zusatzbefunden



Anhang 5 Abrechnungsarten

