

**Antrag auf Kostenübernahme einer genetischen Diagnostik
fürName, Geb.-Datum
Vers.-Nr.:**

Sehr geehrte Damen und Herren,

XXX befindet sich seit XXX in unserer (kinder)epileptologischen Betreuung. Bei XXX besteht eine therapieresistente Epilepsie im Sinne einer/s XXX bisher unbekannter Ursache. Bisherige Diagnostik hat leider keine ätiologische Klärung des Krankheitsbildes ergeben. Es soll daher jetzt genetische Diagnostik initiiert werden. Da Veränderungen in zahlreichen Genen eine XXX Epilepsie auslösen können (genetische Heterogenität), streben wir eine Trio-Exomsequenzierung an. Diese hat nach eigenen Erfahrungen sowie entsprechenden Auswertungen in der wissenschaftlichen Literatur die höchste Erfolgsquote für eine ätiologische Klärung. Abhängig von der untersuchten Population sowie der Zahl der ausgewerteten Gene liegt die Klärungsrate bei 25- >50%.

Die genetische Klärung der Ätiologie würde aktuell voraussichtlich noch keine therapeutischen Konsequenzen haben. Personalisierte Therapieansätze werden aber zunehmend, auch im Bereich der Epileptologie, entwickelt und werden zukünftig nur zugänglich sein, wenn die Ursache der Erkrankung bekannt ist. Es gibt entsprechend zahlreiche aktuelle Publikationen, die schon jetzt genetische Daten für die Entwicklung spezifischer Therapieansätze nutzen, einige derartige Ansätze konnten bereits in die klinische Versorgung integriert werden. Eine aktuelle PubMed-Recherche mit den Stichworten „epilepsy, gene/genetic, therapy“ zeigt, dass jährlich knapp 200 Publikationen zu diesem Thema erscheinen mit steigender Tendenz. Die Kommission „Epilepsie und Genetik“ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie benennt in ihren Empfehlungen zur genetischen Diagnostik (Stand 10/2018, <http://gesellschaftepileptologie.de> → Kommissionen) insgesamt 15 Epilepsieformen, für die eine therapeutische Konsequenz aus dem Wissen um die genetische Ursache entsteht, die Zahl ist steigend. Es werden dabei Medikamente eingesetzt, die gezielt auf den durch den Gendefekt geschädigten Mechanismus / Stoffwechselweg Einfluss nehmen (Beispiele: Everolimus zur Hemmung des durch Mutationen in *TSC1* oder *TSC2* überaktiven m-TOR-Pathway bei der Tuberösen Sklerose, Einsatz der ketogenen Diät bei Glukosetransporterdefekt mit Mutationen in *SLC2A1*) oder es wird das Ansprechen auf verschiedene bekannte Antiepileptika in einer Gruppe von Patienten mit gleicher genetischer Ursache analysiert (Beispiel: Einsatz von Natriumkanal-blockierenden Substanzen bei Patienten mit *gain-of-function* Mutationen im *SCN2A*-Gen, aber Vermeidung derselben Substanzen bei Patienten mit *loss-of-function* Mutationen in diesem Gen) oder der genetische Defekt begründet die Vermeidung verschiedener potentiell provozierender Medikamente (Beispiel: Kontraindikation für Antiepileptika mit Natriumkanal-blockierender Wirkung bei Dravet Syndrom mit Mutationen im *SCN1A*-Gen).

Das übergeordnete Ziel der epilepsiegenetischen Forschung ist die Entwicklung spezifischer Therapieansätze, hierzu laufen aktuell zahlreiche Projekte u.a. in großen Forschungsverbänden. Therapiedaten genetisch bedingter Epilepsie werden in internationalen Netzwerken gesammelt und fortlaufend ausgewertet. Entsprechend besteht eine große Dynamik in diesem Bereich.

Daher ist es sinnvoll und medizinisch begründet, schon jetzt eine umfassende genetische Diagnostik zur Ursachenklärung durchzuführen, um zukünftig den Zugang zu spezifischen Therapien zu ermöglichen. Andersfalls drohen eine relevante Verzögerung und damit ein verschlechtertes therapeutisches Outcome.

Neben dem Kriterium der Therapierelevanz gibt es zahlreiche weitere Gründe für die Durchführung genetischer Diagnostik, auch diese werden in den Empfehlungen der Fachgesellschaft aufgeführt. Wesentlich ist dabei, dass das Wissen um die Ursache einer Erkrankung die Krankheitsbewältigung erleichtert, eine genetische Beratung ermöglicht und weitere belastende und kostenintensive Untersuchungen verhindert. Letzteres wurde durch verschiedene aktuelle Studien belegt (A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. Howell KB et al., *Epilepsia*. 2018 Jun;59(6):1177-1187; Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. Palmer EE et al., *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Mar;6(2):186-199).

Entsprechend der nachgewiesenen Bedeutung einer genetischen Diagnose bitten hiermit um die Kostenübernahme für diese medizinisch indizierte Diagnostik.

Einen Kostenvoranschlag des Instituts für Humangenetik XXX legen wir bei.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen