

Indikationskriterien für genetische Diagnostik *Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens*

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: **Marfan-Syndrom Typ 2 (MFS2) und Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)** **[TGFB1 / TGFB2]**

Ad hoc-Kommission „Indikations-
kriterien für genetische Diagnostik“

Vorsitzender der Kommission
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. 0049 (0)511-532 6538
Fax 0049 (0)511 532 5865
schmidtke.joerg@mh-hannover.de

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Mitglieder der Kommission
Prof. Dr. med. Gabriele Gillissen-Kaesbach
Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
Prof. Dr. med. André Reis
Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger
Prof. Dr. med. Peter Wieacker
Prof. Dr. med. Klaus Zerres
Prof. Dr. med. Johannes Zschocke

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik*
Anschrift: *Carl-Neuberg-Str. 1*
PLZ: *30625*
Ort: *Hannover*
Tel.: *0511-532-6538*
Fax: *0511-532-5865*
Email: *Humangenetik@mh-hannover.de*
Internet: *www.mh-hannover.de/humangenetik.html*

Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. Jörg Schmidtke*
Telefon: *0511-532-6537*
Fax: *0511-532-5865*
Email: *schmidtke.joerg@mh-hannover.de*

Vorstand im Sinne des §26 BGB
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen
Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen
Prof. Dr. med. Evelin Schröck, Dresden

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *PD Dr. Mine Arslan-Kirchner*
Telefon: *0511-532-6533*
Fax: *0511-532-8533*
Email: *arslan.mine@mh-hannover.de*
Datum: *06.09.2007*

Geschäftsstelle
Dipl.-Soz. Christine Scholz
Inselkammerstr. 5
82008 München-Unterhaching
Tel. 0049 (0)89-61 45 69 59
Fax 0049 (0)89-55 02 78 56
organisation@gfhev.de

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. Jörg T. Epplen und Dr. S. Hoffjan*
Telefon: *0234-322 3839*
Fax: *0234-321 4196*
Email: *joerg.t.epplen@rub.de*
Datum: *21.09.2007*

gfh Bankverbindung
Postbank München
Konto 231 394 805
BLZ 700 100 80
IBAN DE19 7001 0080 0231 3948 05
BIC PBNK DEFF

Vereinsregister München
VR 12341

2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme):

Marfan-Syndrom Typ 2 (MFS2) und Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)

2.2 OMIM# der Krankheit: *154705 und 609192*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegmente/segmente:
TGFBR2- und TGFBR1-Mutationen verursachen entweder das Marfan Syndrom Typ 2 oder das LDS Typ 1.

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *190182 und 190181*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

Basenaustausch, PTC, Spleiß-Mutation. Derzeit sind beim MFS2 und beim LDS mehr als 25 verschiedene TGFBR2-Mutationen und mehr als 15 verschiedene TGFBR1-Mutationen beschrieben

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

Direktsequenzierung

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit)

Es werden stets beide Stränge sequenziert.

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

ca. 1:100 000

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen, Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

ca. 1:100 000;

ca. 1:60-80 bei Patienten mit Verdacht auf MFS (mindestens ein Hauptkriterium und Beteiligung eines 2. Organsystems);

ca. 1:6 bei Patienten mit Verdacht auf MFS, bei denen eine Fibrillin 1-Mutation ausgeschlossen wurde.

2.10 In welchem "Setting" soll die Diagnostik zur Anwendung kommen?

| | ja | nein |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| A. (Differential)diagnostik | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Prädiktive Diagnostik | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C. Risikoermittlung bei Angehörigen | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D. Pränatal | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ggf. Kommentar:

3. Testcharakteristika

| | | Genotyp bzw. Krankheit | |
|------|------|------------------------|---------|
| | | vorhanden | fehlend |
| Test | pos. | A | B |
| | neg. | C | D |

A: richtig Positive C: falsch Negative
B: falsch Positive D: richtig Negative

Sensitivität: $A/(A+C)$

Spezifität: $D/(D+B)$

nos. prädikt. Wert: $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert: $D/(C+D)$

3.1 Analytische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *vorhanden* ist)

praktisch 100%

3.2 Analytische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *nicht vorhanden* ist)

praktisch 100%

3.3 Klinische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn die Krankheit *vorhanden* ist)

Die Angabe der klinischen Sensitivität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

unbekannt

3.4 Klinische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn die Krankheit *nicht vorhanden* ist)

Die Angabe der klinischen Spezifität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

vermutlich 100%, aber nicht untersucht

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

(Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test *positiv* ist).

nahezu 100%

3.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert

(Wahrscheinlichkeit die Krankheit *nicht* zu entwickeln, wenn der Test *negativ* ist). Gehen Sie hier bitte von einem familiär bedingt erhöhten Risiko für ein nicht betroffenes Individuum aus. Es sind hier ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

nahezu 100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

66% bei einer angenommenen Detektionsrate von 50%.

4. Klinischer Nutzen

4.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 2.10 "A" angekreuzt wurde)

4.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein. (weiter mit 4.1.4)

Ja,

klinisch.

bildgebend.

endoskopisch.

biochemisch.

elektrophysiologisch.

auf andere Weise (bitte beschreiben)

4.1.2 Wie ist die Belastung alternativer Diagnosemethoden für den Patienten zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

4.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

4.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Nein.

Ja.

Therapie (bitte beschreiben) *engmaschige kardiologische Kontrolluntersuchungen und eventuell auch frühzeitige Operation bei einem geringeren Aortenwurzeldurchmesser als beim klassischen MFS*

Prognose (bitte beschreiben) *bei einem Teil der Patienten schlechter als beim klassischen MFS. Bei einem Teil der Träger einer TGFB2- bzw. TGFB1-Mutation wird das Auftreten einer Aortendissektion in jungem Alter und bei einer geringeren Aortendilatation beschrieben als beim klassischen MFS*

Management (bitte beschreiben) *Anbindung an ein interdisziplinäres Marfan-Zentrum und engmaschige Kontrolluntersuchungen, insbesondere kardiologische Überwachung*

4.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist frei von spezifischen Symptomen, trägt aber ein familiär bedingtes erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 2.10 "B" angekreuzt wurde)

4.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

Ja.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Häufigere Kontrolluntersuchungen, ggf. medikamentöse Therapie (z.B. prophylaktische Gabe von Betablockern); Vermeiden von Kontaktsportarten und von Sportarten, welche Blutdruckspitzen erzeugen; Mitführen eines Notfallausweises

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Kontrolluntersuchungen entfallen und sportliche Aktivitäten brauchen nicht eingeschränkt zu werden, wenn eine familiäre Mutation ausgeschlossen wurde. Ein negatives Ergebnis schließt die Erkrankung nicht aus, wenn die Mutation nicht bekannt ist.

4.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt?

(bitte beschreiben)

Es müssen regelmäßige klinische und bildgebende Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

4.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Angehörigen

(bitte jeweils begründen)

(Zu beantworten wenn in 2.10 "C" angekreuzt wurde)

4.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

Ja.

4.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

Nein.

4.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

Ja.

4.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 2.10 "D" angekreuzt wurde)

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Ja.

5. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Evidenz, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik gleichwohl einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Ja. Weitere Untersuchungen mit dem Ziel der Diagnosefindung werden überflüssig. Betroffene und Eltern betroffener Kinder sind in der Regel erleichtert, wenn die Krankheit identifiziert wurde ("einen Namen bekommt"). Sie können dann Kontakt zu anderen Betroffenen/Selbsthilfegruppen aufnehmen, was meist als große Hilfe angesehen wird.