

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

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: ***Fragiles-X Syndrom [FMR1]*** ***Fragiles-X Tremor/Ataxie Syndrom [FXTAS]***

Ad hoc-Kommission „Indikationskriterien 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

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Institut für Humangenetik der Universität Bonn*
Anschrift: *Wilhelmstraße 31*
PLZ: *53111*
Ort: *Bonn*
Tel.: *0228/287-22346*
Fax: *0228/287-22380*
Email: *info@humangenetics.uni-bonn.de*
Internet: *http://bonn.humgen.de/*

Mitglieder der Kommission
Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-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

Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen*
Telefon: *0228/287-22346*
Fax: *0228/287-22380*
Email: *markus.noethen@uni-bonn.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: *Dr. S. Birnbaum und Dr. S. Redler*
Telefon: *0228/287-22166 und -22568*
Fax: *0228/287-22380*
Email: *birnbaum@uni-bonn.de und silke.redler@uni-bonn.de*
Datum: *04.06.2007*

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. Peter Steinbach*
Telefon: *0731/50065470*
Fax: *0731-50065471*
Email: *peter.steinbach@uni-ulm.de*
Datum: *12.07.2007*

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):

*Fragiles-X Syndrom, Fra(X)-Syndrom, Martin Bell Syndrom, FMR1
Fragile-X Tremor/Ataxie Syndrom, FXTAS*

2.2 OMIM# der Krankheit: *300624 (Fragiles-X Syndrom), 300623 (FXTAS)*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung

des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegments/segmente: *FMR1*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *309550*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

Fragiles-X Syndrom:

Verlängerung des CGG-Trinukleotidrepeats im nicht-translatierten Bereich des 1. Exons auf über 200 Triplets (Vollmutation) mit aberranter Methylierung des Genpromotors.

In < 1 % (partielle) FMR1-Deletion.

Sehr selten andere zum Funktionsverlust (LOF) führende Genveränderungen.

FXTAS:

Verlängerung des CGG-Trinukleotidrepeats im nicht-translatierten Bereich des 1. Exons auf über 55 Triplets (meistens bis 200) ohne aberrante Methylierung des Genpromotors bei Überexpression des FMR1-Gens (GOF).

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

Southern Blot, PCR über das CGG-Repeat.

Diverse andere PCR-basierte Tests inklusive Sequenzierungen.

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit)

Zwei methodisch verschiedene Tests, jährlicher Ringversuch

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

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

Geburtsprävalenz: 0.000

Fragiles-X Syndrom:

*Schulalter: ca. 1:4.000 Knaben und 1:6.000 Mädchen, weltweit
(Quelle: The National Fragile X Foundation).*

FXTAS:

Ab 60. Lebensjahr: 1:1.000 Männer und ca. 1:2.500 Frauen

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

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:

- A kann sich auch um Differentialdiagnostik bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (POF) unklarer Ursache handeln.
- Kein FMR1-Genest bei gesunden Kindern.
- C beinhaltet u.a. den Nachweis eines CGG-Repeats mit 59 bis 200 Triplets (Prämutation) bei weiblichen und männlichen Überträgern sowie die Schätzung des Risikos für das Auftreten der geistigen Retardierung bei Kindern von Überträgerinnen. Die Prämutation ist ferner ein genetischer Risikofaktor für vorzeitige Ovarialinsuffizienz/Menopause bei Frauen und für das FXTAS bei Männern und Frauen.

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)

Beispiele

Gesuchter Genotyp: Vollmutation oder Prämutation

Southern Blot: 100%

PCR über das CGG-Repeat: < 5% (Vollmutation), ca. 50% (Prämutation)

Gesuchter Genotyp: Deletion mit Verlust des Promotors

Southern Blot: ca. 99% bei Knaben; ca. 75% bei Mädchen

Gesuchter Genotyp: Punktmutation

Sequenzierung: ca. 100%

3.2 Analytische Spezifität

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

Beispiele:

Gesuchter Genotyp: Vollmutation oder Prämutation

Southern Blot: nahezu 100%

PCR über das CGG-Repeat: nahezu 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.

Fragiles-X Syndrom

Vollmutation: ca. 99% (Southern)

Deletion mit Verlust des Promotors: ca. 1% (Southern)

Andere LOF-Mutationen: < 0.1% (alle Tests)

FXTAS

Prämutation oder Vollmutation ohne aberrante Promotormethylierung:
ca. 99% (Southern); ca. 50% (PCR über das CGG-Repeat)

Vorzeitige Ovarialinsuffizienz

Prämutation ca. 2% (Southern); < 1% (PCR über das CGG-Repeat)

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.

Vollmutation: nahezu 100%

Deletion mit Verlust des Promotors: nahezu 100%

Prämutation (=FXTAS-Risikoallel) 99,9% (Männer); 99,6% (Frauen)

(Quelle: The National Fragile X Foundation)

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

Fragiles-X Syndrom

Vollmutation (über 200 CGGs): ca. 98%

Vollmutation ohne aberrante Promotormethylierung: < 1%

Vollmutation mit aberranter Promotormethylierung: nahezu 100%

Methylierungsmosaik: 0% bis 100%

Genotypmosaik (Prämutation plus Vollmutation): 0% bis 100%

FXTAS

Vollmutation mit aberranter Promotormethylierung: 0%

Prämutation oder Vollmutation ohne aberrante Promotormethylierung:
> 80% (Männer); vermutlich > 10% (Frauen).

Vorzeitige Ovarialinsuffizienz/Menopause

Vollmutation mit aberranter Promotormethylierung: 0%

Prämutation oder Vollmutation ohne aberrante Promotormethylierung: 21-23%

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:

Erkrankungswahrscheinlichkeit der Testperson hängt ab von ihrem *a priori* Risiko, das sich aus dem Verwandtschaftsgrad zum Indexpatienten und der Wahrscheinlichkeit der Verdachtsdiagnose beim Indexfall ergibt.

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.

Fragiles-X Syndrom:

Therapie (bitte beschreiben)

Ergotherapie, Verhaltenstherapie, Sonderpädagogik, u. a. Maßnahmen zur Förderung der kognitiven Leistungsfähigkeit geistig und motorisch retardierter sowie lernbehinderter Kinder in Familie, Schule und Beruf.

Prognose (bitte beschreiben)

Deutliche Verbesserung bei frühzeitiger und individuell angepaßter Förderung durch spezialisierte Fachkräfte, zum Beispiel in fra(X)-Kliniken (für Deutschland demnächst im Universitätsklinikum Tübingen).

Management (bitte beschreiben)

Das Resultat der genetischen Diagnostik ist wegweisend für die Evaluation individueller kognitiver Stärken und Schwächen des Kindes und für die Optimierung der individuellen Fördermaßnahmen.

FXTAS:

Therapie (bitte beschreiben)

Vermeidung/Absetzen unwirksamer/schädlicher Medikationen (z.B. Levodopa bei vielen irrtümlich einer Parkinson-Krankheit zugeordneten FXTAS-Fällen).

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?

Lebensführung ja. Prävention nicht möglich.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Zum Beispiel frühzeitige Familienplanung, falls Risiko für POF besteht, und Möglichkeit einer Pränataldiagnostik.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Wegfall von Ängsten das eigene weitere Leben und die Familienplanung betreffend.

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

(bitte beschreiben)

Keine speziellen Optionen. Prävention nicht möglich

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?

Ja.

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)

Durch Diagnosesicherung kann die Erkrankung und ihre Ursache häufig klar benannt werden. Bei Nachweis einer genetischen Ursache entfallen meist "selbstverschuldete" Ursachen (exogene Noxen, "Fehlverhalten"), was entlastend wirken kann.