

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

german society of human genetics  
www.gfhev.de

### Indikationskriterien für die Krankheit: ***Mukopolysaccharidose Typ VI***

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

#### Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Universitätsmedizin Universität Mainz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin*  
Anschrift: *Langenbeckstrasse 1*  
PLZ: *55131*  
Ort: *Mainz*  
Tel.: *+49 6131 17 2557*  
Fax: *+49 6131 17 6693*  
Email: *thomas@kinder.klinik.uni-mainz.de*  
Internet: *http://www.klinik.uni-mainz.de/index.php?id=2525*

**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

#### Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. F. Zepp*  
Telefon: *+49 6131 17 7325*  
Fax: *+49 6131 17 3918*  
Email: *thomas@kinder.klinik.uni-mainz.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: *Prof. Dr. Michael Beck*  
Telefon: *+49 6131 17 2398*  
Fax: *+49 6131 17 5672*  
Email: *beck@kinder.klinik.uni-mainz.de*  
Datum: *25.03.2009*

**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. Andreas Gal*  
Telefon: *+49 40 7410 52120*  
Fax: *+49 40 7410 55138*  
Email: *gal@uke.de*  
Datum: *25.03.2009*

**gfh Bankverbindung**  
Deutsche Apotheker- und Ärztebank  
Konto Nr. 0 006 456 030  
BLZ 300 606 01  
IBAN DE68 3006 0601 0006 4560 30  
BIC DAAEDED3

**Vereinsregister München**  
VR 12341

## 2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme):

*Mukopolysaccharidose Typ VI (MPS Typ VI, MPS6, M. Maroteaux-Lamy)*

2.2 OMIM# der Krankheit: *253200*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegments/segmente:  
*Arylsulfatase B (ARSB, 4S)*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *611542*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

*Mehrheitlich Punktmutationen (~80%), etwa 20% kleinere Rearrangements (<20 Nukleotide), beide verteilt über die 8 Exons.*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

*Bidirektionale Sequenzierung*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit)

*Bidirektionale Sequenzierung; Vergleichskontrolle mittels anderer molekulargenetischer Untersuchungsverfahren (z.B. Restriktionsanalyse, ASO-PCR usw); Mituntersuchung von Familienmitgliedern (als positive und negative Kontrollproben); Abgleich mit Datenbanken und Literaturdaten; Qualitätskontrolle durch Proben-tausch*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)  
*0,23 / 100 000 Geburten*

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

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

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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:

*zu B: Je früher mit der Enzyersatz-Therapie (ERT) begonnen wird, desto besser scheinen die Ergebnisse der Behandlung zu sein. Aus diesem Grund kann auch eine präsymptomatische DNA-Diagnostik in Erwägung gezogen werden.*

### 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:  $D/(D+B)$

pos. prädikt. Wert:  $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert:  $D/(C+D)$

#### 3.1 Analytische Sensitivität

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

*nahezu 100%*

#### 3.2 Analytische Spezifität

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

*nahezu 00%*

#### 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.

*praktisch 100%*

#### 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.

*nahezu 100%*

#### 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:

*nahezu 100%*

## 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)

*Bei heterozygoten Trägern kann die Aktivität der ARSB normal sein, so dass für die Feststellung eines Heterozygotenstatus eine genetische Untersuchung erforderlich ist. Bei Befürwortung einer Enzyersatztherapie sollte bei allen Patienten eine Bestätigung der Diagnose durch einen Mutationsnachweis erfolgen.*

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

*gering (Blutentnahme)*

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

*Ergebnis des Enzymtests liegt i.d.R. innerhalb von 7 Tagen vor. Die biochemische Diagnosemethode ist deutlich billiger (ca. 30 Euro) als die genetische Untersuchung.*

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

Nein.

Ja.

Therapie (bitte beschreiben)

Prognose (bitte beschreiben)

Management (bitte beschreiben)

#### 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)

*Beginn der Enzyersatz-Therapie*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*Eine Enzyersatz-Therapie ist nicht notwendig.*

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

*Biochemische Diagnostik (Bestimmung der ARSB-Aktivität), regelmäßige klinische Überwachung*

#### 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 (siehe Kommentar 2.10).*

#### 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)

*entfällt*