

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

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: **M. Fabry**

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:

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:

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): *M. Fabry*

2.2 OMIM# der Krankheit: *301500*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegments/segmente:
alpha-Galaktosidase A, GLA

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *300644*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum
Überwiegend Punktmutationen (~70%) verteilt über die 7 Exons, etwa 28% kleinere Rearrangements (<60 Nukleotiden) und etwa 2% größere Rearrangements (>61 Nukleotiden)

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)
1,5 auf 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 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:

Ein großer Anteil (etwa 80%) der Überträgerinnen zeigt krankheitsspezifische klinische Auffälligkeiten, welche dem Schweregrad nach, und im Gegensatz zu der Mehrzahl der X-chromosomal erblichen Stoffwechselerkrankungen, dem der männlichen Betroffenen ähnelt. Eine Diagnosestellung ist allerdings beim weiblichen Geschlecht nur durch eine Genanalyse möglich.

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)
etwa 98% bei Männern und 96% bei Frauen

3.2 Analytische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *nicht vorhanden* ist)
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.
etwa 98% bei Männern und 96% bei Frauen

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).
annähernd 100% bei Männern und etwa 80% bei Frauen

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:
praktisch 100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:
*In Abhängigkeit vom Alter und Grad der Verwandtschaft:
<2% bei Männern und <3% bei Frauen*

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 Überträgerinnen kann die Aktivität der alpha-Galaktosidase A normal sein, deshalb ist für die Diagnosestellung eines M. Fabry bei Frauen eine genetische Untersuchung erforderlich. Bei Befürwortung einer Enzymersatztherapie 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)

In Abhängigkeit der Mutation kann die Enzymersatztherapie ggf. mit anderen spezifischen Therapieoptionen ergänzt werden.

Prognose (bitte beschreiben)

relativ gut

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, eindeutig.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Entsprechende Therapieoptionen s. 4.1.4, bewusste Familien- und Lebensplanung

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

"Entlastung" hinsichtlich des familiären Risikos, bewusste Familien- und Lebensplanung

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

s. 4.2.1 "Bei positivem Testergebnis"

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, X-chromosomal Erbgang.

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

Ja. In Kenntnis der krankheitsverursachenden Mutation können Familienangehörige, deren Gesundheitsprobleme bisher keiner medizinischen Entität zugeordnet werden konnten, gezielt auf die Mutation des Indexfalles typisiert werden und so ggf. auch bei jenen eine Diagnosestellung erreichen.

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)

Die Gen-Analyse ermöglicht die Diagnose bei weiblichen Familienangehörigen.