

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

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: ***Spinocerebelläre Ataxien*** ***(verursacht durch Repeat-Expansionen)***

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: *Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck*
Anschrift: *Ratzeburger Allee 160*
PLZ: *23538*
Ort: *Lübeck*
Tel.: *0451-500-2621*
Fax: *0451-500-4187*
Email:
Internet: *www.humangenetik.mu-luebeck.de*

Mitglieder der Kommission
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. Gabriele Gillessen-Kaesbach*
Telefon: *0451-500-2620*
Fax: *0451-500-4187*
Email: *G.Gillessen@uk-sh.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. rer. nat. Christine Zühlke*
Telefon: *0451-500-2622*
Fax: *0451-500-4187*
Email: *Christine.Zuehlke@uk-sh.de*
Datum: *12. Juli 2007*

Geschäftsstelle
Dr. rer. biol. hum. 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: *PD Dr. rer. nat. Peter Burfeind*
Telefon: *0551-397595*
Fax: *0551-399303*
Email: *pburfei@gwdg.de*
Datum: *11. April 2008*

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): *SCA*

2.2 OMIM# der Krankheit: *siehe Tabelle 1 im Anhang*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *siehe Tabelle 1 im Anhang*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *siehe Tabelle 1 im Anhang*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum
Repeat-Expansion

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode
PCR

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit)
bekannte Kontrollen

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland: (Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)
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:

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: *Prädiktive Diagnostik bei Volljährigen entsprechend den Richtlinien. Differential-diagnostische Untersuchungen bei Minderjährigen nach Rücksprache mit Labor und Erziehungsberechtigten.*

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)

100% - bei Erreichen des Manifestationsalters. Einschränkung: Allele mit reduzierter Penetranz (selten)

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.

nahezu 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% bei Erreichen des Manifestationsalters

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%, Indexfall sollte untersucht werden, um zwischen den SCAs zu differenzieren)

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) *SCAs sind nicht ursächlich therapierbar*

Prognose (bitte beschreiben) *Einschätzung der Prognose durch Vergleich mit weiteren sicher Betroffenen; Differenzierung zwischen den einzelnen SCAs*

Management (bitte beschreiben) *Vermeidung/Begrenzung zeit- und kostenintensiver Untersuchungen zur Abklärung der Diagnose.*

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?

Bei den SCAs ist keine Prävention bekannt. Der Einfluß auf die Lebensführung ist abhängig von der persönlichen Einstellung des Ratsuchenden / des Patienten.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Entscheidung für Ausbildung, Beruf, Partnerschaft, Kinder, behindertengerechtes Umfeld (Wohnung, Haus), Karriere

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

s. positives Testergebnis

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

Optionen sind bei Risikopersonen durch die prädiktive Diagnostik wenig beeinflusst, da es sich um spät-manifestierende Erkrankungen handelt.

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)

Bei positivem genetischen Testergebnis ist die Risiko-Situation für Angehörige geklärt. Volljährige können eine prädiktive Testung anstreben.

Das positive Testergebnis beendet die Suche und Spekulationen nach den Ursachen der Erkrankung/Behinderung. Es besteht ein hohes Interesse bei den Betroffenen, zu wissen, wie die Erkrankung "heisst". Die Arzt-Patient-Beziehung wird entscheidend verbessert, wenn der Arzt die Erkrankung spezifisch benennen kann. Der Patient hat bei später auftretenden Fragen einen kompetenten Ansprechpartner in der Humangenetik. Humangenetiker stellen Gutachten (progrediente, nicht-therapierbare Erkrankung, die zum Verlust der Gehfähigkeit führt) zur Verwendung bei Versorgungsämtern und der Beantragung eines Behindertenausweises.

Tabelle 1: SCA, die durch Repeat-Expansionen verursacht werden

	OMIM	Chr.	Gen	OMIM	Repeat	Normal-Allele *	Exp. Allele *	Nachweis	
								Normal-A.	Exp. A.
SCA1	164400	6p22.3 / 6p23	ATXN1	601556	(CAG)	6 - 39	40 - 82	PCR	PCR
SCA2	183090	12q24.13	ATXN2	601517	(CAG)	15 - 24	32 - 200	PCR	PCR
SCA3	109150	14q32.12 / 14q24.3-q31	ATXN3	607047	(CAG)	13 - 36	61 - 84 / 52 - 86	PCR	PCR
SCA6	183086	19p13	CACNA1A	601011	(CAG)	4 - 18	21 - 33	PCR	PCR
SCA7	164500	3p14.1 / 3p21.1-p12	ATXN7	607640	(CAG)	4 - 35	37 - 300	PCR	PCR
SCA8	603680	13q21	ATXN8OS	603680	(CAG)	16 - 34	> 71	PCR	PCR
SCA10	603516	22q13.31	ATXN10	611150	(ATTCT)	10 - 20	500 – 4.500	PCR	SB
SCA12	604326	5q32	PPP2R2B	604325	(CAG)	9 - 28	55 - 78	PCR	PCR
SCA17	607136	6q27	TBP	600075	(CAG)	25 - 42	47 - 63	PCR	PCR

- je nach Quelle und Population finden sich geringfügige Abweichungen der Grenzwerte
- SB: Southern-Blot-Analyse. Der Nachweis eines expandierten SCA10-Allels sollte durch eine Southern-Blot-Analyse geführt werden. Die SCA10 wurde bisher lediglich bei Patienten mit Südamerikanischer Herkunft beschrieben.

Anmerkung: nicht aufgenommen sind die SCA5, die SCA14 und die SCA27, die durch Punktmutationen oder Duplikationen verursacht werden. Hierfür ist eine gesonderte Leitlinie zu erstellen.