

Indikationskriterien für genetische Diagnostik

Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens (*Clinical utility gene card*)

Indikationskriterien für die Krankheit: Hämochromatose [HFE]

Manfred Stuhmann¹, Heinz Gabriel² and Stephen Keeney³

1. ¹Institute of Human Genetics, Medical School Hannover, Hannover, Germany
2. ²ZMG Center for Medical Genetics, Osnabrück, Germany
3. ³Molecular Diagnostics Centre, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

Korrespondenz: Professor Dr. M. Stuhmann, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover. Tel: +49-511-532-3719; Fax: +49-511-532-5865; E-mail: stuhmann.manfred@mh-hannover.de

1. Angaben zur Krankheit

1.1 Name der Krankheit (Synonyme)

Hereditäre Hämochromatose (Hämochromatose Typ 1)

1.2 OMIM# der Krankheit

235200

1.3 Name der untersuchten Gene oder DNA-/Chromosomensegmente

HFE.¹

1.4 OMIM# des Gens

235200

1.5 RefSeqNM

139003

1.6 Mutationsspektrum

In europäischen Populationen reicht die Prävalenz der C282Y-Homozygotie bei Personen mit der Diagnose einer Hereditären Hämochromatose von 52% bis 96%². Diese Assoziation ist in nordeuropäischen Populationen stärker ausgeprägt, und dort ist auch die Allelfrequenz von C282Y am höchsten. Mediterrane und südeuropäische Populationen haben niedrige C282Y- und H63D-Allelfrequenzen und eine entsprechend geringere Assoziation mit klinisch diagnostizierter Eisenspeicherung.^{3,4} Weitere 6% der europäischen Fälle sind mit C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie assoziiert². Die übrigen Fälle tragen nur eines oder keines dieser Allele. Mehr als 20 verschiedene HFE-Kandidatenmutationen wurden mit Hereditärer Hämochromatose assoziiert gefunden. Deren klinische Bedeutung und Prävalenz in verschiedenen Populationen ist aber nicht in allen Fällen bekannt.

1.7 Untersuchungsmethoden

Eine Reihe zuverlässiger analytischer Methoden steht für die molekulargenetische Diagnostik der Hereditären Hämochromatose zur Verfügung. Die zum Nachweis von C282Y und H63D am häufigsten verwendete Methode ist die PCR-Amplifikation mit nachfolgender Enzymverdauung. Es gibt verschiedene alternative Methoden, und mehrere kommerzielle Anbieter haben analytische Kits entwickelt.

1.8 Analytische Validierung

Interne Validierung durch Analyse bekannter Mutationen und externe Validierung durch nationale oder internationale Qualitätssicherungs-Programme. Im Hannoverschen Pilotprojekt für Hämochromatose-Screening⁵ wurden verschiedene Testmerkmale validiert (s. Pkt. 2).

1.9 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit (Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Die Prävalenz des C282Y-Allels reicht in Europa von 1.3% in Italien^{6, 7} bis 11.4% in Südirland.⁸ Die H63D-Allelfrequenz liegt in Europa zwischen 10% und 20%.⁶ Die Penetranz der Risiko-Genotypen ist unvollständig und im männlichen Geschlecht höher als im weiblichen. Weil in individuellen Studiendesigns unterschiedliche Kriterien zur objektiven Beurteilung der Eisenspeicherung verwendet werden und weil in einzelnen untersuchten Populationen systematische Erfassungsfehler möglich erscheinen, sind absolute Zahlen für die Penetranz schwer zu erheben. Die meisten C282Y-Homozygoten zeigen in höherem Alter erhöhte Eisen-Indikatoren, aber nur ein kleiner Teil von ihnen (die besten bisherigen Schätzungen deuten auf 1-2%) entwickeln klinisch signifikante Symptome einer Eisenspeicherung.^{9, 10} Geschätzte 50% der C282Y-homozygoten Frauen haben Anzeichen gesteigerter Eisenanhäufung, die aber mit langsamerem Fortschreiten zu manifester Krankheit verbunden ist.⁷

1.10 Ggf. Prävalenz der Krankheit in der Bevölkerungsgruppe, aus der die untersuchte Person stammt

C282Y existiert in Populationen europäischer Herkunft. H63D wird weltweit gefunden, am häufigsten aber in Europa (s. Pkt. 1.9)

1.11 Diagnostisches "Setting"

| | 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 type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Anmerkung:

Prädiktive Diagnostik nur nach dem 18. Lebensjahr.

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

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

Sensitivität: $A/(A+C)$
Spezifität: $D/(D+B)$
nos. prädikt. Wert: $A/(A+B)$
neg. prädikt. Wert: $D/(C+D)$

2. Testcharakteristik

2.1 Analytische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp vorhanden ist)

97%.⁵
98.4%.¹¹

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

100%.⁵
99.8%.¹¹

2.3 Klinische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die klinische Sensitivität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Mehr als 90% in nordeuropäischen Populationen. Dort wurde die Anomalie klar definiert, und andere Ursachen von Eisenüberladung wurden ausgeschlossen.¹²

2.4 Klinische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn die Krankheit nicht vorhanden ist)

Die klinische Spezifität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Mehr als 99%.¹²

2.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert (Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist)

Etwa 1–2% für klinisch signifikante Eisenspeicherung.^{9, 10}
Um 20–50% für mit Hämochromatose assoziierten Symptomen.

2.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist)

Angenommen wird hier ein familiär bedingt erhöhtes Risiko für ein nicht betroffenes Individuum. Ggf. sind allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

Mehr als 99%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

98%

3. Klinischer Nutzen

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

(Zu beantworten wenn in 1.10 "A" angekreuzt wurde)

3.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

- Nein. (weiter mit 3.1.4)
- Ja,
- | | |
|--------------------------------------|---|
| klinisch | <input checked="" type="checkbox"/> |
| bildgebend | <input checked="" type="checkbox"/> MRI (geringe Sensitivität) oder SQUID (hohe Kosten) |
| endoskopisch | <input type="checkbox"/> |
| biochemisch | <input checked="" type="checkbox"/> |
| elektrophysiologisch | <input type="checkbox"/> |
| auf andere Weise (bitte beschreiben) | Leberbiopsie |

3.1.2 Beschreiben Sie die Belastung für den Patienten durch alternative Diagnosemethoden

Die Leberbiopsie bedingt für den Patienten ein gewisses Risiko und wird daher eher für prognostische als für diagnostische Zwecke durchgeführt. Sie kann entfallen, wenn relevante biochemische und genetische Befunde erhoben wurden, die auf eine Eisenüberladung hinweisen. Eine Leberbiopsie kann durchgeführt werden, wenn der molekulargenetische Test die klinische Symptomatik des Patienten mit erhöhten Eisen-Indikatoren nicht erklärt. Unter gewissen Umständen kann sie auch bei C282Y-Homozygoten dienlich sein.¹³

3.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten?

Veröffentliche Studien sprechen dafür, dass die Genotypisierung von HFE kosteneffektiv ist.¹² Die Kosten hängen davon ab, wie weit die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten war. Durch eine genetisch frühzeitig gesicherte Diagnose können spätere kostenintensive diagnostische Tests und/oder Betreuungsmaßnahmen vermieden werden.

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)
Prognose (bitte beschreiben)

Aderlass-Therapie
Eine normale Lebenserwartung wird erreicht, wenn mit der Aderlass-Therapie begonnen wird, bevor die Eisenspeicherung Organe schädigt.¹⁴ Bei Personen mit fortgeschrittener Eisen-Überladung wird die Prognose durch Organschäden zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt, Aderlässe verringern aber oft Symptome wie Müdigkeit, Leibschmerzen und Leberfunktionsstörungen. Durch Aderlässe nicht gebessert werden Zirrhose, Arthropathie und Hypogonadismus.¹³

Management (bitte beschreiben) Zum Zeitpunkt der Diagnose Untersuchung aller Organe, deren mögliche Schädigung spezialisierte Betreuung erfordern würde. Die Aderlass-Therapie kann unter verschiedenen Formen der Nachsorge durchgeführt oder organisiert werden. In Europa gibt es hierfür unterschiedliche örtliche Empfehlungen.

3.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist klinisch symptomlos, trägt aber familiär bedingt ein erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 1.10 "B" angekreuzt wurde)

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

Ja.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Regelmäßiges Monitoring der Eisen-Indikatoren muss implementiert werden. Wenn diese Indikatoren eine kritische Schwelle erreichen, ist therapeutischer Aderlass indiziert. Wo örtliche Transfusions-Richtlinien es gestatten, können symptomfreie Personen mit Risikogenotyp dem Fortschreiten der Eisenbelastung durch regelmäßiges Blutspenden vorbeugen.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Vorsorgemaßnahmen sind nicht erforderlich. Angemessene Beratung der getesteten Person mit Erklärung des Niedrigrisiko-Genotyps.

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

Regelmäßige biochemische Kontrollen (Ferritin, Transferrin, Eisensättigung), bei abnormen Befunden Aderlass-Therapie.

3.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Familienmitgliedern eines Patienten

(Zu beantworten wenn in 1.10 "C" angekreuzt wurde)

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

Ja.

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

Nein.

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

Ja.

3.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 1.10 "D" angekreuzt wurde)

3.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Entfällt.

4. 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 Hinweise, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik dennoch einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Die genetische Diagnose einer Hämochromatose hat klinische Bedeutung sowohl für die Indexpatienten als auch ihre Angehörigen. Durch angemessene prädiktive genetische Testung der Familienmitglieder soll deren Risikostatus für die Anomalie ermittelt werden. Weiterer Nutzen kann sich in Hinblick auf die Planung der Lebensweise ergeben. In der Hannoverschen Pilotstudie für Hämochromatose-Screening gaben 70% der Teilnehmer an, dass sie aus der Untersuchung persönlichen Nutzen gezogen hatten. ¹⁵

Literatur

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W *et al*: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
2. Hanson EH, Imperatore G, Burke W: HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol* 2001; 154: 193–206. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
3. Pointon JJ, Wallace D, Merryweather-Clarke AT, Robson KJ: Uncommon mutations and polymorphisms in the hemochromatosis gene. *Genet Test* 2000; 4: 151–161. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
4. Papanikolaou G, Politou M, Terpos E, Fourlemadis S, Sakellaropoulos N, Loukopoulos D: Hereditary hemochromatosis. HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 163–168. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
5. Stuhmann M, Strassburg C, Schmidtke J: Genotype-based screening for hereditary haemochromatosis. I: Technical performance, costs and clinical relevance of a German pilot study. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 69–78. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
6. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ: Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000; 4: 183–198. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
7. Worwood M: Inherited iron loading: genetic testing in diagnosis and management. *Blood Rev* 2005; 19: 69–88. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
8. Byrnes V, Ryan E, Barrett S, Kenny P, Mayne P, Crowe J: Genetic hemochromatosis, a Celtic disease: is it now time for population screening? *Genet Test* 2001; 5: 127–130. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
9. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T: Penetrance of 845G>A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211–218. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) |
10. McCune CA, Al-Jader LN, May A, Hayes SL, Jackson HA, Worwood M: Hereditary haemochromatosis: only 1% of adult HFE C282Y homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet* 2002; 111: 538–543. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
11. Palomaki GE, Haddow JE, Bradley LA, Richards CS, Stenzel TT, Grody WW: Estimated analytic validity of HFE C282Y mutation testing in population screening: the potential value of confirmatory testing. *Genet Med* 2003; 5: 440–443. | [Article](#) | [PubMed](#) |
12. Bryant J, Cooper K, Picot J *et al*: A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet* 2008; 45: 513–518. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

13. Tavill AS: Diagnosis and management of haemochromatosis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2001; 33: 1321–1328. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
14. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G: Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. Gastroenterology 1996; 110: 1107. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
15. Stuhmann M, Hoy L, Nippert I, Schmidtke J: Genotype-based screening for hereditary hemochromatosis: II. Attitudes toward genetic testing and psychosocial impact – a report from a German pilot study. Genet Test 2005; 9: 242–254. | [Article](#) | [PubMed](#)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Acknowledgements

Diese Arbeit wurde unterstützt von EuroGentest, ein EU-FP6 gefördertes NoE, Kontrakt-Nummer 512148 (EuroGentest Unit 3: 'Clinical genetics, community genetics and public health', Workpackage 3.2).