

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

german society of human  
genetics  
www.gfhev.de

### Indikationskriterien für die Krankheit: *Duchenne Muskeldystrophie*

#### 1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

##### Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Institut für Humangenetik der Universität Würzburg*  
Anschrift: *Biozentrum, Am Hubland*  
PLZ: *97074*  
Ort: *Würzburg*  
Tel.: *0931-888-4063*  
Fax: *0931-888-4069*  
Email:  
Internet: <http://www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/>

##### Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. Holger Höhn*  
Telefon: *0931-888-4071*  
Fax: *0931-888-4434*  
Email: [hoehn@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:hoehn@biozentrum.uni-wuerzburg.de)

##### Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *Prof. Dr. Clemens R. Müller-Reible, Prof. Dr. Tiemo Grimm  
und Dr. Wolfram Kress*  
Telefon: *0931-888-4063/4076/4064*  
Fax: *0931-888-4069*  
Email: [crm@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:crm@biozentrum.uni-wuerzburg.de);  
[tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de);  
[wkress@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:wkress@biozentrum.uni-wuerzburg.de)  
Datum: *01.08.2007*

##### Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Dr. sc. hum. Waltraut Friedl*  
Telefon: *0228-287-22334*  
Fax: *0228-287-22380*  
Email: [waltraut.friedl@ukb.uni-bonn.de](mailto:waltraut.friedl@ukb.uni-bonn.de)  
Datum: *06.08.2007*

##### Vorsitzender

Prof. Dr. med. Peter Propping, Bonn

##### Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber,  
Regensburg  
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen

##### Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Evelin Schröck,  
Dresden

##### Schriftführerin

Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke,  
Lübeck

##### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stefan Mundlos,  
Berlin  
Prof. Dr. med. Gerd Utermann,  
Innsbruck  
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,  
Hannover  
(Tagungspräsident 2008)  
Prof. Dr. med. Klaus Zerres,  
Aachen  
(Tagungspräsident 2009)

##### Adresse des Vorsitzenden

Institut für Humangenetik  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-  
Universität  
Wilhelmstr. 31  
53111 Bonn  
Telefon 0228-287-22346  
Telefax 0228-287-22380

[propping@uni-bonn.de](mailto:propping@uni-bonn.de)

##### Geschäftsstelle

Dipl.-Soz. Christine Scholz  
Inselkammerstr. 4  
82008 München-Unterhaching  
Telefon+49 (089) 614 56 95 9  
Telefax+49 (089) 55 02 78 56  
[organisation@gfhev.de](mailto:organisation@gfhev.de)

##### 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): *Duchenne Muskeldystrophie*

2.2 OMIM# der Krankheit: *#310200*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung  
des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *Dystrophin*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *\*300377*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

*Bei ca. 65 % der Patienten: Deletionen eines oder mehrerer Exons*

*Bei ca. 7 % der Patienten: Duplikationen eines oder mehrerer Exons*

*Bei ca. 21 % der Patienten: Punktmutationen (nonsense, splice, missense)*

*Bei bis zu 7 % der Patienten wird keine der vorgenannten Mutationen gefunden*

*[Ref. 1]*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

*Methode der Wahl ist eine Stufendiagnostik:*

*Stufe 1: Für Exon-Deletionen: Multiplex-PCR für ausgewählte Exons*

*(mindestens 18) - alternativ oder ergänzend: für Exon-Deletionen und*

*-Duplikationen: MLPA für alle 79 Exons. Deletionen eines einzelnen Exons*

*müssen durch ein unabhängiges Verfahren bestätigt werden.*

*Stufe 2: Wenn eine Deletion/Duplikation ausgeschlossen wurde:*

*Screeningverfahren und/oder Sequenzierung der kodierenden Bereiche und*

*Spleißstellen zur Detektion von Punktmutationen.*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

*(Ermittlung der Testrichtigkeit) Nachuntersuchung von bereits mit anderen*

*Methoden (cDNA-Southern-Blot; Multiplex-PCR) charakterisierten*

*Patientenproben, ggf. auch im Austausch mit anderen Laboren.*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

*(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz")*

*und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)*

*1 : 3000 Knabengeburten*

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen,

aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen,

Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

*Die Geburtsprävalenz ist in allen untersuchten Populationen in etwa gleich hoch.*

## 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 im engeren Sinne spielt bei DMD praktisch keine Rolle. Ein zufällig erhobener stark erhöhter Serum-CK-Wert bei sehr kleinen, sonst asymptomatischen Jungen ist als klinisches Symptom anzusehen und bedarf der diagnostischen Abklärung.*

*Ein Anteil von 5-10 % der Überträgerinnen weist klinische Symptome einer Muskelerkrankung auf, die im Einzelfall bis hin zum Vollbild einer Duchenne-Muskeldystrophie reichen können. Für diese Mädchen käme auch ein "differential-diagnostisches Setting" in Betracht. Die nachfolgenden Angaben zu den Testcharakteristika beziehen sich aber ausschließlich auf Jungen, weil entsprechende Angaben für die wenigen "Duchenne-Mädchen" nicht verfügbar sind.*

### 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)

*(Angaben bezogen auf die jeweils untersuchte Mutationsart)*

*Multiplex-PCR (nur für Exon-Deletionen) = 0,98*

*MLPA (für Exon-Deletionen und -Duplikationen) = 0,99*

*Direkte Sequenzierung der kodierenden und Spleißbereiche (Punktmutationen) = 0,97 [Ref. 2]*

#### 3.2 Analytische Spezifität

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

*(Angaben bezogen auf die jeweils untersuchte Mutationsart)*

*Multiplex-PCR = 0,99*

*MLPA = 0,99*

*Sequenzierung = 0,97*

#### 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.

*(Angaben bezogen auf alle Mutationen, die zur Krankheit führen können)*

*Bei Einsatz der unter 2.6 angegebenen Stufendiagnostik und Berücksichtigung der unter 3.1 angegebenen analytischen Sensitivität ergeben sich - je nach Methode - folgende Werte:*

*Multiplex-PCR (nur für Exon-Deletionen) = 0,64*

*MLPA (für Exon-Deletionen und -Duplikationen) = 0,71*

*Für die Fälle, in denen keine Exon-Deletion oder -Duplikation nachgewiesen wurde: Direkte Sequenzierung der kodierenden und Spleißbereiche (Punktmutationen) = 0,20*

#### 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.

*(Angaben bezogen auf die jeweils untersuchte Mutationsart)*

*Multiplex-PCR = 0,99*

*MLPA = 0,99*

*Sequenzierung = 0,97*

### 3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

*Multiplex-PCR = 0,98*

*MLPA = 0,99*

*Sequenzierung = 0,97*

### 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:

*Allgemeine Anmerkung zu 3.6: Eine (prädiktive) molekulargenetische Untersuchung eines (zunächst) nicht betroffenen Individuums aus einer Familie mit erhöhtem Erkrankungsrisiko ist bei DMD lediglich in folgenden Fällen denkbar und sinnvoll:*

- *Pränataldiagnostik (bei einem männlichen Feten)*
- *Heterozygotendiagnostik bei weiblichen Angehörigen eines Patienten.*

*a) Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:*

*Mit allen drei unten angegebenen Methoden kann die in der Familie (mit der betreffenden Methode) identifizierte Mutation eindeutig ausgeschlossen werden, d.h. der Test ist zu praktisch 100% zuverlässig.*

*Mit dem Ausschluss der in der Familie festgestellten Mutation im Rahmen einer Pränataldiagnostik kann jedoch – aufgrund der hohen Neumutationsrate – nicht ausgeschlossen werden, dass der Untersuchte die Krankheit später entwickeln wird (Neumutationsrate ist etwa 1/3 der Fälle, also etwa 1:9000 Knabengeburt).*

*Multiplex-PCR = >0,99*

*MLPA = >0,99*

*Sequenzierung = >0,99*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

*In einem solchen Fall wird in der Regel kein (prädiktiver) molekulargenetischer Test durchgeführt.*

*Für diesen Fall können keine generell gültigen Angaben gemacht werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Familienangehöriger eines molekulargenetisch nicht untersuchten DMD-Patienten die Krankheit nicht entwickelt, wenn der Test (unabhängig von der eingesetzten Untersuchungstechnik) negativ ist, hängt von der Familienkonstellation ab, d.h. von dem jeweiligen a priori-Risiko. Bestimmend für das a priori-Risiko einer Person sind ihr Verwandtschaftsgrad zum Indexpatienten und die Wahrscheinlichkeit einer Neumutation beim Index-Fall. Diese Zahlen müssten für jede Person einzeln ermittelt werden; in Abhängigkeit davon sollte dann im Einzelfall entschieden werden, ob eine molekulargenetische Diagnostik überhaupt sinnvoll ist.*

## 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) *durch Immunhistologie und Immuno-Blot nach Muskelbiopsie*

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

*Eine Muskelbiopsie bei meist kleinen Kindern ist ein invasiver chirurgischer Eingriff, der mit einem Narkoserisiko und Risiko für Störungen der Wundheilung verbunden ist. Außerdem kommt es zur Vernarbung.*

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

*Nur wenige Zentren können eine Muskelbiopsie ambulant als Nadelbiopsie durchführen. Dann liegen die Kosten unter denen einer genetischen Diagnostik. Bei stationärer Aufnahme und offener Biopsie liegen die Kosten meist über denen einer genetischen Diagnostik der Stufe 1, jedoch unter denen der Stufe 2 (siehe 2.6).*

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

Nein

Ja



Therapie (bitte beschreiben)

*Die genetische Diagnostik erlaubt in der großen Mehrzahl der Fälle eine Prognose für den Krankheitsverlauf (Muskeldystrophie Duchenne versus Becker). Danach richten sich therapeutische Interventionen wie Physiotherapie und ggf. Kortikosteroid-Behandlung.*

*Auch neue Therapiekonzepte (Exon-Skipping, Überlesen von vorzeitigen Stopmutationen) sind abhängig von der Kenntnis des Gendefekts.*

Prognose (bitte beschreiben)

*Bei Exon-Deletionen erlaubt die "Leseraster-Hypothese" eine prognostische Unterscheidung zwischen Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie. Davon sind Lebenserwartung, Behandlung, Lebensqualität, Schul- und Berufswahl und Familienplanung direkt abhängig.*

Management (bitte beschreiben)

*Neben den schon genannten Faktoren ist die Unterscheidung Duchenne vs. Becker auch von praktischer Bedeutung bei der Versorgung mit Hilfsmitteln, bei Versicherungs- und rechtlichen Fragen sowie bei der Gestaltung des häuslichen Umfelds.*

#### 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 positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

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

#### 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?

*Zunächst wird dadurch nur der X-chromosomale Erbgang festgestellt. Wegen der hohen Mutationsrate des Dystrophin-Gens (1 : 10.000) kann die genetische Situation der Familie nur durch zusätzliche Untersuchungen eindeutig ermittelt werden.*

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

*Nur eingeschränkt (siehe 4.3.1). Bei eindeutig X-chromosomal-rezessiver Familienanamnese kann ggf. die genetische Untersuchung der obligaten Überträgerinnen erspart werden.*

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)

*Sie hilft invasive und/oder langwierige diagnostische Irrwege zu vermeiden.*

*Sie nimmt die psychologische Belastung, die mit einer ungeklärten Diagnose verbunden ist.*

*Sie erlaubt die frühzeitige Betreuung durch erfahrene Spezialisten (z.B. für die Feststellung des richtigen Zeitpunktes für orthopädische Interventionen).*

*Sie bildet die Basis für die genetische Beratung der Angehörigen und die Erkennung von Überträgerinnen mit der Option zur pränatalen Diagnostik.*

*Sie ermöglicht dadurch – auf Wunsch der Überträgerinnen – die Prävention von Zweitfällen in der Familie.*

#### Literatur:

[1] White SJ et al. (2006) *Hum Mut* 27: 938-945

[2] Dent KM et al. (2005) *Am J Genet A* 134: 295-298