

Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

german society of human genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: *Friedreich-Ataxie (FRDA) [FXN]*

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum*
Anschrift: *Bayerstraße 3-5*
PLZ: *D-80335*
Ort: *München*
Tel.: *089-3090886-0*
Fax: *089-3090886-66*
Email: *info@mgz-muenchen.de*
Internet: *www.mgz-muenchen.de*

Leiter der Einrichtung:

Name: *PD Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder*
Telefon: *089-30 90 886-0*
Fax: *089-30 90 886-66*
Email: *info@mgz-muenchen.de*

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *PD Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder*
Telefon: *089-30 90 886-0*
Fax: *089-30 90 886-66*
Email: *info@mgz-muenchen.de*
Datum: *15.10.2007*

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke*
Telefon: *0451 500 2622*
Fax: *0451 500 4187*
Email: *Christine.Zuehlke@uk-sh.de*
Datum: *11.11.2007*

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

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

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): *Friedreich-Ataxie (FRDA)*

2.2 OMIM# der Krankheit: *229300*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *FXN, Frataxin-Gen, FRDA-Gen*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *606829*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

Bei ca. 96% der Patienten findet sich eine GAA-Triplet-Repeat Expansion in Intron 1 des FXN-Gens. Ca. 4% der FRDA-Betroffenen sind compound-heterozygot für eine pathogene GAA-Expansion auf einem Allel und eine zweite inaktivierende FXN-Gen Mutation auf dem anderen Allel.

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

PCR, Fragmentlängenanalyse, direkte Sequenzierung

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit)

Teilnahme an Ringversuchen. Die Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik sind in der Regel eindeutig auszuwerten.

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

Prävalenz ca. 2/100.000-4/100.000

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

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:

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)

fast 100%

3.2 Analytische Spezifität

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

fast 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.

Sensitivität beim klassischen klinischen Bild der FRDA hoch (ca.99%).

25% der Patienten mit nachgewiesenen FXN-Mutationen zeigen jedoch ein atypisches Krankheitsbild. Bei diesen atypischen Verlaufsformen, die ein breites differentialdiagnostisches Spektrum haben, ist die Sensitivität in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Familienanamnese niedriger.

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.

fast 100%

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

Die Penetranz bei einem nachgewiesenen Mutationsträger mit typischer GAA Repeat Expansion (homozygot) bzw. typischer GAA Repeat Expansion (heterozygot) und heteroallelisch pathogener Punktmutation ist nach Literaturangaben als vollständig anzusehen.

Einschränkungen:

Das Alter bei Erstmanifestation kann (teilweise auch intrafamiliär) stark variieren (von 5 bis über 50 Jahren). Weil die genaue Pathogenitätsgrenze für kurze Allele nicht exakt definiert ist, kann es vorkommen, dass Allele im Grenzbereich und pathogene Allele unter 100 GAA Repeats mit einer inkompletten Penetranz assoziiert sind. Diese Allele sind jedoch selten.

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 sind ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht: *fast 100%*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

Die Wahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis nicht an einer einer FRDA zu erkranken ist ebenfalls nahezu 100%.

Einschränkung: Da die Diagnose einer FRDA allein anhand klinischer Kriterien häufig nicht sicher zu stellen ist, bleibt ohne genetische Sicherung der Diagnose beim Indexpatienten – in Abhängigkeit von Symptomatik und Familienanamnese – ein unterschiedlich großes Risiko an einer Erkrankung aus dem breiten differentialdiagnostischen Spektrum der FRDA zu erkranken.

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)

1) Vermeidung überflüssiger Therapie bei unklarer Diagnose.

2) Durchführung regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung bzw. Vermeidung von bekannten krankheitsassoziierten Komplikationen (insb. Cardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus und Hörminderung).

3) Genetische Diagnose erlaubt Teilnahme an laufenden und zukünftigen experimentellen Therapiestudien (z.B. Antioxidantien, Eisenchelatbildner, Frataxin-Hochregulation, Gentherapie)

Prognose (bitte beschreiben)

Genetisch gesicherte FRDA erlaubt prognostische Aussagen und genetische Beratung in Abgrenzung zu zahlreichen differentialdiagnostischen Krankheitsbildern mit teilweise völlig abweichendem Krankheitsverlauf und/oder Erbgängen (u.a. hereditäre Neuropathien, zahlreiche Ataxieformen, Multisystematrophien, u.a.). Teilweise Genotyp/Phänotyp Korrelationen zwischen individuellem Mutationstyp und Verlauf/Schweregrad der Erkrankung und dem Risiko für krankheitsassoziierte Komplikationen möglich.

Management (bitte beschreiben)

Vorsorgeuntersuchungen (s. Therapie); ggf. Hilfsmittelversorgung, Schrittmacherimplantation bzw. adäquate physiotherapeutische / orthopädische / chirurgische Therapie und symptomatische medikamentöse Therapie (Diabetes mellitus, Blasendysfunktion, Spastik, Cardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen).

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)

Einfluss auf Familien- und Lebensplanung, Berufswahl, Vorsorgeuntersuchungen (siehe 4.1.4), und möglicherweise auf den frühzeitigen Einschluss in experimentelle Therapiestudien

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Einfluss auf Familien- und Lebensplanung, Berufswahl; psychische Entlastung.

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

Gezielte Lebens- und Familienplanung, Berufswahl, Vorsorgeuntersuchungen

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, da dann bei Angehörigen eine gezielte Diagnostik möglich ist, andernfalls evtl. ungezielte Differentialdiagnostik bei symptomatischen Verwandten.

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)

1) Eine genetische Diagnosesicherung ermöglicht eine sichere genetische Beratung der Familienangehörigen.

2) Eine Diagnosesicherung stellt – unabhängig von unmittelbaren medizinischen Konsequenzen – einen Wert an sich dar: hierdurch kann die Erkrankung und ihre Ursache klar benannt werden. Der Nachweis einer genetischen Ursache kann eine Entlastung von Schuldgefühlen hinsichtlich "selbstverschuldeter" Ursachen (Einwirkung exogener Noxen, Fehlverhalten) bedeuten.

3) Die Kenntnis des ursächlichen molekularen Defekts und der individuellen Mutation erlaubt (in Zukunft wahrscheinlich zunehmend) den Einschluss in klinische Studien die auf experimentellen Therapieansätzen beruhen.