

Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

german society of human
genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: **Morbus Osler / Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) [ENG, ACVRL1 (ALK1)]**

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik*
Anschrift: *Carl-Neuberg-Str. 1*
PLZ: *30625*
Ort: *Hannover*
Tel.: *0511-532-6538*
Fax: *0511-532-5865*
Email: *Humangenetik@mh-hannover.de*
Internet: *www.mh-hannover.de/humangenetik.html*

Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. Jörg Schmidtke*
Telefon: *0511-532-6538*
Fax: *0511-532-5865*
Email: *schmidtke.joerg@mh-hannover.de*

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *Prof. Dr. med. Manfred Stuhmann-Spangenberg*
Telefon: *0511-532-3719*
Fax: *0511-532-8565*
Email: *stuhmann.manfred@mh-hannover.de*
Datum: *31.05.2007*

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. med. Wolfgang Engel*
Telefon: *0551-39-7590*
Fax: *0551-39-9303*
Email: *wengel@gwdg.de*
Datum: *08.06.2007*

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):

Morbus Osler, Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (HHT)

2.2 OMIM# der Krankheit: *187300*

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

ENG, ACVRL1 (ALK1)

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *131195, 601284*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

In beiden Genen sind jeweils mehr als 200 Mutationen bekannt.

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

Direktes Sequenzieren beider Gene. Gegebenenfalls Suche nach (sehr seltenen) Deletionen oder Insertionen mittels MLPA oder verwandter Methoden.

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit)

Interne Validierung durch Testen bekannter Mutationen, Externe Validierung durch Austausch von Kontroll-DNAs mit anderen diagnostischen Einrichtungen (Ringversuche werden derzeit noch nicht angeboten).

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Prävalenz i.d. Bevölkerung geschätzt 1:10.000

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

außerhalb Europas seltener

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"/>

Kommentar:

Pränatale Diagnostik sehr selten, kann gelegentlich aber indiziert/gewünscht sein

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% bei direktem Sequenzieren

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.

ca. 75%

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.

ca. 100%

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

weit über 90%

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: *ca. 100%, wenn die Mutation des Indexpatienten bekannt ist*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht: *80%*

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	<input checked="" type="checkbox"/>
bildgebend	<input checked="" type="checkbox"/>
endoskopisch	<input checked="" type="checkbox"/>
biochemisch	<input type="checkbox"/>
elektrophysiologisch	<input type="checkbox"/>
auf andere Weise (bitte beschreiben)	

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

abhängig von Methode:

gering (körperliche Inspektion auf kutane Teleangiektasien, Anamnese bezüglich Nasenbluten) bis akzeptabel (bildgebende Verfahren und Endoskopie zur Suche nach Organbeteiligung)

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

Bei klinisch betroffenen Personen müssen die alternativen Diagnostikmethoden eingesetzt werden, um eventuelle Komplikationen zu entdecken.

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)	<i>Patienten mit Mutationen im ACVRL1-Gen haben ein höheres Risiko für eine Leberbeteiligung als Patienten mit ENG-Mutationen.</i>
Prognose (bitte beschreiben)	
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.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Häufigere Untersuchung auf Organmanifestationen/Komplikationen

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Sonst übliche Kontrolluntersuchungen können entfallen

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

regelmäßige klinische, bildgebende, endoskopische Kontrolluntersuchungen, bei auffälligem Befund gegebenenfalls operative oder minimalinvasive (endoskopische) Intervention.

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?

Nein.

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)

Ja. Alleine die Kenntnis der Mutation und die dadurch auch molekulargenetische Bestätigung der Verdachtsdiagnose haben für die Betroffenen einen Nutzen, z.B. in Bezug auf weitere Lebensplanung