

## **Zur Definition des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik bei erblichen Krankheiten<sup>1</sup> – Eckpunkte für eine Kriterienentwicklung**

german society of human genetics  
www.gfhev.de

1. Es besteht internationaler Konsens<sup>2</sup>, dass die Evaluation genetischer Diagnoseverfahren<sup>3</sup> unter vier Gesichtspunkten erfolgen sollte:

- (a) analytische Validität,
- (b) klinische Validität,
- (c) klinischer Nutzen sowie
- (d) ethische, rechtliche und soziale Implikationen<sup>4</sup>.

2. Während die Bemessungskriterien der analytischen und klinischen Validität allgemeingültig sind, ist die Bewertung des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik in hohem Maße kontextabhängig. Der klinische Nutzen hängt stets von der spezifischen klinischen Fragestellung und dem jeweiligen klinischen "Setting" (diagnostisch – prädiaktiv) ab. Er wird darüber hinaus in verschiedenen Gesundheitssystemen mit ihren variablen Ressourcen und Prioritätensetzungen unterschiedlich gesehen. Eine Evaluation des klinischen Nutzens wird schließlich von ethischen, rechtlichen und sozialen Faktoren beeinflusst, welche in verschiedenen Ländern auf verschiedenen soziokulturellen und historischen Hintergründen beruhen. Die unter anderem auf europäischer Ebene entwickelten Leitfäden bedürfen daher einer länderspezifischen Ausgestaltung.

3. Im Idealfall kann der klinische Nutzen genetischer Diagnostik unter den folgenden Gesichtspunkten bewertet werden.

- (a) Kenntnisse über die Krankheit: Ätiologie und Pathogenese einer Krankheit sind so weit erforscht, dass Arten und Zeitpunkte der Diagnostik und der daraus folgenden medizinischen und sozialen Konsequenzen begründbar bestimmt werden können.
- (b) Folgen der Diagnostik: Aus einer genetischen Diagnostik ergeben sich Konsequenzen für das klinische Management der Ratsuchenden. Die daran eventuell geknüpften medizinischen Maßnahmen sind erwiesenermaßen effektiv und im aktuellen Kontext tatsächlich verfügbar.
- (c) Flankierende Maßnahmen: Die eine genetische Diagnostik flankierenden Maßnahmen, nämlich spezifische Informationsvermittlung, persönliche Aufklärung, persönliche Zustimmung nach Aufklärung und gegebenenfalls Humangenetische Beratung sind verfügbar.
- (d) Risikoabwägung: Gesundheitsrisiken, die sich aus der Anwendung oder aus der Nichtanwendung einer genetischen Diagnostik ergeben können, werden vor ihrer Durchführung in Betracht gezogen. Dabei ist zu klären, ob eine genetische Diagnostik medizinisch notwendig, angemessen und ausreichend ist.
- (e) Wirtschaftlichkeit: Kosten und Nutzen der genetischen Diagnostik sind evaluiert<sup>5</sup>.

### **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 Schmittke, 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

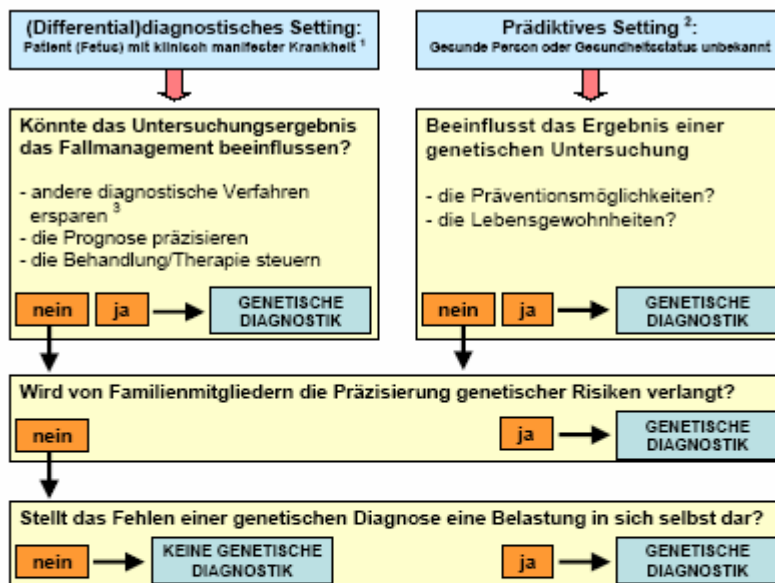
<sup>1</sup> Eine "erbliche Krankheit" ist hier definiert als eine Gesundheitsstörung, die im Wesentlichen auf die Wirkung einer einzelnen hochpenetranten Gen- oder Chromosomenmutation zurückzuführen ist.

<sup>2</sup> ACCE ([www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm](http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm)); EUROAGENTEST ([www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org))

<sup>3</sup> "Genetische Diagnostik" ist hier definiert als Untersuchungsverfahren, bei dem der Analyt das genetische Material menschlicher Zellen ist: DNA, RNA und Chromosomen.

<sup>4</sup> Definitionen: Analytische Validität = Fähigkeit eines genetischen Tests, den Genotyp zu bestimmen. Klinische Validität = Fähigkeit eines genetischen Tests, eine Gesundheitsstörung zu erkennen oder vorauszusagen. Klinischer Nutzen = Fähigkeit von genetischen Testergebnissen Informationen zu liefern, die medizinische Entscheidungen beeinflussen.

<sup>5</sup> Gesundheitsökonomische Evaluationen genetischer Diagnostik wurden in Deutschland bisher nicht in nennenswertem Umfang durchgeführt. In vielen Situationen kann jedoch beurteilt werden, ob an Stelle der vorgesehenen genetischen Diagnostik ein wirtschaftlicheres alternatives Verfahren zur Verfügung steht.



**Algorithmus für die Entscheidungsfindung zur genetischen Diagnostik bei sehr seltenen Krankheiten.**

<sup>1</sup>Es wird davon ausgegangen, dass der Patient klinisch untersucht ist, ggf. einschließlich nicht-invasiver Verfahren wie z.B. Bildgebung und Elektrophysiologie. <sup>2</sup>Einschließlich prädiktiver Pränataldiagnostik. <sup>3</sup>Hier ist in erster Linie an Verfahren zu denken, die belastend oder risikobehaftet für den Patienten sind. – An dieser Stelle sind aber auch z.B. biochemische Testverfahren als Alternative zu genetischen Untersuchungen in Betracht zu ziehen

4. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können die in Abschnitt (3) genannten Gesichtspunkte nur für eine kleine Zahl von genetisch bedingten Krankheiten hinreichend evaluiert werden. Für die genetische Diagnostik dieser Krankheiten sollten spezifische Empfehlungen<sup>6</sup> erarbeitet werden, die der Ärzteschaft und den Kostenträgern als Leitlinie und Entscheidungshilfe dienen<sup>7</sup>.

5. Die große Mehrheit erblicher Krankheiten ist so selten<sup>8</sup>, dass keine hinreichenden quantitativen Daten für eine Erstellung krankheitsspezifischer Leitlinien zur Verfügung stehen und größtenteils wohl nie zur Verfügung stehen werden. Für die Entscheidungsfindung zur genetischen Diagnostik bei diesen sehr seltenen Krankheiten wird die Anwendung des in der Abbildung wiedergegebenen Algorithmus empfohlen, der den klinischen Nutzen der genetischen Diagnostik überwiegend unter qualitativen Aspekten bewertet.

**Die Mitglieder der Ad-hoc-Kommission Gendiagnostik**

Peter Propping, *ex officio*  
Jörg Schmidtke, federführend  
Eberhard Schwinger  
Peter Wieacker

Prof. Dr. Peter Propping, Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Wilhelmstr. 31, 53111 Bonn;

Prof. Dr. Jörg Schmidtke, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover;

Prof. Dr. Eberhard Schwinger, Institut für Humangenetik, Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein, Ratzeburger Allee 160, 23536 Lübeck;

Prof. Dr. Peter Wieacker, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Münster, Vesaliusweg 12-14, 48149 Münster

<sup>6</sup> Als Vorbild können hier die Richtlinien dienen, die auf der Basis des ACCE-Protokolls z.B. in Großbritannien und Kanada erstellt worden sind. Die GFH-Gendiagnostik-Kommission entwickelt z.Zt. die Grundlagen für derartige Empfehlungen.

<sup>7</sup> Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien für derzeit maximal 100 verschiedene Krankheiten erstellt werden können, diese aber deutlich über 95% des Gesamtvolumens genetischer Diagnostik ausmachen.

<sup>8</sup> Es lassen sich derzeit ca. 6000 genetisch bedingte Krankheiten voneinander abgrenzen ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)); für 670 steht in Deutschland eine spezifische genetische Diagnostik zur Verfügung ([www.hggq.org](http://www.hggq.org); Stand Dezember 2005).