

Internationale Standards umsetzen

Humangenetische Beratung

Genetische Beratung ist in der Schweiz trotz einer existierenden FMH Qualifikation Medizinische Genetik eine Dienstleistung, die von allen Aerztinnen und Aerzten angeboten und im TARMED System abgerechnet werden kann. Dies bedeutet Chancen aber auch die Verpflichtung, internationale Standards, die sich für diese Tätigkeit über Jahrzehnte etabliert haben, in der Praxis umzusetzen [1 und andere nationale Fachgesellschaften]. Zu diesen Standards zählen u.a. beispielsweise die Erstellung eines Stammbaums über drei Generationen, die schriftliche Zusammenfassung der Gesprächsinhalte in verständlicher Form zuhanden des Patienten, sowie Grundkenntnisse der formalen Genetik bzw. genetischer Untersuchungsverfahren.



Le conseil génétique est en Suisse, en dépit d'une qualification FMH en génétique médicale existante, un service qui peut être offert par tous les médecins et peut être réglé par le système Tarmed. Cela signifie des opportunités mais aussi l'obligation de respecter dans la pratique les normes internationales qui se sont établies pour cette activité depuis des décennies (1 et d'autres associations professionnelles). Parmi ces normes sont par exemple créer un arbre généalogique de trois générations, le résumé écrit des sujets de discussion sous une forme compréhensible, et une connaissance de base de la génétique formelle et des procédures d'enquête génétique respectivement.

Genetische Beratung ist definiert worden als Prozess, bei dem Patienten oder Angehörige mit Risiko für eine Erkrankung, die genetisch bedingt sein kann, über die Konsequenzen dieser Erkrankung, die Wahrscheinlichkeit für ihre Manifestation oder Weitervererbung sowie über Möglichkeiten der Prävention, Vermeidung oder Besserung informiert werden [2 und frühere Editionen]. Ziel der genetischen Beratung ist es, dem genannten Personenkreis eine individuelle Entscheidungsfindung auf der Basis einer möglichst umfassenden Information zu ermöglichen. Die genetische Beratung ist nicht-direktiv, d.h. eine Einflussnahme des Beraters auf die Entscheidung wird, soweit dies möglich ist, vermieden.

Immer häufiger und komplexer werden genetische Beratungen im Zusammenhang mit der Verordnung genetischer Untersuchungen auch in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Dies betrifft



Prof. Dr. med.
Peter Miny
Basel

vor allem aber nicht ausschliesslich die pränatale Diagnostik sowie die Diagnostik und Therapie der Infertilität. Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) schreibt für pränatale und präsymptomatische Untersuchungen sowie solche, die der Familienplanung dienen, neben einer schriftlichen Einverständniserklärung der Patientin u.a. vor, dass Verordnende über eine entsprechende Weiterbildung verfügen müssen. Diese ist nicht spezifiziert. In der Praxis ist jedoch etabliert, dass der Fachspezialist Untersuchungen aus seinem Kompetenzbereich verordnen kann. Weitere teils detaillierte Vorgaben finden sich im Gesetzestext [3].

Genetische Beratung bei pränatalen Untersuchungen Chromosomenanomalien

Im Gegensatz zu früher ist heute eine umfassende Information über die Möglichkeiten des Ausschlusses numerischer Chromosomenanomalien in jeder Schwangerschaft unabhängig vom Alter der Mutter zwingend, wenn die Eltern nicht ausdrücklich darauf verzichten. Diagnostischer Standard in der Schweiz ist eine Risikoabschätzung für die häufigsten Aneuploidien im ersten Schwangerschaftstrimenon nach den Vorgaben der englischen [4] oder deutschen Fetal Medicine Foundation [5].

Das Ergebnis dieses nicht ganz zutreffend manchmal sog. Ersttrimesterrisikoscreenings sollte Grundlage der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik sein und nicht das mütterliche Alter alleine. Bei der Wahl zwischen Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie sind in Niedrigrisikosituationen Präferenz der Schwangeren sowie die Erfahrung des Untersuchers entscheidend. Bei hohem Risiko sollte, wenn immer möglich, die frühe Option der Chorionzottendiagnostik bevorzugt werden.



Abb. 1: Molekulare Karyotypisierung: Deletion in der Region q26 am langen Arm des Chromosoms 10 (ca. 4 Mb).

Im Labor ist die konventionelle mikroskopische Chromosomen-diagnostik, die numerische Chromosomenanomalien und gröbere Strukturanomalien mit hoher Zuverlässigkeit erkennt, gegenwärtig noch Goldstandard. Wie schon in der postnatalen Chromosomen-diagnostik kommen jedoch zunehmend auch hochauflösende molekulare Untersuchungsmethoden (z.B. arrayCGH) zur Anwendung. Diese entdecken ausschliesslich unbalancierte Chromosomenstörungen, allerdings mit einem wesentlich höheren Auflösungsvermögen (je nach Plattform weniger als 50kb im Vergleich zu rund 10Mb bei der konventionellen Chromosomendiagnostik). Der akzidentelle Nachweis von copy number variants (CNV) unklarer Bedeutung hat bis heute einen Einsatz als Methode der ersten Wahl in der pränatalen Diagnostik verhindert. Es ist allerdings nur eine Frage der Zeit und Erfahrung, bis dieser Schritt, der in der postnatalen Diagnostik bereits vollzogen wurde, erfolgt. Bereits heute muss der genetische Berater auf die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik hinweisen, wenn die konventionelle Diagnostik in einer Hochrisikosituation einen unauffälligen Befund ergibt. Auch in der Schweiz ist von juristischen Auseinandersetzungen zu hören, weil Patientinnen nicht über die Möglichkeit neuer hochauflösender Chromosomenuntersuchungen informiert worden sein sollen.

Mehrere verfügbare sog. Schnelltests erlauben den raschen Abschluss der häufigsten Aneuploidien innerhalb weniger Tage (z. B. FISH an Interphasezellen, QF-PCR, MLPA u.a.). Eine gewisse Sonderstellung nimmt die Chromosomendirektpräparation von Zellen des Zytotrophoblasten nach Chorionbiopsie ein, die eine Aussage zu allen Chromosomen allerdings bei eingeschränkter Präparationsqualität erlaubt. Viele Laboratorien bieten den einen oder anderen Test routinemässig an. Gemeinsam ist diesen Untersuchungen, dass sie alleine nicht den Anforderungen an eine vollständige pränatale Chromosomenuntersuchung entsprechen und durch eine konventionelle oder ggfls. molekulare Karyotypisierung ergänzt werden müssen.

In Absprache mit dem beteiligten Labor sind heute die verschiedenen diagnostischen Optionen und ihre Limitationen im Rahmen der erforderlichen informierten Zustimmung, die schriftlich zu bestätigen ist, wichtiger Gegenstand einer genetischen Beratung vor pränataler Diagnostik. Seit jüngstem ist eine neue Option zu be-

rücksichtigen. Der nichtinvasive Nachweis einer Trisomie 21 am mütterlichen Blut wird nach Studien an einigen tausend Schwangerschaften auch in der Schweiz angeboten.

Andere Aspekte

Ebenfalls bei jeder Schwangerschaft, idealerweise bereits vor deren Beginn, ist aktiv nach speziellen Risiken, die sich im Zusammenhang mit der elterlichen Eigen- oder Familienanamnese oder ihrer ethnischen Herkunft ergeben, zu suchen. Angeborene Fehlbildungen oder Erkrankungen mit möglichem Wiederholungsrisiko bei nahen Angehörigen sollten, wenn immer möglich, beim Indexpatienten abgeklärt werden, ggfls. durch die Veranlassung einer genetischen Untersuchung oder Beiziehung eines Spezialisten. Nicht selten übersehen wird eine Diagnostik der Ueberträgerschaft für Hämoglobinopathien durch ein Blutbild und eine Hämoglobinelektrophorese bei schwangeren Migrantinnen und deren Partner aus Gegenden mit erhöhtem Risiko, z. B. Mittelmeerrainern, zentrales Afrika, Südostasien. Konsanguinität ist ein verbreitetes Phänomen bei Paaren vor allem aus den ländlichen Regionen des nahen und mittleren Ostens und erfordert eine genauere Anamnese. In manchen Familien besteht multiple Verwandtschaft und insbesondere wenn rezessive Erkrankungen vorgekommen sind, kann ein erhebliches Risiko resultieren. Demgegenüber werden die Risiken einer akzidentellen Verbindung zwischen Cousin und Cousine häufig eher überschätzt. Spezifische diagnostische Abklärungen sind nur ausnahmsweise dann möglich, wenn ein Indexpatient zur Verfügung steht.

Genetische Beratung bei Fertilitätsstörungen

Ein vergleichsweise häufiger Anlass für mehr oder weniger formelle genetische Beratungen ist unerfüllter Kinderwunsch. Genetische Ursachen sind allerdings eher selten tatsächlich nachzuweisen. Nur bei etwa 2 % aller Paare mit wiederholten Fehlgeburten finden sich elterliche balancierte Chromosomenstrukturanomalien, die ursächlich in Frage kommen. Eine Revision der gültigen Empfehlungen zur Abklärung in diesen Situationen unter Berücksichtigung neuer Untersuchungsverfahren ist überfällig [6]. Wesentliche Aspekte bei der Beratung betroffener Paare sind die Erläuterung der biologischen Zusammenhänge, soweit diese bekannt sind, und die Versicherung einer eher günstigen Prognose. Bei primärer Sterilität kommen in beiden Geschlechtern meist nur konventionelle Chromosomenuntersuchungen, bei Männern eine Abklärung Y-chromosomaler Deletionen und bei obstruktiver Azoospermie die Suche nach CF-Mutationen in Betracht. Andere seltene monogene Ursachen können heute immer öfter durch eine gezielte DNA-Analyse diagnostiziert werden.

Beratungen bei anderen genetischen Untersuchungen

Eine prädiktive Testung prädisponierender Gene ist für Brustkrebs und einige andere Malignome in der Schweiz eine Leistung der obligatorischen Krankenversicherung (KLV Art. 12f; Analysenliste). Die genetische Beratung und Diagnostik bei Betroffenen und ihren Angehörigen ist eine komplexe multidisziplinäre Aufgabe, für die eine entsprechende Vernetzung mit Fachspezialisten gefordert wird. Hier wie auch bei seltenen Fehlbildungssyndromen oder Störungen der sexuellen Entwicklung befindet sich die bislang Einzelgen-orientierte Diagnostik im Umbruch. Die rasanten Fortschritte der DNA-Sequenzierung erlauben in zunehmendem Masse

die gleichzeitige Untersuchung von indikationsspezifischen Genpanels oder sogar des gesamten sog. Exoms. Dabei empfiehlt sich die Involvierung von Medizinischen GenetikerInnen.

Für die grosse Zahl individuell seltener monogene erblicher Erkrankungen, die in der Mehrzahl nicht in der Analysenliste aufgeführt sind, besteht seit etwa einem Jahr die Möglichkeit, einen individuellen Antrag auf Kostengutsprache im Rahmen der sog. orphan disease Regelung [7] zu stellen.

Prof. Dr. med. Peter Miny
PD Dr. med. Deborah Bartholdi

Medizinische Genetik, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) und
Departement Biomedizin, Burgfelderstrasse 101, 4055 Basel
peter.miny@unibas.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Genetische Beratungen sind in vielen frauenärztlichen Abteilungen und Praxen tägliche Routine, werden jedoch nicht immer so genannt und wahrgenommen
- ◆ Beratungsfehler oder –versäumnisse können gravierende Konsequenzen haben
- ◆ Beratende sollten etablierte Standards kennen und anwenden, sowie dies dokumentieren
- ◆ Die zunehmende Verfügbarkeit alternativer Entscheidungsoptionen und die rasche Entwicklung bei den genetischen Labormethoden erzeugen einen wachsenden Beratungsbedarf und Qualifizierungszwang
- ◆ Bei komplexen Fragestellungen sollten FachspezialistInnen für Medizinische Genetik FMH oder FAMH involviert werden

Message à retenir

- ◆ Les conseils génétiques sont dans de nombreux départements gynécologiques et des cabinets privés une routine quotidienne, mais ils ne sont pas toujours appelés ou perçus de telle
- ◆ De mauvais conseils ou des omissions peuvent avoir des conséquences graves
- ◆ Les consultants doivent connaître les normes établies et les appliquer et documenter ceci
- ◆ La disponibilité croissante d'options de décision alternatives et l'évolution rapide des méthodes de laboratoire génétiques génèrent une demande croissante pour des conseils et une contrainte de qualification
- ◆ Pour les questions complexes des spécialistes qualifiés en génétique médicale FMH ou FAMH doivent être impliqués

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH). S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_06_24_S2_LL_Humangenetik.pdf
2. Harper PS. Practical genetic counselling. 7 ed. Hodder Arnold 2010
3. GUMG: www.admin.ch/ch/d/sr/c810_12.html
4. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011; 31(1):7-15.
5. Eiben B, Thode C, Merz E. Das Ersttrimesterscreening und die neue Risikoberechnungssoftware der Fetal Medicine Foundation Deutschland.
6. Barber J, Cockwell A, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie C. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG 2010;117:885-888
7. Orphan disease Regelung: siehe Analysenliste www.admin.ch/ch/d/sr/c810_12.html und www.sgm.ch/view_page_professional.php?view=page&page_id=29

Weiterführende Literatur:

Prenatal Diagnosis, John Wiley & Sons, Special Issue: New Cytogenetic Technologies in Prenatal Diagnosis April 2012; 32(4): 307-406

Medizinische Genetik, Springer-Verlag, Schwerpunktthema Pränatal-, Präimplantations- und Polkörperdiagnostik. 2011; 23:437-490

Medizinische Genetik, Springer-Verlag, Schwerpunktthema Genetische Aspekte der Fertilitätsstörungen. 2011; 23:229-280