



Gentest beim Hausarzt

An der Schwelle in ein neues Zeitalter der genetischen Labordiagnostik

Technisch wird die Analyse unseres Erbgutes, der DNA, immer einfacher, rascher und kostengünstiger. Mit den Verfahren des «Next Generation Sequencing» (NGS) lassen sich immer grössere Anteile der DNA-Sequenz eines einzelnen Menschen analysieren, um dort Besonderheiten zu identifizieren, die sich nachteilig auf seine Gesundheit auswirken können. Da die moderne DNA-Analytik zu klinisch nutzbaren Ergebnissen in der Differenzialdiagnostik von Krankheiten, im Erkennen von Erkrankungsrisiken (präsymptomatische Diagnostik) und anschliessendem Ableiten von Präventionsmassnahmen sowie zu einer massgeschneiderten Arzneimitteltherapie führt, findet sie unweigerlich Eingang in den ärztlichen Alltag. Diese Entwicklung wird auch für den Hausarzt zu einer Herausforderung!

Unterscheide monogene und multifaktorielle Krankheitsveranlagungen

Monogene Erbkrankheiten sind auf die Mutation eines einzelnen Gens zurückzuführen und können heute molekulargenetisch recht präzise nachgewiesen werden. Der Hausarzt wird mit diesen «rare diseases» meist nur dann konfrontiert, wenn er Angehörige einer von einer einzelnen Erbkrankheit betroffenen Familie zu betreuen hat. Diese Aussage gilt nicht für die autosomal dominant vererbten Veranlagungen für Brust- und Eierstockkrebs oder für hereditäre Dickdarmkarzinome ohne vorausgehende Polypose (auch Lynch-Syndrom genannt). Solche dürften jeweils etwa bei 1 von 200 bis

1 von 1 000 Personen vorliegen.

Die meisten Krankheiten und Fehlbildungen werden multifaktoriell verursacht, also durch ein ungünstiges Zusammenspiel von mehreren Erb- und Umweltfaktoren. In den letzten Jahren hat man mittels Assoziationsstudien eine Vielzahl von genetischen Risikofaktoren identifiziert, die bei deren Verursachung mit im Spiel sein können. Diese umfassen die oben genannten Protein-kodierenden Gene, aber auch eine Vielzahl weiterer DNA-Sequenzen mit z.T. noch unbekannter Funktion.

Der Nachweis einer einzelnen DNA-Risikovariante für eine multifaktoriell verursachte Krankheit bedeutet noch lange nicht, dass sich diese einmal klinisch manifestieren wird. Zudem ist noch wenig abgeklärt, ob überhaupt respektive wie weit verschiedene solcher Risikovarianten untereinander respektive mit erworbenen Gesundheitsrisikofaktoren (z. B. Lebensstil) interagieren. Die jeweilige Risikoerhöhung, die mit dem Vorliegen einzelner DNA-Polymorphismen einhergeht, ist ohnehin meist gering. Die künftige Forschung wird erst zeigen, ob die derzeitigen grossen Investitionen in das Sequenzieren des gesamten DNA («Whole Genome Sequencing» = WGS) sich einmal in einen Nutzen für die Gesamtbevölkerung umsetzen lassen. Zudem muss das Speichern und Übermitteln grosser Mengen individueller Sequenzdaten technisch, aber auch rechtlich noch gelöst werden.

Die Resultate von in erfahrenen Händen vorgenommenen molekulargenetischen Analysen sind reproduzierbar, d. h. zuverlässig. Jedoch klaffen die Blätter der



Schere zwischen der Generierbarkeit von DNA-Sequenzdaten (Genotyp) und deren Interpretation, also deren Überführung in klinisch relevante Informationen (Phänotyp), gerade bei den multifaktoriell verursachten Krankheiten vorerst weit auseinander. Umfangreiche Studien mit vielen Probandinnen/Probanden, die zur Freigabe ihrer genomischen und klinisch relevanten Daten bereit sind, werden benötigt, um in den nächsten Jahren diese Lücke vielleicht einmal schliessen zu können.

Zur Veranlassung genetischer Untersuchungen und Vermittlung genetischer Daten

Von Patienten und Angehörigen wird immer wieder betont, wie wichtig es für sie ist, von medizinischen Fachleuten betreut zu werden, die sich über das Wesen ihrer Krankheit auskennen und die mit den damit verbundenen Problemen vertraut sind. Lehrbücher können mit der raschen Entwicklung der Genetik kaum Schritt halten. Glücklicherweise sind über Internet Quellen verfügbar, die verlässliche und umfassende Informationen liefern (Tab. 1).

Zur ärztlichen Kunst gehört nicht nur die Überführung der genetischen Labordaten in klinisch relevante Informationen, sondern auch deren einfühlsame Übermittlung. Dabei müssen auch psychosoziale, rechtliche, versicherungstechnische und ethische Aspekte berücksichtigt werden. Intuition, Einfühlungsvermögen, Menschenkenntnisse sind dazu gefragt.

Zur praktischen Durchführung von Gentests
Gelegentlich kann ein Hausarzt von einem Genetikzentrum angefragt werden, Blut- oder andere Gewebeproben für einen Gentest abzunehmen. Dann sollte

vor der Entnahme überprüft werden:

- ob die Testperson vorgängig beraten wurde (Implikationen des Resultats usw.),
- ob ein angemessener «Informed consent» von dieser vorliegt,
- ob die Teströhrchen und das Anmeldeformular richtig und vollständig angeschrieben sind (Name, Geburtsdatum, Indikation).

Bei allfälligen Unklarheiten ist mit dem Auftraggeber oder dem Untersuchungslabor Kontakt aufzunehmen.

Pharmakogenetik, personalisierte Therapie, «Compagnion Diagnostics»

Pharmakogenetik beschreibt die individuellen genetischen Variationen und deren Einfluss auf die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Medikamenten. DNA-Polymorphismen und Defekte von Genen, die Enzyme der Arzneimittelmetabolisierung kodieren, können dazu führen, dass bei üblicher Dosierung eine übermässige oder auch einmal keine Wirkung resultiert. «Compagnion Diagnostics» ist als Hilfe für den Arzt gedacht, Medikamente für seine Patienten auszuwählen, deren Wirkung sicher und effizient ist. Ein besonderer Anwendungsbereich der «Compagnion Diagnostics» ist die Krebstherapie, da Krebszellen spezifische genetische Veränderungen erworben haben, die zu therapeutischen Zielscheiben führen (z.B. anti-HER2-Therapie bei Brustkrebs).

Gentests gehören nicht auf den freien Markt!

Private Firmen bieten über Internet und auch über Apotheken genetische Tests ohne begleitende genetische Beratung an.



Hospitalis
8022 Zürich
044/ 222 13 80
www.hospitalis.ch

Medienart: Print
Medientyp: Fachpresse
Auflage: 6'400
Erscheinungsweise: 10x jährlich

Themen-Nr.: 532.008
Abo-Nr.: 532008
Seite: 120
Fläche: 71'634 mm²

Bei entsprechender Bezahlung werden meist aufgrund einer Speichelprobe Informationen über individuelle Krankheitsrisiken und andere persönliche Eigenschaften abgegeben. Der Laie ist beim Verstehen der so erzielten, meist gut dokumentierten Ergebnisse bei all dem ohnehin fehlenden Hintergrundwissen überfordert. Falls jemand einen solchen «direct to the consumer»-Test ins Auge fasst, ist vorgängig eine genetische Beratung dringend zu empfehlen, in der aufgezeigt wird, was mit einer solchen Abklärung auf die untersuchte Person zukommt und wo deren Grenzen sind.

Zur Rolle des Allgemeinarztes im Umgang mit Gentests

Der Allgemeinarzt kann die molekulargenetischen Testmöglichkeiten vorerst bei seiner Tätigkeit noch wenig nutzen. Er hat aber vielfältige Aufgaben als Haus- und Familienarzt bei der medizinischen Betreuung von Familien, in denen eine Erbkrankheit weitervererbt wird. Er stellt Kontakte zu den verschiedenen involvierten Spezialärzten her. Aufgrund seiner Akten hat er eine gute Übersicht über die gesundheitlichen Probleme der einzelnen Angehörigen sowie auch über die jeweils vorgenommenen Kontrolluntersuchungen. Somit ist er nicht nur Arzt, Vermittler, Ratgeber, sondern auch einmal Mahner, wenn letztere wieder vernachlässigt wurden.

Dringend notwendig ist wegen der anspruchsvollen Interpretation genetischer Daten eine gute Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Spezialärzten, medizinischen Genetikern und Labor-spezialisten. Die vielerorts bereits etablierten Tumorboards könnten als Modell für künftige Genetikboards dienen, an

denen ein breit abgestützter Informationsaustausch stattfindet.

Die DNA-Analysetechnologie mit ihrem raschen Fortschritt ist dem aktuellen ärztlichen Wissensstand, aber auch der Gesetzgebung unweigerlich stetig voraus, was vielerorts zu Frustrationen und zur Wahrnehmung der «Genetik» als Gefahr/Bedrohung führt. Der durch das WGS ausgelöste Diskurs darf die im medizinischen Alltag bereits bewährte genetische Labordiagnostik nicht beeinträchtigen. Die Ärzteschaft hat eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung der Bevölkerung über die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der genetischen Labordiagnostik.

Bericht vom «53. Ärztefortbildungskurs von Lunge Zürich in Davos, 9. – 11. Januar 2014».
Autor: Prof. Dr. med. Hansjakob Müller, Konsiliararzt Medizinische Genetik USB, Universität Basel, Burgfelderstr. 101 (Haus J), 4055 Basel.

Genereviews	Aktuelle, prägnant abgefasste Beschreibungen genetisch bedingter Krankheiten, GeneTests zudem Angaben über Laboratorien, die umschriebene Gentest anbieten (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/Genetests/review)
Orphanet	Informationen über seltene Krankheiten (www.orpha.net)
EuroGentest	Informationen zum ganzen Prozess der genetischen Diagnostik bis zur genetischen Beratung in Europa (www.eurogentest.org)
UptoDate	kostenpflichtige, gelegentlich hilfreiche Quelle (www.uptodate.com)

Tab. 1: Internetquellen für medizinisch-genetische Informationen.