

Interview mit

Prof. Dr. Elke Holinski-Feder

Medizinisch Genetisches Zentrum
München (MGZ)



Foto: privat

„Humangenetik - ein vielschichtiges Querschnittsfach der Medizin“

Kurzvita:

Prof. Dr. Elke Holinski-Feder ist Fachärztin für Humangenetik und gründete im Jahr 2000 das MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum in München. Als Geschäftsführerin verantwortet sie mit ihren beiden Kolleginnen die humangenetische Sprechstunde über 20 Fachärzten und Weiterbildungsassistenten sowie das akkreditierte Labor für genetische Diagnostik. Wissenschaftlich beschäftigt sie sich unter anderem mit seltenen Pathomechanismen des Lynch-Syndroms.

Neben ihrem Engagement in verschiedenen nationalen und europäischen Projekten zur Erforschung und Versorgung von Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen, u. a. dem Deutschen Konsortium für Familiären Darmkrebs und das Europäische Referenznetzwerk für erbliche Tumorerkrankungen (ERN GENTURIS) ist Frau Prof. Holinski-Feder seit 4 Jahren Präsidentin des Berufsverbandes Humangenetik in Deutschland.

Mit Prof. Dr. Elke Holinski-Feder (**EHF**) sprach der Vorstandsvorsitzende der Stiftung LebensBlicke Professor Dr. J. F. Riemann (**JFR**).

JFR: Unter Humangenetik können sich viele Menschen nur wenig vorstellen. Im Hinterkopf schwebt so manchem, das Genetik etwas mit Gentechnik und damit mit Manipulationsmöglichkeiten zu tun hat. Klären Sie bitte auf: was ist und was bedeutet Humangenetik?

EHF: Humangenetik ist ein medizinisches Fach, sie beschäftigt sich mit der Diagnostik und Behandlung von erblichen Erkrankungen. Ursprünglich war das Fach in der Kinderheilkunde angesiedelt, man kannte vor allem Kinder, die auf der Basis von angeborenen genetischen Veränderungen bestimmte klinische Symptome aufweisen wie z.B. das Down-Syndrom, bei dem drei statt zwei Chromosomen 21 vorliegen. Heute sind ca. 6.000-8.000 genetische Erkrankungen vom Kindesalter bis ins Erwachsenenalter bekannt.

JFR: Ist für die Disziplin Humangenetik das Medizinstudium eine Voraussetzung? Welche zusätzlichen Qualifikationen

muss ein Humangenetiker bzw. eine Humangenetikerin erwerben?

EHF: Das Medizinstudium ist Voraussetzung, Fachärzte für Humangenetik haben zusätzlich eine fünfjährige Ausbildung in Klinik und Labor mit abschließender Facharztprüfung durchlaufen. Zusätzlich gibt es in unserem Fach sog. Fachhumangenetiker, das sind in aller Regel promovierte Biologen, die eine zusätzliche Ausbildung und Prüfung zum Fachwissenschaftler in Humangenetik durchlaufen haben. Fachärzte für Humangenetik arbeiten mit Patienten, in der Verantwortung von Fachhumangenetikern liegt in der Regel die Leitung von akkreditierten humangenetischen Laboren unter der Verantwortlichkeit von Fachärzten für Humangenetik.

JFR: In einer Ihrer aktuellen Mitteilungen bezeichnen Sie Humangenetik als ein Querschnittsfach, das sowohl für die klinische als auch die forschende Medizin von Bedeutung ist. In welchen Bereichen der klinischen Medizin spielt die Humangenetik welche Rolle? Können Sie an einem Beispiel die klinische Querverbindung illustrieren?

EHF: Die Medizin ist in Ausbildung und Versorgung in unterschiedliche Fächer aufgeteilt, z.B. Innere Medizin, Kinderheilkunde, Onkologie, aber auch viele organbezogenen Fächer wie Augenheilkunde, Nervenärzte usw. In praktisch allen klinischen Fächern gibt es einen Anteil an genetischen Erkrankungen. So sind z.B. in der Onkologie erbliche Tumorerkrankungen von Relevanz, das bekannteste Beispiel ist vermutlich Angelina Jolie, die eine genetische Veränderung im BRCA1-Gen trägt, die mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert ist. In der Augenheilkunde sind es Fehlbildungen des Auges und oder auch die frühzeitige Degeneration der Sehkraft ohne erkennbare Fehlbildungen. In der Nervenheilkunde sind es Kinder mit früh auftretenden Epilepsien oder Erwachsene mit Erkrankungen der peripheren Nerven, sog. Neuropathien.

JFR: Seit 2010 gibt es das Gendiagnostikgesetz. Es verpflichtet Ärztinnen und Ärzte dazu, vor genetischen Analysen und Untersuchungen eine Beratung/Aufklärung vorzunehmen. Wie wichtig ist dieses Gesetz und wie stringent wird es eingehalten?

EHF: Das GenDG beinhaltet folgende Regelungen: Jeder Arzt darf eine diagnostische genetische Untersuchung veranlassen, er ist verpflichtet den Patienten entsprechend den GenDG über die Möglichkeiten und Risiken der Diagnostik aufzuklären. Hierfür gibt es standardisierte Aufklärungsbögen, die der Arzt mit dem Patienten durchgehen

muss. Fachärzte für Humangenetik und Fachärzte aus anderen Gebieten der Medizin mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung dürfen auch prädiktive genetische Untersuchungen im Rahmen einer genetischen Beratung veranlassen. Prädiktive Untersuchungen sind vorhersagende Untersuchungen, z.B. wenn die erwachsene, gesunde Tochter einer Frau mit einer genetischen Veränderung im BRCA1-Gen wissen will, ob sie das auch geerbt hat. Nachdem es sich hier um eine gesetzliche Regelung handelt, empfiehlt es sich diese einzuhalten, was nach meinem Eindruck in der Regel auch erfolgt.

JFR: Hat das Fach Humangenetik durch diese gesetzliche Verpflichtung an Akzeptanz gewonnen oder sind Probleme aufgetreten?

EHF: Immer wieder habe ich den Eindruck, dass die sich aus dem GenDG ergebenden Verpflichtungen nicht ganz richtig eingeschätzt werden. So denken manche Kollegen, dass nur Fachärzte für Humangenetik diagnostische Analysen veranlassen dürfen oder dass sie genetisch beraten müssen, was sie nicht können, wenn sie die Qualifikation nicht haben. Ebenso denken sie, dass diese Untersuchungen das jeweilige Laborbudget belasten, das tun sie nicht. Andere fühlen sich überfordert, falls ein positives Ergebnis zurückkommt, das für sie medizinisch schwer einzuordnen ist. Eine sinnvolle Vorgehensweise wäre folgende: Die genetische Basisdiagnostik für die im jeweiligen Fach häufigeren genetischen Erkrankungen sollten von den jeweiligen Fachkollegen veranlasst werden. Bei Unklarheiten können diese gerne mit den humangenetisch fachärztlichen Kollegen in ihrer Nähe Rücksprache halten. Wir wissen, dass es viel Unsicherheit gibt und helfen gerne weiter. Bei unauffälligem Befund und weiterhin dringendem Verdacht auf eine genetische Erkrankung sollte der Patient mit den genetischen Vorbefunden zu einem Facharzt für Humangenetik überwiesen werden damit dieser prüfen kann, ob sich noch andere diagnostische Möglichkeiten ergeben. Ebenso sollte bei positiven Befunden der Patient weiter überwiesen werden, da die genetische Erkrankung nicht nur ihn betrifft, sondern die ganze Familie. Hier sind ausführliche Beratungsgespräche sinnvoll. In Summe ist die fachärztliche Kompetenz in der Humangenetik bei unklaren aber hoch verdächtigen Fällen vor der Diagnostik zu sehen. In der Mehrzahl der Fälle aber eher nach der Diagnostik, um dem Patienten zu erklären was die oft komplexen Befunde für ihn und seine Familie bedeuten und welche Möglichkeiten es in der Therapie, Früherkennung und Prävention gibt. Insgesamt ist es wichtig frühzeitig an eine genetische Erkrankung zu denken, das erspart den Patienten

diagnostische Odysseen, unwirksame Therapieansätze und somit unnötige Nebenwirkungen.

JFR: Die Humangenetik hat auch sehr von der molekularbiologischen Forschung profitiert. Erklären Sie uns bitte, bei welchen Krankheitsbildern diese Entwicklung eine ganz besondere Rolle spielt?

EHF: In fast allen klinischen Fächern gibt es seltene genetische Erkrankungen, die Ergebnisse aus der Wissenschaft fließen unmittelbar in die Diagnostik und Therapie. So ist einerseits z.B. für einen Patient mit einer sehr seltenen genetischen Erkrankung der andere Patient mit der gleichen genetischen Veränderung die beste diagnostische und klinische Evidenz für das Vorliegen einer genetischen Erkrankung. Andererseits profitiert insbesondere die onkologische Therapie sehr von diesen Erkenntnissen, denn für immer mehr spezifische genetische Veränderungen stehen gezielte Therapien zu Verfügung. Weniger Therapieansätze gibt es bei den seltenen genetischen Erkrankungen aber immer häufiger kann einem kleinen Kind das Vollbild einer genetischen Erkrankung erspart bleiben, das beste Beispiel hierfür ist die spinale Muskelatrophie. Diese Kinder würden in der Mehrzahl in den ersten Lebensjahren versterben und können mit sehr frühzeitiger Therapie ein praktisch gesundes Leben führen. Aus diesem Grunde wurde die Diagnostik der spinalen Muskelatrophie in das Neugeborenen Screening aufgenommen.

JFR: Welche Erkrankungen bilden derzeit die Schwerpunkte für die humangenetische Unterstützung? Steht ausreichend qualifiziertes Fachpersonal zur Verfügung?

EHF: Die Schwerpunkte sind die Neuropädiatrie, d.h. die Diagnostik bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung, die in mindestens 30% der Fälle eine genetische Ursache hat, dazu die breite Palette an genetischen Erkrankungen in den organbezogenen Fächern und die Onkologie. Die Anzahl der Fachärzte für Humangenetik ist in einer Bedarfsplanung aus dem Jahre 1992 festgeschrieben, damals gab es noch keinen Facharzt für Humangenetik, es war eine sog. Teilgebietsbezeichnung. Ebenso gab es wesentlich weniger Wissen über genetische Erkrankungen. So stehen wir heute vor der Situation, dass ein Facharzt für über 600.000 Personen in der Allgemeinbevölkerung zuständig ist. In Empfehlungen der EU ist ein Facharzt für 100.000 Personen vorgesehen. Unter diesem Mangel an Fachärzten leidet zweifelsohne die Patientenversorgung und die Patientensicherheit. Die Bedarfsplanung sollte dringend angepasst werden.

JFR: Es gibt eine Reihe erblicher Tumorsyndrome. Auf welche Leitsymptome müssen Menschen bzw. Ärztinnen/Ärzte besonders achten, um solche Konstellationen zu erkennen? Wie kann die Humangenetik weiterhelfen?

EHF: Patienten mit einer erblichen Tumordisposition erkranken häufig früher, z.B. vor dem 50. Lebensjahr an einer Tumorerkrankung. Dazu sind zumindest in der Hälfte der Fälle die Familienanamnesen auffällig, d.h. es gibt weitere Tumorerkrankungen in der Familie. Aktuell haben wir bestimmte Kriterien, die die Familie eines Patienten erfüllen muss, damit eine genetische Diagnostik veranlasst werden darf. In vielen Fällen sind die Familienanamnesen aber nicht aussagekräftig. Insbesondere bei sog. geschlechtswendigen Erkrankungen wie z.B. gynäkologischen Tumorerkrankungen finde ich das schwierig. Eine betroffene Frau bekommt nur dann eine genetische Diagnostik, wenn sie das Glück hat, dass ausreichend Frauen in der Familie sind, die dann auch noch erkrankt sind. Aber auch beim erblichen Darmkrebs sind familienanamnestische Kriterien schwierig, Die Erkrankungsrisiken sind hoch, bis zu 80%, aber nicht 100%, so dass immer Familienmitglieder zwar die Anlage tragen und nicht erkranken, ebenso können Familienmitglieder früher aus anderen Gründen versterben, zudem sind die Familien immer kleiner. Auch beim erblichen Darmkrebs erfüllen die Hälfte der Familien die Kriterien nicht, das weiß man aus Prävalenzdaten dieser genetischen Veränderungen in internationalen Datenbanken. Wenn ich mir was wünschen dürfte, dann sollte, abgesehen von den Patienten, die die Kriterien erfüllen, zumindest jeder Patient, der vor dem 50. Lebensjahr von einer Tumorerkrankung betroffen ist, eine genetische Untersuchung hinsichtlich einer erblichen Tumorerkrankung erhalten.

JFR: Die moderne Medizin entwickelt sich immer mehr in Richtung einer Präzisionsmedizin. Das gilt besonders für die Onkologie. Wo hat die Humangenetik bei dieser Entwicklung einen besonderen Stellenwert?

EHF: Aktuell wird bei einer Tumorerkrankung in vielen Fällen das Tumorgewebe sequenziert um aus diesen Daten eine individualisierte Therapieoption zu erkennen. Die Ergebnisse des sog. MASTER Programms (Tumorpatienten jünger als 50 Jahre bei Diagnosestellung und Patienten mit seltenen Tumorhistologien, beides unabhängig von der Familienanamnese) zeigen aber, dass bei gleichzeitiger Analyse von genetischem Material aus Blut und Tumorgewebe in 10% der Fälle eine erbliche Ursache nachgewiesen werden konnte, in 45% dieser Fälle ergab sich eine Therapieempfehlung und wiederum 40% der Patienten mit Therapieempfehlung haben davon profitiert. Fälschlicherweise geht man davon aus, dass alle genetischen

Veränderungen, auch die erblichen, in der Analyse des Tumors nachweisbar sind. Dies kann die isolierte Analyse des Tumorgewebes nicht leisten. Die Humangenetik könnte hier in Kooperation mit der Pathologie einen sehr wertvollen Beitrag in der Patientenversorgung leisten, der aktuell bei weitem nicht in Anspruch genommen wird.

JFR: Für die Stiftung LebensBlicke ist die Darmkrebsvorsorge das zentrale Thema. Darmspiegelung und Stuhlteste könnten bei großer Teilnahme der Bevölkerung die Zahl der Darmkrebsneuerkrankungen wesentlich reduzieren. Das ist in der Realität leider nicht so. Wie kann die Humangenetik weiterhelfen, um zumindest potenzielle Risikopersonen frühzeitig zu entdecken?

EHF: Der Fokus auf die Familienanamnese in der Erkennung von Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen stammt aus einer Zeit, in der genetische Analysen noch sehr aufwändig und teuer waren. Heute können wir für das Geld, für das wir früher ein Gen analysiert haben, mehrere 100 Gene analysieren. Die Erfassung von Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen ermöglicht es weitere Familienmitglieder mit einer Risikoerhöhung zu erfassen und einer dem Risiko angepassten Früherkennung zuzuführen. Wie vielen Menschen wäre damit geholfen? Bevölkerungsbasierte genetische Daten zeigen, dass ca. einer von 280 Menschen Anlageträger für eine monogene, autosomal dominant erbliche Dickdarmkrebskrankung, das sog. Lynch-Syndrom, ist. Das sind in Deutschland knapp 300.000 Menschen, die ab dem frühen Erwachsenenalter eine lebenslange Risikoerhöhung von 20-80% für Darmkrebs tragen. Aktuell erfassen wir geschätzt etwa 10%, denen dann eine intensiviertere Früherkennung empfohlen wird. Dazu kommen diejenigen, die mit sog. polygenen Erbgängen. Polygen bedeutet, dass zigtausend genetische Varianten für sich alleine einen marginalen Risikobeitrag leisten, was aber in der Summe doch z.B. zu einem 20%igen Lebenszeitrisiko führen kann. Die Tumorerkrankungen treten überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf und würden zum Großteil durch das in Deutschland etablierte Früherkennungsprogramm erfasst werden. Gleichermaßen gibt es natürlich genetische Veränderungen, die das Risiko senken, das Risiko der Allgemeinbevölkerung für Darmkrebs ist daher entsprechend einer Gaus Kurve verteilt. Wir fangen mit genetischen Analysemethoden an diese Risiken zu bestimmen, nachdem wir aber aktuell nichts anderes zur Verfügung haben, ist es auch hilfreich die Anamnese des Patienten und seiner Familie zu betrachten. Wenn in der Familie Darmkrebskrankungen im höheren Lebensalter aufgetreten sind, sollte man hellhörig werden und zumindest das in Anspruch nehmen was in

diesem Land, im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, an Früherkennung angeboten wird. Insgesamt muss man sagen, dass es für die Zukunft sinnvoll wäre risikoadaptierte Früherkennungsprogramme anzubieten. Dazu gehört die Familienanamnese aber auch genetische Parameter. Für die häufigsten Tumorerkrankungen in unserer Bevölkerung ist das möglich, dazu gehört das Prostatakarzinom, der Brustkrebs und der Darmkrebs. Auch wenn die ans Risiko angepassten Früherkennungsprogramme noch in Studien ausgearbeitet werden müssen, bewegt es diejenigen, die eine Risikoerhöhung tragen vielleicht eher dazu die aktuell mögliche Früherkennung in Anspruch zu nehmen. Die Inanspruchnahme dieser liegt derzeit im einstelligen Prozentbereich was den Darmkrebs angeht. Was ist besser? Darmspiegelung oder der Test auf Blut im Stuhl. Auch das hängt vom Risiko ab. Bei erhöhtem Risiko macht es Sinn in der Früherkennung mit der Darmspiegelung sozusagen vor Ort zu sein und Vorstufen von Darmkrebs, in der Regel Polypen, zu entfernen. Aber auch hier ist etwas sicherlich besser als nichts, grundsätzlich ist aber die Darmspiegelung die effektivere Früherkennung.

JFR: Bei genetisch bedingten Darmkrebserkrankungen wie zum Beispiel der Polypen Krankheit (Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)) liegt die Erklärung auf der Hand. Schwieriger wird es beim Lynch-Syndrom. Wenn die Zugehörigkeit einer Familie zu diesem Syndromen Kreis bekannt ist, wann und wo sollte eine humangenetische Beratung einsetzen?

EHF: Die Polyposis des Darms ist klinisch leichter zu erkennen, weil eine Vielzahl von Polypen im Darm vorliegt, bevor es zu einer Darmkrebserkrankung kommt. Das Lynch-Syndrom, gibt sich in der Regel nicht durch Polypen zu erkennen. Das erste klinische Symptom ist in vielen Fällen der Darmkrebs. Hier kann die Histologie wegweisend sein, oft sind es fortgeschrittene Tumorstadien ohne Lymphknotenbeteiligung mit hoher Zellteilungsrate. In der immunhistochemischen Untersuchung sieht man eine sog. Mikrosatelliteninstabilität. Diese immunhistochemischen Analysen sollten eigentlich bei jedem kolorektalen Karzinom erfolgen, den davon hängt auch die medikamentöse Therapie ab, unabhängig ob es eine erbliche oder sporadische Tumorerkrankung ist, denn auch nicht erbliche Darmkrebserkrankungen weisen in ca. 15% der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität auf. Die genetische Diagnostik bei Verdacht auf eine Lynch-Syndrom, basierend auf den Ergebnissen der immunhistochemischen Analyse, dem Erkrankungsalter, der Histologie und vielleicht der Familienanamnese kann und sollte als diagnostische genetische Untersuchung aus einer Blutprobe, die an ein humangenetisches Labor geschickt werden kann, von den

betreuenden Ärzten veranlasst werden. Erst wenn sich hier ein auffälliges Ergebnis zeigt, sollte der Patient in die humangenetische Sprechstunde überwiesen werden, damit dort je nach Gendefekt die Risiken für den Patienten im Hinblick auf eine intensiviertere Früherkennung stratifiziert werden und die diagnostischen Möglichkeiten für weitere Familienmitglieder besprochen werden. Mein Eindruck aus Tumorkonferenzen ist, dass aktuell bei vielen kolorektalen Karzinomen eine Mikrosatellitenanalyse durchgeführt wird, aber bei Verdacht auf ein Lynch-Syndrom der zweite Schritt, die Veranlassung einer genetischen Diagnostik nicht zuverlässig erfolgt.

JFR: Wird aus Ihrer Sicht die wissenschaftliche Forschung einschließlich der Genetik den Weg dafür frei machen, dass eines Tages Vorsorgeuntersuchungen präzise und ohne interventionelle Eingriffe, zum Beispiel nur durch Blutentnahmen möglich werden?

EHF: Diese Frage zielt auf die Liquid Biopsy ab und ich würde sie hoffnungsvoll mit ja beantworten. In jedem Tumor und auch in dessen Vorstufen teilen sich Zellen und sterben Zellen. Das genetische Material der sterbenden Tumorzellen wird in die Blutbahn abgegeben und ist dort aus einer Blutprobe nachweisbar. Man muss also nicht den Tumor an sich biopsieren, sondern man sieht seine Spuren auch im Blut, daher der Name Liquid Biopsy. Aktuell können wir z.B. beim Darmkrebs nach der OP sagen ob noch genetisches Material des Tumors in der Blutbahn ist, was bedeuten würde, dass der Tumor nicht vollständig entfernt wurde z.B., weil er schon in der Bildgebung noch nicht sichtbare Metastasen gebildet hat. Dies ist eine wichtige Information z.B. für oder gegen eine Chemotherapie. Aktuelle können diese Verfahren noch keine sehr frühen Tumorstadien oder gar Vorstufen nachweisen. Die Entwicklungen gehen aber voran und man arbeitet sich nach vorne, nicht nur was die Tumorgöße betrifft, sondern auch was die Differenzierung unterschiedlicher Tumorentitäten betrifft.

Herzlichen Dank für das aufschlussreiche und interessante Interview!