

Ansgar Gerhardus

Henriette Schleberger

Brigitte Schlegelberger

Friedrich Wilhelm Schwartz (Hrsg.)

BRCA – Erbllicher Brust- und Eierstockkrebs

Beratung – Testverfahren – Kosten

Ansgar Gerhardus
Henriette Schleberger
Brigitte Schlegelberger
Friedrich Wilhelm Schwartz (Hrsg.)

BRCA – Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Beratung – Testverfahren – Kosten

Mit 6 Abbildungen und 32 Tabellen

Dr. med. Ansgar Gerhardus, M.A.

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin
und Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Henriette Schleberger, Ärztin, MPH

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin
und Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Brigitte Schlegelberger

Abteilung für Zell- und Molekularpathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Friedrich Wilhelm Schwartz

Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin
und Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

ISBN 3-540-24441-7

Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005

Printed in Germany

Warenchutzvermerk: Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Elisabeth Narciß

Projektbetreuung: Ute Meyer-Krauß

Design: deblik Berlin

Titelbild: deblik Berlin

SPIN 11380948

Satz: Camera ready – Daten vom Herausgeber

Vorwort

1996 erteilte der damalige Bundesminister für Gesundheit dem „Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen“ den Auftrag, darzulegen, welche Lösungsmöglichkeiten der Rat sehe, den durch den medizinischen Fortschritt, die demografische Entwicklung sowie den tiefgreifenden sozialen und gesellschaftlichen Wandel bedingten zunehmenden Finanzdruck in der gesetzlichen Krankenversicherung mit einer angemessenen Versorgung in Einklang zu bringen. Daraufhin befasste sich der Rat unter der Überschrift „Fortschritt und Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung“ (Sondergutachten 1997, Kurzfassung) eingehend mit dem medizinischen Fortschritt. Er konstatierte zunächst einen offensichtlichen Mangel an gesundheitssteigerndem und gleichzeitig kostensparendem Fortschritt im Gesundheitswesen – in einem deutlichen Gegensatz zu anderen Bereichen in Wirtschaft und Dienstleistung. Als Ursache dafür sah er auch eine Reihe von Anreiz- und Strukturproblemen in der medizinischen Forschung und deren Ergebnisbeurteilung bzw. -verwertung. Er forderte deshalb eine verstärkte Rolle der gesetzlichen Krankenversicherung bei der Forschungsfinanzierung, um Richtung, Inhalte und Ergebnis von fortschrittsgenerierender Forschung nicht ausschließlich der Industrie oder dem individuellen Interesse einzelner Forscher oder Forschungsgruppen anheim zu stellen.

In diesem Zusammenhang befasste er sich auch erstmals eingehend mit „Health Technology Assessment“. Er erkannte dieses als eine Evaluierungsmethode von zunehmender Bedeutung, um in einem liberalen Anbietermarkt den Entscheidungsträgern in der Krankenversicherung und in den Organen der gemeinsamen Selbstverwaltung die Möglichkeit einer eigenständigen Erkenntnisgewinnung und einer umfassenden, gültigen und zuverlässigen Urteilsbildung zu gestatten, um Entwicklung von und Entscheidung über Fortschritt nicht ausschließlich einem akzidentellen Förderprozess, Industrieinteressen und erfolgreicher Selbstvermarktung von technischen Entwicklungen zu überlassen.

Er hob im Gutachten auch als ein zentrales Problem hervor, dass das Interesse der deutschen Entscheidungsinstanzen im Gesundheitswesen an derartigen „HTA-Informationen“ wenig entwickelt, eine systematisch aufgebaute wissenschaftliche Infrastruktur an den Universitätsklinikern oder in verwandten wissenschaftlichen Bereichen noch nicht vorhanden sei und es auch an bereitgestellten Mitteln fehle, um diese Aufgabe wirksam voran zu treiben.

Es ist seit damals in Deutschland einiges geschehen. Mehrjährig förderte das Bundesgesundheitsministerium den Aufbau universitärer Forschungsgruppen im Bereich von Health Technology Assessment und bediente sich dabei einer Reihe von neu entstandenen Arbeitsgruppen an den Universitäten, darunter auch der Medizinischen Hochschule Hannover. Dieser wurden u.a. Aufgaben der technischen Abwicklung und der Publikation der Ergebnisse übertragen. Diese Förderung ist inzwischen nach Abschluss des Projektes eingestellt worden, die Aufgaben sind auf das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) übertragen worden – mit einem sehr viel geringeren Finanzrahmen, als dies in den ersten Jahren der Fall sein konnte.

Umso erfreulicher und begrüßenswerter ist es, dass eine der bedeutendsten Organisationen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, der AOK-Bundesverband, sich mit einer direkten Förderung einer – da auf dem genetischen Gebiet liegend – weit in die Zukunft weisenden HTA-Fragestellung engagiert hat und mit Weitblick dafür sorgte, dass

– auch von der finanziellen Seite her trotz Fördermittelknappheit – die Fragestellung in angemessener Gründlichkeit bearbeitet werden konnte. Auch die beteiligten Institutionen der Medizinischen Hochschule haben diesen Auftrag ernst genommen, waren von der Fragestellung inspiriert und haben sich daher über das Auftragsvolumen im engeren Sinne hinaus engagiert und mit wissenschaftlicher Freude ein beispielhaft nutzbares Ergebnis erarbeitet. Besonders zu danken ist dem AOK-Bundesverband, dass er auch für eine angemessene Publikation und Verbreitung in der hier vorgelegten Form sorgt. Möge dieses Beispiel Anerkennung und gemeinwohlorientierte Wirkung im „regulierten Wettbewerb“ des deutschen Gesundheitswesens entfalten.

Prof. Dr. med. F.W. Schwartz

Geleitwort

Die gesetzlichen Krankenkassen stehen vor der Herausforderung, die solidarische Krankenversicherung als qualitativ hochwertiges und evidenzbasiertes Versorgungssystem auf Dauer zu erhalten und auszubauen. Die AOK sieht sich in diesem Prozess als gestaltende Kraft, die aktiv für die Interessen ihrer Versicherten und der Solidargemeinschaft eintritt. Die frühzeitige Bewertung von Innovationen und ihrer möglichen Auswirkungen auf die Versorgung spielt dabei eine wesentliche Rolle.

Am Beispiel der genetischen Diagnostik, Beratung und medizinischen Versorgung von Frauen mit erblich erhöhtem Brustkrebsrisiko lassen sich wesentliche Merkmale und Probleme der wissenschaftlichen Entwicklung und der flächendeckenden Implementierung von Innovationen in Deutschland aufzeigen. Der Anstoß kam wie so häufig aus dem Bereich der Universitätskliniken. Zwischen 1997 und 2004 hat die Deutsche Krebshilfe deutschlandweit zwölf Zentren gefördert, die die Diagnostik, Beratung und Betreuung von betroffenen Frauen organisiert und durchgeführt haben. Mit dem Auslaufen der Verbundförderung durch die Deutsche Krebshilfe Ende 2004 besteht nun die Notwendigkeit, eine Überführung in die Regelversorgung und damit in die Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung zu prüfen. Um zu vermeiden, dass erst nach Auslaufen der Drittmittelfinanzierung die vertiefte wissenschaftliche Aufarbeitung der Ergebnisse des Verbundprojekts anläuft und damit eine erhebliche zeitliche Lücke bis zur Prüfung der Übernahme in die Regelversorgung entsteht, hat die AOK frühzeitig eine wissenschaftliche Aufarbeitung initiiert.

Grundlage für diese Veröffentlichung ist eine Studie, die im Auftrag des AOK-Bundesverbandes von der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erstellt wurde. Dabei kooperierten die Wissenschaftler der MHH eng mit Humangenetikern, dem Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe sowie dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung. Beteiligt waren u.a. Ärzte, Epidemiologen, Ökonomen und Psychologen. Die Autoren der Studie haben dabei auf die Methodik der evidenzbasierten Medizin und der medizinischen Technologiebewertung (Health Technology Assessment) zurückgegriffen, um eine solide Grundlage für weitere Entscheidungen zu schaffen.

Das Buch enthält einen Überblick zur Epidemiologie, eine Bewertung der genetischen Testverfahren zur Erkennung von BRCA1/BRCA2-Mutationen und ein Konzept zur genetischen Beratung, das u.a. auf die Erfahrungen im Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe zurückgreift. Damit liegt nun für den deutschsprachigen Raum eine umfangreiche Analyse der Beratungs- und Diagnostikkonzepte vor, die als Planungsgrundlage für weitere Aktivitäten dienen kann. Außerdem wurden auf der Basis einer umfangreichen Erhebung Kostendaten gesammelt, die hilfreich für die konkrete Ausgestaltung der Leistungen sein können, und eine gesundheitsökonomische Analyse von Test- und Beratungsaktivitäten durchgeführt.

Angesichts einer noch weitgehend unklaren Rechtslage zur Gendiagnostik kann das vorliegende Buch auch deshalb als richtungweisend angesehen werden, weil es detailliert über die Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung molekulargenetischer Testverfahren am Beispiel des erblichen Brust- und Eierstockkrebs Auskunft gibt. Das geplante Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz) wird in Zukunft einen gesetzlichen Rahmen für genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken vorgeben. Es ist zu erwarten, dass das Gesetz die Autonomie von Betroffenen hoch bewertet. Auch der

AOK-Bundesverband hat Standpunkte zur Gentechnik und zur Gendiagnostik formuliert, die auf Information und Transparenz für mündige Bürger zielen (siehe www.aok-bv.de/politik/standpunkte/index.html). Die in diesem Buch skizzierten Prinzipien der genetischen Beratung weisen einen Weg, der den Ratsuchenden bei der Entscheidungsfindung behilflich ist, ohne sie zu bevormunden.

In Zukunft werden sich aufgrund des medizinischen Fortschritts immer häufiger Fragen nach diagnostischen und therapeutischen Optionen für spezielle Zielgruppen stellen. Molekulargenetische Verfahren, Pharmakogenetik, die Weiterentwicklung und Verfeinerung bildgebender Verfahren u.a.m. werden die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung und Quantifizierung von Risiken zunehmend erweitern. Ob die Entwicklung wirksamer Interventionen zur Verminderung oder Beseitigung erkannter Erkrankungsrisiken damit Schritt halten wird, bleibt fraglich. Wir werden deshalb nicht umhin können, den medizinischen Fortschritt – wie hier geschehen – weiterhin kritisch zu begleiten.

Bernhard Egger

Matthias Perleth

Stabsbereich Medizin des AOK-Bundesverbandes, Bonn

Danksagung

Wir möchten uns sehr herzlich bei den folgenden Personen bedanken, die uns bei der Erstellung dieses Health Technology Assessment mit ihrer Expertise unterstützt haben:

Bernd Haermeyer (MTA)
Abteilung für Zell- und Molekularpathologie
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Susanne Jonas
Institut für Technikfolgen-Abschätzung
Österreichische Akademie der Wissenschaften
Wien

Dr. med. Rüdiger Kläs
Institut für Humangenetik
Universität Heidelberg

Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl
Institut für Humangenetik
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Perleth
Stabsbereich Medizin
Bundesverband der AOK
Dependance Berlin

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Abteilung Molekulare Gynäko-Onkologie
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universität zu Köln

Autorenverzeichnis

Christ, Monika
Ärztin

Maaßstr. 6
69123 Heidelberg

Gadzicki, Dorothea**Dr. med.**

Abteilung für Zell- und
Molekularpathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Gerhardus, Ansgar**Dr. med., M.A.**

Abteilung Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Seit 1.1.2005: Institut für
Gesundheits- und Medizinrecht,
Universität Bremen, FB 6
Postfach 33 04 40
28334 Bremen

Haverkamp, Alexander**Dipl.-Volksw.**

Abteilung Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Hoffrage, Ulrich**Prof. Dr. phil.**

Zentrum für Adaptives
Verhalten und Kognition
Max-Planck-Institut für
Bildungsforschung, Berlin
Seit 1.9. 2004: Ecole des Hautes
Etudes Commerciales (HEC)
Université de Lausanne, BFSH 1
CH-1015 Lausanne

Krauth, Christian**Dr. rer. pol.**

Abteilung Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Schleberger, Henriette**Ärztin, MPH**

Abteilung Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Schlegelberger, Brigitte**Prof. Dr. med.**

Abteilung für Zell- und
Molekularpathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Schwartz, Friedrich Wilhelm**Prof. Dr. med.**

Abteilung Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1	3.3	Ergebnisse	67
1.1	Epidemiologie, genetische Hintergründe und Verlauf des familiären Brust- und Eierstockkrebses	2	3.3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	67
1.1.1	Epidemiologie genetisch bedingter Brust- und Eierstockkrebskrankungen	2	3.3.2	Studienselektion	68
1.1.2	Bekannte Genveränderungen	3	3.3.3	Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit der Testverfahren	69
1.1.3	Erkrankungsrisiko und -verlauf	5	3.3.3.1	HTA-Berichte	69
1.2	Strategien zur Früherkennung und Prävention bei Mutationsträgerinnen und bei Personen mit erhöhtem Risiko für erblichen Brust- und Eierstockkrebs	8	3.3.3.2	Klinische Leitlinie des NICE	72
1.2.1	Früherkennung	8	3.3.3.3	Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien	72
1.2.2	Möglichkeiten zur Prävention	12	3.3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	101
1.3	Genetische Diagnostik	18	3.4	Diskussion	106
1.3.1	Genetische Grundlagen	18	3.4.1	Diskussion der eigenen Methodik	106
1.3.2	Mutationen	19	3.4.2	Diskussion der Methodik der eingeschlossenen Primärstudien	107
1.3.3	Molekulargenetische Testung	20	3.4.3	Diskussion der Verfahrenskonditionen	111
1.3.4	Testverfahren zur Identifikation von BRCA-Mutationen	21	3.4.4	Bewertung der einzelnen Methoden	114
1.4	Stand der Versorgung in Deutschland: Das Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“	23	3.4.4.1	Experimentelle Verfahren	114
2	Implikationen der genetischen Beratung bei Hochrisiko-Familien für erblichen Brust- und Eierstockkrebs	33	3.4.4.2	In der Routinediagnostik eingesetzte Verfahren	118
2.1	Erwartungen und Motivation der Ratsuchenden	33	3.4.5	Übertragbarkeit der Ergebnisse	121
2.2	Setting und Ablauf der Beratung	34	3.4.5.1	Übertragbarkeit der Ergebnisse einzelner Fragmente auf das gesamte Gen	121
2.3	Anforderungsprofil an die tumor-genetische Beratung	40	3.4.5.2	Übertragbarkeit der Ergebnisse von BRCA1 auf BRCA2	121
2.3.1	Ermittlung des individuellen genetischen Risikos anhand der Stammbaumdaten	40	3.4.5.3	Ausschließlicher Nachweis trunkierender Mutationen	122
2.3.2	Risikostratifizierung	41	3.5	Rahmenbedingungen der molekulargenetischen Diagnostik bei Hochrisiko-Familien für erblichen Brust- und Eierstockkrebs	123
2.3.3	Methoden der Risikoermittlung	43	3.5.1	Diagnostische Genauigkeit beim Nachweis von BRCA1/2-Mutationen	123
2.3.4	Risikoübermittlung an die Ratsuchenden in der Beratungssituation und anhand eines schriftlichen Gutachtens	47	3.5.2	Diagnostischer Aufwand der Methoden zum Nachweis von BRCA1/2-Mutationen	124
2.4	Ethische und psychosoziale Aspekte der Beratung und Betreuung von Frauen aus Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs	50	3.5.3	Zusammenfassende Darstellung der Erfahrungen zur Gendiagnostik aus dem Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“	124
2.5	Zusammenfassende Darstellung der Erfahrungen aus dem Deutschen Krebshilfe-Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“	53	3.5.4	Strategien zum effizienten Nachweis von BRCA1/2-Mutationen	125
3	Systematischer Vergleich der Testverfahren	59	3.5.5	Anforderungsprofil für die Interpretation der molekulargenetischen Diagnostik zum Nachweis von BRCA1/2-Mutationen ..	126
3.1	Zielstellung und Forschungsfragen	59	4	Kosten der genetischen Beratung und molekulargenetischen Diagnostik bei BRCA-Mutationen	140
3.2	Methoden	60	4.1	Hintergrund und Ziele	140
			4.2	Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation	142
			4.2.1	Informationsquellen	142
			4.2.2	Aspekte der ökonomischen Evaluation	144

XII Inhaltsverzeichnis

4.2.3	Methodik zur Berechnung der Kosten der genetischen Beratung und Diagnostik	144
4.3	Kosten der genetischen Beratung	146
4.3.1	Kostenanalyse zur genetischen Beratung . .	147
4.3.2	Diskussion	152
4.4	Kosten der genetischen Diagnostik	153
4.4.1	Molekulargenetische Diagnoseverfahren . .	153
4.4.2	Kostenanalyse der molekulargenetischen Diagnoseverfahren	154
4.4.3	Kosten molekulargenetischer Diagnoseverfahren in niedergelassenen Labors	157
4.4.4	Internationaler Kostenvergleich molekulargenetischer Diagnoseverfahren	158
4.4.5	Testkosten des Patentinhabers Myriad Genetics	162
4.4.6	Diskussion	163
4.5	Gesamtkosten der genetischen Beratung und Diagnostik	164
4.6	Zusammenfassung und ökonomische Schlussfolgerungen	166
	Anhang Gesundheitsökonomie	169
5	Zusammenfassende Bewertung	172
	Anhang	180
	Anhang 1: Auswertung der Fragebögen der zwölf Zentren des Verbundprojekts „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“	180
	Anhang 2: Dokumentation der Literaturrecherche	188
	Index	189

Abkürzungsverzeichnis

AprES	Aromasin Prevention Study	NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
ASCO	American Society of Clinical Oncology	NGC	National Guideline Clearinghouse
BIC	Breast Cancer Information Core	NICE	National Institute for Clinical Excellence
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	NMD	Nonsense-mediated RNA decay
cDNA	complimentary DNA	NPV	Negative Predictive Value (Negativer Prädiktiver Wert)
CFLP	Cleavase Fragment Length Polymorphism	OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
CSGE	Conformation Sensitive Gel Electrophoresis	PCR	Polymerase Chain Reaction
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ	PPV	Positive Predictive Value (Positiver Prädiktiver Wert)
DDF	Didesoxy Fingerprinting	PTT	Protein Truncation Test
DGGE	Denaturing Gradient Gel Eletrophoresis	REF-SSCP	Restriction Endonuclease Fingerprinting-SSCP
DHPLC	Denaturing High Performance Liquid Chromatography	RNA	Ribonucleid Acid
DNA	Deoxyribonucleid Acid (Desoxyribonukein-säure)	ROC	Receiver Operator Characteristics
DS	Direkte Sequenzierung	RT-PCR	Reverse Transcriptase-PCR
EMD	Enzymatic Mutation Detection	Sens	Sensitivität
EMQN	European Molecular Genetics Quality Network	SC	Stop-Codon
FAMA	Flourescent Assisted Mismatch Analysis	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
F-CSGE	Flourescence-Conformation Sensitive Gel Electrophoresis	SNP	Single Nucleotide Polymorphism
gDNA	genomic DNA	SOP	Standard Operating Procedure
GISS	Goserelin Ibandronat Screening Study	Spez.	Spezifität
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	SSCP	Single-Strand-Conformation-Polymorphism
HA	Heteroduplex Analysis	TDGS	Two Dimensional Gene Scanning
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer	UICC	Union Internationale Contre le Cancer
HIV	Human Immunodeficiency Virus	UV	Unclassified Variant
HNPPC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer		
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography		
HTA	Health Technology Assessment		
IAB	Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung		
IBIS	International Breast Intervention Study		
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment		
INT	Instituto Nazionale Tumori		
ISO	International Organisation for Standardization		
ITA	Institut für Technikfolgen-Abschätzung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften		
LOH	Loss of Heterozygocity		
MD-CFLP	Multiple Dye – Cleavase Fragment Length Polymorphism		
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification		
MN-Test	Mikronukleus-Test		
MRM	Magnetresonanzmammographie		
mRNA	messenger RNA		
MRT	Magnetresonanztomographie		
MTA	Medizinisch-technische/r Assistent/in		
n.b.	nicht bekannt		

Glossar

Allel

Ein Allel ist eine der möglichen Ausprägungen eines → Gens. Da Menschen einen doppelten, d.h. einen mütterlichen und einen väterlichen Chromosomensatz haben, kann jeder Mensch auf den beiden homologen Chromosomen am betreffenden Genort entweder zwei unterschiedliche Allele eines Gens (*Heterozygotie*) oder aber zwei gleiche Allele (*Homozygotie*) des betreffenden Gens besitzen

BRCA

BRCA1 und BRCA2 sind die Namen für zwei → Gene, bei denen pathogene → Mutationen Brust- und/oder Eierstockkrebs auslösen können

Codon

s. DNA

Chromosom

Die Erbinformation ist in 46 Chromosomen gespeichert. Chromosomen bestehen aus → DNA und Proteinen und sind während der Zellteilung (Mitose) mikroskopisch sichtbar. Die Lage einzelner Gene auf dem Chromosom ist bekannt

Deletion

Verlust genetischer Information, z.B. einzelner Basen, größerer DNA-Abschnitte oder bestimmter Chromosomenregionen

DNA

Anhand der in der DNA (deutsch: Desoxyribonukleinsäure) gespeicherten Information werden Proteine produziert. Es gibt in der DNA vier verschiedene Nucleobasen: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. Jeweils drei solcher Basen bilden ein *Codon*, das eine von 20 Aminosäuren bzw. den Start und Stopp der Eiweißsynthese determiniert

Duplikation

Verdopplung genetischer Information, z.B. einzelner Basen, größerer DNA-Abschnitte oder bestimmter Chromosomenregionen

Exon

Teil eines Gens, der bei der Proteinbiosynthese in Aminosäuren übersetzt wird

Gen

Ein Gen beinhaltet die Information zur Bildung eines, manchmal auch mehrerer Proteine. Auf molekularer Ebene besteht ein Gen aus zwei unterschiedlichen Komponenten: 1. Ein → DNA-Abschnitt, von dem

durch → Transkription eine einzelsträngige → RNA-Kopie hergestellt wird und der bei der Translation in ein bestimmtes Protein übersetzt wird. 2. Alle DNA-Abschnitte, die an der Regulation dieses Kopiervorgangs beteiligt sind

Homozygotie

s. Allel

Heterozygotie

s. Allel

Indexpatientin

Als Indexpatientin wird im Kontext der → BRCA-Diagnostik eine erkrankte Verwandte bezeichnet, bei der als erste nach einer → Mutation gesucht wird

Insertion

s. Mutation

Intron

Teil eines Gens, das bei der Reifung der mRNA (→ Spleißen) entfernt wird

Mutation

Eine Mutation ist eine Veränderung der DNA, die eine Erkrankung verursacht (pathogene Mutation) oder, wie beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs, zu einer Prädisposition für eine Erkrankung führt. Veränderungen in der DNA, die als Varianten in der Bevölkerung vorkommen und wahrscheinlich nicht krankheitsauslösend sind, werden als Polymorphismen bezeichnet, Veränderungen mit unklarer Funktion als Unclassified variants. Mutationen können spontan auftreten oder vererbt werden. Es werden mehrere Mutationsformen unterschieden: Punktmutation, Deletion, Insertion und Duplikation

Nukleotid

Ein Nukleotid ist der kleinste Baustein der Nucleinsäuren. Es ist aus drei Bestandteilen aufgebaut: einer Phosphorsäure, einem Zucker und einer Nucleobase (→ DNA)

PCR

Die Polymerase Chain Reaction (deutsch: Polymerase-Kettenreaktion) ist eine (künstliche) Methode, um → DNA zu vervielfältigen

Primer

Ein Primer ist ein kurzes → DNA- oder → RNA-Stück. In der PCR werden Primer von DNA-replizierenden Enzymen wie der DNA-Polymerase als Startpunkt benötigt

Spleißen

Vorgang bei dem im Anschluss an die →Transkription die →Exons zusammengefügt und die →Introns herausgeschnitten werden

Transkription

Vorgang bei dem →DNA in „messenger RNA“ (mRNA) überschrieben wird

Translation

Vorgang bei dem die Information der mRNA in die Abfolge der Aminosäuren übersetzt wird

Polymorphismus

s. Mutation

Punktmutation

Austausch einzelner Basen, der entweder zum Austausch einer Base (Missense-Mutation) oder zur Generierung eines vorzeitigen Stoppcodons (Nonsense-Mutation) führt

RNA

Vom Aufbau her ist die RNA der →DNA ähnlich. RNA-Moleküle üben unterschiedliche Funktionen aus, u.a. bei der Proteinbiosynthese

Unclassified variant

s. Mutation