

Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbands Deutscher
Humangenetiker.
Antwort auf das Positionspapier des „neuen Huntington-Konsortiums“

Das neue Huntington-Konsortium (NHK) sieht sich als Nachfolgeorganisation zum Huntington Konsortium, welches 1994 gegründet wurde, um Konzepte zur Differentialdiagnostik, prädiktiven Diagnostik, pränatalen Diagnostik und Befundmitteilung für die Huntington'schen Erkrankung zu erarbeiten. Das „alte“ Konsortium stellte nach ein paar Jahren seine Arbeit ein und löste sich auf. Im Jahr 2019 erfolgte die Gründung des NHK in Absprache mit dem Vorstand und Beirat der Deutschen Huntington-Hilfe (DHH).

In ihrem Positionspapier vom 5.6.2023 hat das neue Huntington Konsortium nun zum Thema Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik in Familien mit der Huntington'schen Erkrankung Stellung bezogen:

1. Die Argumentation bezüglich einer möglichen, mit dem Gendiagnostikgesetz kompatiblen Pränataldiagnostik für pathogene Repeatexpansionen im Huntingtin (*HTT*)-Gen, die zur Huntington'schen Erkrankung (HD) führen, stützt sich dabei im Wesentlichen auf 2 Punkte:
 - a. Die juvenile Form der HD, die sich vor dem 18. Lebensjahr manifestiert. Diese entsteht in der überwiegenden Anzahl der Fälle durch Antizipation (Verlängerung des CAG-Repeats) in der männlichen Keimbahn
 - b. Die Beschreibung von Symptomen während der Prodromalphase der Erkrankung. Desweiteren wird argumentiert, dass ein Verwehren einer Pränataldiagnostik werdende Eltern zu einem Abbruch vor der 12. Woche *post conceptionem* veranlassen würde, um die Weitergabe des Gendefektes sicher auszuschließen.
2. Ein weiterer Punkt in dem Papier ist die Definition des für die Pränataldiagnostik verantwortlichen Arztes. Es wird argumentiert, dass nicht die Pränatalmediziner:in, die das Material abnimmt, sondern die die Pränataldiagnostik durchführende Humangenetiker:in die Verantwortung für die Pränataldiagnostik trägt.
3. In dem Papier ebenfalls beschrieben wird, dass die Präimplantationsdiagnostik bereits in einigen Präimplantationsdiagnostik-Zentren in Deutschland mit Zustimmung der betreffenden Ethikkommissionen durchgeführt wird.

Die deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GFH) und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) nimmt dazu wie folgt Stellung:

Ad 1: mit dem Gendiagnostikgesetz vereinbare Pränataldiagnostik:

- a. Die juvenile Form ist eine Unterform der HD. Sie ist keine spät-manifeste Erkrankung. Die juvenile Form beträgt etwa 2 % aller Fälle von HD¹. Die juvenile Form entsteht i.d.R. durch Antizipation des CAG-Repeats über die väterliche Keimbahn. In Studien von Aziz et al. wurde gezeigt, dass bei der paternalen Weitergabe eine Verlängerung des expandierten CAG-Repeats um durchschnittlich 1,76 Repeats auftrat, während es bei der maternalen Vererbung sogar zu einer Verkürzung um durchschnittlich -0,07 Repeats kam. In ca. 3 % der Fälle (bei 3 von 340 Transmissionen) kann es zu einer Verlängerung von bis zu 11-13 oder in einem Fall sogar 38 Repeats kommen². Auch in

einer älteren Studie von Wheeler et al. wurde in ca. 3% der Transmissionen des expandierten *HTT*-Allels eine Verlängerung von mehr als 10 CAG-Repeats beobachtet, wobei eine Expansion in den juvenilen Huntington-Bereich i.d.R. nur ab einer CAG-Repeat-Länge von 45 CAGs beim betroffenen Elternteil beobachtet wurde³.

- b. Vor dem Eintreten der typischen Symptome der HD gibt es eine präklinische / prodromale Phase, in deren Verlauf subtile Symptome wie Konzentrationseinschränkungen, Persönlichkeitsveränderungen, Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit etc. beschrieben werden. Zu lebensbeeinträchtigenden Symptomen kann es dabei bis zu 10 Jahre vor Beginn der eigentlichen Erkrankung kommen^{4,5}. Bei einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn (>95% der Patienten mit HD) zwischen 30 und 50 Jahren macht dies die HD nicht zu einer Erkrankung, die sich regelrecht in unter 18-jährigen manifestiert.
- c. Im Gendiagnostikgesetz ist das Recht auf Nichtwissen bei prädiktiven genetischen Untersuchungen klar geregelt. Eine Pränataldiagnostik ist dann für das Kind eine prädiktive Untersuchung, wenn ein Schwangerschaftsabbruch bei positivem Befund nicht stattfindet. In einer Arbeit, die die in den Jahren zwischen 1993 und 2015 durchgeführten Fälle von pränataler Diagnostik bei HD in Großbritannien zusammenfasst, wurde erfasst, dass 10 % der Schwangerschaften mit positivem HD-Befund nicht abgebrochen wurden⁶. Damit wird das gesetzlich verankerte Recht auf Nichtwissen des Kindes verletzt. Die Entscheidung von Eltern eine Schwangerschaft nicht abzubrechen, auch nach positivem HD-Befund, ist von den genetischen Beratern nicht beeinflussbar.

Aus dem letztgenannten Grund stehen die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker einer Pränataldiagnostik in allen Fällen, in denen eine spät-manifeste Form der HD sehr viel wahrscheinlicher ist als das Entstehen einer juvenilen Form [u.a. wenn die Mutter die Trägerin der HD-Mutation ist oder wenn der Vater CAG-Repeats im niedrigen Bereich (bis 45 CAG Repeats) trägt] sehr kritisch gegenüber.

Ad 2. Verantwortlichkeit für die Pränataldiagnostik:

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker bekennen sich klar und eindeutig zur Verantwortlichkeit der Fachärzt:in für Humangenetik, die die Pränataldiagnostik durchführt und befundet. Diese liegt NICHT bei der Pränatalmediziner:in, die das Material abnimmt.

Ad 3. Präimplantationsdiagnostik bei HD:

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker sprechen sich eindeutig für die Möglichkeit der Präimplantationsdiagnostik in Familien mit HD aus:

- a. Aus ethischer Sicht ist eine Präimplantationsdiagnostik das eindeutig zu bevorzugende Mittel im Vergleich zu einer Pränataldiagnostik mit dem Risiko eines Schwangerschaftsabbruches.
- b. Bei der Präimplantationsdiagnostik entfällt das Problem des Rechts auf Nichtwissen für das ungeborene Kind.

Im Koalitionsvertrag der Bundesregierung ist die Einführung der Präimplantationsdiagnostik in die Regelkrankenversorgung vorgesehen. Wir befürworten dies explizit und dringend. Für die Übergangsperiode wäre die Kostenübernahme für die Präimplantationsdiagnostik in Familien mit HD aus dem Spendenaufkommen der Deutschen Huntington-Hilfe (DHH) zu diskutieren.

- 1 Orth, M. & Schwenke, C. Age-at-onset in Huntington disease. *PLoS Curr* **3**, RRN1258, doi:10.1371/currents.RRN1258 (2011).
- 2 Aziz, N. A., van Belzen, M. J., Coops, I. D., Belfroid, R. D. & Roos, R. A. Parent-of-origin differences of mutant HTT CAG repeat instability in Huntington's disease. *Eur J Med Genet* **54**, e413-418, doi:10.1016/j.ejmg.2011.04.002 (2011).
- 3 Wheeler, V. C. *et al.* Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *J Med Genet* **44**, 695-701, doi:10.1136/jmg.2007.050930 (2007).
- 4 Tabrizi, S. J. *et al.* Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* **12**, 637-649, doi:10.1016/S1474-4422(13)70088-7 (2013).
- 5 Stout, J. C. *et al.* Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* **25**, 1-14, doi:10.1037/a0020937 (2011).
- 6 Pina-Aguilar, R. E. *et al.* 27 years of prenatal diagnosis for Huntington disease in the United Kingdom. *Genet Med* **21**, 1639-1643, doi:10.1038/s41436-018-0367-z (2019).

Für die GfH:

Prof. Dr. med. Susann Schweiger, Mainz

Prof. Dr. med. Huu Phuc Nguyen, Bochum

Für den BVDH:

Dr. rer. nat. Heinz Gabriel

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann

Prof. Dr.med. Gudrun Göhring