

Vernetzung von Humangenetik und Gastroenterologie/Gynäkologie im ambulanten Bereich

Betreuung von Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen

E. Kunstmann, K. Bach, J.T. Epplen

Humangenetik Ruhr-Universität
Bochum

Zusammenfassung

Ambulant tätige Gastroenterologen und Gynäkologen wurden befragt, inwieweit ihre Betreuung von Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen in Zusammenarbeit mit der Humangenetik erfolgt. Der überwiegende Großteil der befragten Ärzte gab an, Patienten zur humangenetischen Beratung zu überweisen. Molekulargenetische Untersuchungen wurden von etwa der Hälfte der Gastroenterologen, aber nur von 19% der Gynäkologen initiiert.

Wissen über genetische bedingte Erkrankungen erlangen beide Gruppen über Fachzeitschriften und Kongresse sowie Fortbildungsveranstaltungen. Das Gespräch mit dem Humangenetiker und Internetquellen sind von untergeordneter Bedeutung.

Schlüsselwörter

Interdisziplinarität, Humangenetik, Patientenbetreuung

Summary

Gastroenterologists and gynecologists managing out-patients were asked whether they cooperate with geneticists in case of patients with hereditary tumor syndromes. Most of the physicians stated that they refer patients for genetic counselling. Molecular genetic testing was initiated by half of the gastroenterologists and 19% of the gynecologists.

The interviewed physicians acquire specific knowledge of genetic factors causing disease by reading journals and visiting meetings. So far, only few of them seek advice of the geneticist or use the internet to gain information in genetics.

Keywords

multidisciplinarity, human genetics, patient care

Einleitung

Humangenetik ist auf enge Kooperation mit anderen Disziplinen wie Pädiatrie oder Gynäkologie/Geburtshilfe angewiesen. Mit zunehmender Kenntnis über die genetischen Ursachen von immer mehr Erkrankungen ergeben sich Interaktionsräume mit anderen Fächern wie der Neurologie, aber auch operativen Fächern oder der Inneren Medizin. Stellenwert und Notwendigkeit interdisziplinärer Zusammenarbeit steigen stetig an. Insbesondere bei monogen bedingten Tumorerkrankungen, wie z.B. HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer), ist eine Verzahnung zwischen humangenetischer und klinischer Betreuung von Patienten und deren Familien hinsichtlich genetischer Beratung und Diagnostik in Kombination mit Vorsorgeuntersuchungen und ggf. operativer oder konservativer Tumorthherapie für Patienten und deren Familien unabdingbar.

HNPCC ist charakterisiert durch gehäuftes Auftreten von Tumorerkrankungen in einer Familie, wobei einzelne Familienmitglieder oftmals in jungen Jahren erkranken. Ursache des HNPCC-Syndroms sind pathogene Mutationen in einem der DNA-Reparaturgene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Von der Karzinomentstehung sind das Kolorektum, das Corpus uteri (Endometrium), die Ovarien, der Dünndarm, der Magen, die ableitenden Harnwege und das hepatobiliäre System betroffen [Aarnio, 1999]. Personen mit Erstdiagnose eines Karzinoms in den genannten Organsystemen vor dem 45. Lebensjahr gelten

Tab 1 Ergebnisse der Teilmfrage

	Gastroenterologen			Gynäkologen		
	Nein [%]	ja [%]	kA [%]	Nein [%]	Ja [%]	kA [%]
Überweist Ihre Praxis Patienten/innen mit erblichen Erkrankungen zur humangenetischen Beratung?	8,3	88,9	2,8	13,9	83,3	2,8
Leitet Ihre Praxis bei Patienten/innen mit erblichen Erkrankungen molekulargenetische Diagnostik ein?	38,9	55,6	5,6	75,0	19,4	5,6
Über welche Medien beziehen Sie Ihr Wissen zu genetischen Erkrankungen Ihres Fachbereichs? (Mehrfachnennungen sind möglich)						
Fachzeitschriften	0,0	100,0	0	2,8	97,2	0,0
Fortbildungsveranstaltungen/Kongresse	8,3	91,7	0	5,6	94,4	0,0
Internet	66,7	33,3	0	86,1	11,1	2,8
Gespräche mit humangenetischen Fachkollegen	63,9	36,1	0	61,1	36,1	2,8
Halten Sie die angebotene Fortbildung/Vernetzung für ausreichend?	30,6	69,4	0	33,3	58,3	8,3

Legende

kA = keine Aussage

als Risikoperson für ein HNPCC-Syndrom [Strate, 2005]. Diese Verdachtsdiagnose sollte durch die Untersuchung von Tumorgewebe auf Mikrosatelliteninstabilität weiter abgeklärt werden. Aufgrund des breiten Tumorspektrums benötigen HNPCC-Anlageträger eine Betreuung durch verschiedene Fachdisziplinen.

Um festzustellen, in wieweit eine routinemäßige Zusammenarbeit von ambulant tätigen Kollegen aus Gastroenterologie [Bach, 2005] und Gynäkologie [Bach et al. im Druck] mit der Humangenetik existiert, führten wir Interviews durch und fragten hierbei nach der Vorgehensweise bei Diagnosestellung und Behandlung von HNPCC-Patienten.

Teilnehmer und Methoden

Die Adressen der im Rahmen der Studie angeschriebenen, ambulant tätigen Gastroenterologen wurden den Internetseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) der KV-Bereiche Westfalen-Lippe, Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Berlin entnommen; die Adressen der ambulant tätigen Gynäkologen der Internetseite der KV Westfalen-Lippe. Die Studie bestand aus zwei Teilen. Zunächst erhielten die Ärzte einen kurzen Patientenfragebogen zur Auslage für ihren Wartebereich [Kunstmann, 2004]. Anhand von drei Fragen konnte der Arzt erkennen, ob Hinweise auf das Vorliegen eines HNPCC-Syndroms in der Familie eines Patienten bestehen. Bei Verdacht konnte der betreuende Arzt dem Patienten telefonische Kontaktaufnahme mit dem Zentrum für Fami-

liären Darmkrebs Bochum zur weiteren Abklärung anbieten. Im zweiten Teil wurde mit den teilnehmenden Ärzten ein standardisiertes Interview über ihre Erfahrungswerte in der ambulanten Betreuung von HNPCC-Patienten durchgeführt.

Stichprobe

115 ambulant tätige Gastroenterologen wurden angeschrieben, davon legten 54 die Patientenfragebögen im Wartebereich ihrer Praxis aus. 36 dieser Teilnehmer erklärten sich bereit, nach einer Zeitspanne von 6-12 Monaten ein standardisiertes Interview durchzuführen. Des Weiteren wurden 121 ambulant tätige Gynäkologen angeschrieben. 58 Ärzte legten die Patientenfragebögen aus, 36 Gynäkologen gaben ihr Einverständnis zum Interview.

Statistik

Die Auswertung der Interviewdaten erfolgte deskriptiv, in anonymisierter Form und wurde mit SPSS 12.0 durchgeführt.

Ergebnis

Durch die Interviews sollte die ambulante Betreuungssituation von HNPCC-Patienten erfasst werden. Zusätzlich sollten Informationen gewonnen werden, ob die Kollegen Patienten zur humangenetischen Beratung überweisen, genetische Diagnostik einleiten und durch welche Medien die befragten Personen Wissen über humangenetische Inhalte erlangen.

Die Betreuung von Tumorpatienten ist wesentlicher Bestandteil des Arbeits-

alltags in beiden Fachgruppen. Ein Drittel der befragten Gastroenterologen gab an, zwar Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 45. Lebensjahr, aber keine HNPCC-Patienten zu betreuen [Bach, 2005]. Insbesondere Gastroenterologen mit langer ambulanter Tätigkeit machten keine Angaben, ob sie überhaupt HNPCC-Patienten im Laufe ihrer Praxistätigkeit behandelt hatten. Von etwa der Hälfte der Gynäkologen wurden Patientinnen behandelt, die vor dem 45. Lebensjahr an einem Endometrium- oder Ovarialkarzinom erkrankt waren, aber keine einzige Frau wurde als Patientin mit erblichem Darmkrebs (HNPCC) geführt [Bach et al. im Druck].

Die überwiegende Mehrheit der befragten Teilnehmer (89% der Gastroenterologen, 83% der Gynäkologen) überweisen nach eigenen Angaben Patienten mit erblichen Erkrankungen zur humangenetischen Beratung (siehe Tab. 1). 56% der Gastroenterologen veranlassten eigenständig molekulargenetische Diagnostik bei entsprechenden Patienten. In der Gruppe der Gynäkologen bejahten dies jedoch nur 19% der befragten Ärzte.

Die Teilnehmer aus beiden Fachgruppen gaben übereinstimmend an, dass sie ihr Wissen über genetisch bedingte Erkrankungen vorrangig aus Fachzeitschriften und über den Besuch von Fortbildungsveranstaltungen und Kongressen erlangten. Die Mehrzahl der Befragten nützte das Internet nicht aktiv zum Erwerb medizinischer

Information: 11% der Gynäkologen arbeiteten mit Internetquellen, unter den Gastroenterologen waren es 33%. Das Gespräch mit dem Fachkollegen aus der Humangenetik suchten nur ein Drittel der Gastroenterologen und Gynäkologen. Trotzdem erachteten 69% der Gastroenterologen und 58% der Gynäkologen die angebotene Fortbildung bzw. Vernetzung zwischen den jeweiligen Fächern als ausreichend.

Diskussion

Die überwiegende Mehrzahl der befragten Gastroenterologen und Gynäkologen gibt an, dass sie Patienten zur humangenetischen Beratung überweisen. Dies setzt voraus, dass ein familiäres Risiko beim einzelnen Patienten vermutet wird. Jedoch fällt auf, dass ein Drittel der Gastroenterologen zwar Patienten behandelt, die das revidierte Bethesda-Kriterium B1 [Umar, 2004] erfüllen, aber bei keinem einzigen Patienten die Diagnose HNPCC stellt. Man muss also vermuten, dass diese HNPCC-Risikopatienten von Gastroenterologen nicht als solche erkannt und keiner weiterführenden Diagnostik zugeführt werden. Dies scheint insbesondere für Gastroenterologen mit vergleichsweise langer ambulanter Tätigkeit zuzutreffen, da gerade diese Ärzte besonders häufig keinerlei Angaben machen, ob sie jemals einen HNPCC-Patienten behandelt hatten.

Da sich das klinische Erscheinungsbild von Patientinnen mit HNPCC-Syndrom häufig nicht von Frauen mit sporadischem Endometrium- und Ovarialkarzinom unterscheidet, erfordert die differentialdiagnostische Zuordnung besondere Aufmerksamkeit in der täglichen Routine des Gynäkologen. Bei Patientinnen, die vor dem 45. bzw. 50. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom erkranken, ist das Bethesda-Kriterium B4 (alte Bethesda-Kriterien, [Chung, 2003]) erfüllt. Patientinnen mit Erstdiagnosestellung Ovarialkarzinom vor dem 45. Lebensjahr erfüllen formal zwar kein Bethesda-Kriterium, sind aber aufgrund des frühen Erkrankungsalters verdächtig im Hinblick auf das Vorliegen eines Tumorsyndroms wie z.B. HNPCC [Strate, 2005]. In beiden Fällen müsste der Verdacht auf das Vor-

liegen eines HNPCC-Syndroms anhand der Untersuchung von Tumorgeewebe auf Mikrosatelliten-Instabilität weiter abgeklärt werden. Die Befragung ergibt, dass zwar die Hälfte der befragten Gynäkologen solche in jungen Jahren erkrankten Frauen betreut hat, aber keine dieser Personen wird als HNPCC-Patientin geführt. So muss man vermuten, dass analog zu den Gastroenterologen von einem Teil der Gynäkologen keine weiterführende Diagnostik zur Abklärung eines HNPCC-Syndroms veranlasst worden ist.

Ob diese am Krankheitsbild von HNPCC erhobenen Daten Rückschlüsse auf generelle (Un-) Kenntnis genetisch bedingter Erkrankungen zulassen ist fraglich. Jedoch sind (mono-)gen bedingte Krankheitsbilder oft nur anhand von Familienanamnese und individuellen Symptomkonstellationen als solche zu erkennen und werden deshalb allzu leicht mit den viel häufigeren sporadisch auftretenden Entitäten verwechselt. In vielen Fällen entscheidet die individuelle Aufmerksamkeit der klinisch tätigen Kollegen hinsichtlich des Vorliegens genetisch bedingter Krankheiten über die tatsächliche Anzahl von Patienten, die zur humangenetischen Beratung überwiesen werden.

Für die Veranlassung humangenetischer Diagnostik ist die Kenntnis und Identifikation der einzelnen Krankheitsbilder notwendig. Hier geben dreimal so viele Gastroenterologen wie Gynäkologen an, dass sie eigenständig humangenetische Diagnostik veranlassen. Mögliche Ursachen dieses unterschiedlichen Verhaltens zwischen den beiden Fachdisziplinen wurden bislang nicht erfragt. Aus persönlichen Gesprächen, die von den Autoren mit verschiedenen Vertretern beider Fachgruppen geführt wurden, entstand der Eindruck, dass das HNPCC-Syndrom bei Gynäkologen weniger bekannt ist als bei den gastroenterologisch tätigen Kollegen. Die Aneignung humangenetischer Wissensinhalte erfolgt in beiden Fachgruppen durch Fachzeitschriften und Fortbildungsveranstaltungen. Quellen im Internet oder das Gespräch mit dem Fachkollegen aus der

Humangenetik spielt nur eine untergeordnete Rolle. Gerade diese Quellen zeichnen sich aber durch hohe Aktualität aus, was insbesondere in einem sich schnell entwickelnden Fach wie der Humangenetik zum Tragen kommt.

Die im Rahmen dieser Befragung gewonnenen Daten sind mit Einschränkungen zu interpretieren. Die Anzahl der interviewten Ärzte (N=72) weist dieser Untersuchung den Stellenwert einer Pilotstudie zu. Durch die freiwillige Teilnahme an einer Befragung aus der Humangenetik wurden möglicherweise vorrangig Kollegen interviewt, die von vorneherein der Humangenetik interessierter gegenüberstehen als möglicherweise das Gros dieser Fachärzte. Folglich könnte also der Ist-Zustand hinsichtlich der interdisziplinären Zusammenarbeit im Durchschnitt schlechter sein als hier erfragt.

Für eine optimale Patientenbetreuung wäre es wünschenswert, die gegenwärtige Vernetzung von Gastroenterologie und Gynäkologie mit der Humangenetik zu verbessern. Da die klinisch tätigen Kollegen in der Regel die erste Anlaufstelle für Patienten mit erblichen Erkrankungen sind, müssen diese Ärzte in der Lage sein, zur Diagnosestellung, bei Therapieentscheidungen oder operativen Eingriffen die jeweils notwendige Sachkompetenz aus anderen Fachdisziplinen hinzuzuziehen. Hier können Fortbildungsangebote in den jeweiligen Fachgebieten seitens der Humangenetik helfen, die Sensibilität für die Erkennung monogen bedingter Krankheitsbilder zu steigern. Die betroffenen Patienten profitieren dann von der Überweisung zur humangenetischen Beratung und/oder Diagnostik, die meist weitreichende Konsequenzen für die jeweilige Familie hat. Mögliche negative Auswirkungen humangenetischer Diagnostik können durch einen sensiblen Umgang mit diesem Wissen in der humangenetischen Beratung aufgefangen werden.

Diese Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Literatur

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ (1999) Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81:214-218

Bach K, Huppe D, Schmiegel W, Epplen JT, Kunstmann E (2005) [Evaluation of Outpatient Management in HNPCC.]. *Z Gastroenterol* 43:647-651

Chung DC, Rustgi AK (2003) The hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 138:560-570

Kunstmann E, Rusche H (2004) [Hereditary intestinal cancer. Linking a specialized center with general medical practice]. *Dtsch Med Wochenschr* 129:23-24

Strate LL, Syngal S (2005) Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control* 16:201-213

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S (2004) Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96:261-268

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Erdmute Kunstmann
Institut für Humangenetik
Ruhr-Universität Bochum
MA5/043
Universitätsstr. 150
44780 Bochum
Germany
Tel. +49 234 3223823
Fax +49 234 3214196
erdmute.kunstmann@rub.de



**18. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Humangenetik,
gemeinsam mit der Österreichischen
Gesellschaft für Humangenetik
und der Schweizerischen Gesellschaft
für Medizinische Genetik**

**Einreichung der Abstracts
Das Abstract-Onlineportal
unter www.gfhev.de ist ab
dem 1. Oktober 2006 geöffnet**

**Abstract Deadline
30. November 2006**