



Diagnostik erblicher Netzhautdystrophien. Stellenwert molekulargenetischer Diagnostik aus Patientenperspektive

Ulrich Kellner^{1,2} · Sandra Jansen³ · Franziska Bucher⁴ · Katarina Stingl^{5,6} 

¹ Zentrum für seltene Netzhauterkrankungen, AugenZentrum Siegburg, MVZ Augenärztliches Diagnostik- und Therapiezentrum Siegburg GmbH, Siegburg, Deutschland

² RetinaScience, Bonn, Deutschland

³ PRO RETINA Deutschland e. V., Bonn, Deutschland

⁴ Abteilung Ophthalmologie, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

⁵ Universitäts-Augenklinik, Department für Augenheilkunde, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁶ Zentrum für Seltene Augenerkrankungen, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Diagnose erblicher Netzhautdystrophien ist aufgrund der niedrigen Prävalenz und der Variabilität der klinischen Präsentation schwierig. Eine bestmöglich gesicherte Diagnose ist für den Patienten für die Lebensplanung und die Abklärung der Möglichkeit einer frühzeitigen zielgerichteten Therapie wesentlich.

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war es, ein besseres Bild des Patientenweges bis zur finalen Diagnosestellung nachzuzeichnen. Dies sollte dazu dienen, mögliche Schwachstellen in der Diagnostik und Versorgung aufzudecken und Verbesserungspotenziale insbesondere im Hinblick auf die Nutzung genetischer Diagnostik aufzuzeigen.

Material und Methoden: Die Daten wurden mittels Umfragebögen und Online-Interviews von der Selbsthilfevereinigung PRO RETINA Deutschland e. V. unter Patienten mit erblichen Netzhautdystrophien erhoben. Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

Ergebnisse: Im Zeitraum vom 15.03. bis zum 22.04.2021 wurden 183 Umfragebögen ausgefüllt und 42 Online-Interviews durchgeführt. Die Umfragepopulation bestand aus 48 % weiblichen Teilnehmern, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre, erste Symptome traten im Schnitt im Alter von 22 Jahren auf. Von den ersten Symptomen bis zur finalen Diagnose vergingen etwa 14 Jahre. Lediglich 66 % der Befragten gaben an, dass mindestens 1 Gentest bei Ihnen durchgeführt wurde; weniger als die Hälfte (47 %) erhielt eine humangenetische Beratung. Die überwiegende Mehrheit (85 %) würde eine Gentherapie erwägen.

Schlussfolgerung: Aus der Patientenperspektive sind eine Verkürzung des Diagnoseweges, das Angebot einer molekulargenetischen Diagnostik sowie einer humangenetischen Beratung wesentlich für die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit erblichen Netzhautdystrophien.

Schlüsselwörter

Retinitis pigmentosa · Stargardt-Krankheit · Versorgungsforschung · Patientenumfrage · Humangenetische Beratung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

| Tab. 1 Finale Diagnose | |
|--|-----------------------------|
| Konkrete finale Diagnose | Anteil der Befragten (in %) |
| Retinitis pigmentosa | 59 |
| Usher-Syndrom | 13 |
| Juvenile Makuladystrophie/Morbus Stargardt | 10 |
| Zapfen-Stäbchen-Dystrophie | 7 |
| Sonstige Diagnosen ^a (< 4 %) | 13 |

^aMehrfachnennungen bei sonstigen Diagnosen möglich

| Tab. 2 Neben- und Fehldiagnosen aus Patientensicht vor finaler Diagnosestellung (Mehrfachnennungen möglich) | |
|---|-----------------------------|
| Neben- und (vorläufige) Fehldiagnosen | Anteil der Befragten (in %) |
| Retinitis pigmentosa | 9 |
| Atypische AMD | 7 |
| Sehschwäche/Seheinschränkung | 7 |
| Kurzsichtigkeit | 7 |
| Grauer Star/Katarakt | 5 |
| Gehirntumor | 4 |
| Neurologische Erkrankungen/multiple Sklerose | 4 |
| Allgemeine Entwicklungsretardierung | 4 |
| Zapfen-Stäbchen-Dystrophie | 4 |
| Sonstige Diagnosen (< 4 %) | 49 |
| AMD altersabhängige Makuladegeneration | |

Netzhautdystrophien umfassen eine heterogene Gruppe erblicher retinaler Erkrankungen. Die den einzelnen Krankheiten zugrunde liegenden genetischen Ursachen äußern sich in unterschiedlichen, initial oft unspezifischen Symptomen und sind klinisch oft schwer zu differenzieren. Die Abgrenzung der Erkrankungen untereinander und eine genetische Diagnosesicherung sind für eine mögliche genspezifische Therapie unabdingbar und erfordern eine dezidierte Strategie zur Diagnosesicherung. Hier werden Daten einer Patientenumfrage zur Nutzung molekulargenetischer Testung im klinischen Alltag präsentiert.

Hintergrund

Erbliche Netzhautdystrophien stellen eine heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen der Retina dar. Sie treten weltweit mit einer Prävalenz von etwa 1:3000 auf und sind häufig ursächlich für Erblindungen [5, 9, 10, 13, 15]. Diese Erkrankungen werden durch pathogene Varianten in mehr als 270 verschiedenen Genen hervorgerufen und manifestieren sich in unterschiedlichen Phänotypen mit deutlichen Überschneidungen [11, 12, 18]. Basierend

auf der klinischen Präsentation lassen sich diese Erkrankungen in generalisierte retinale Dystrophien mit primär peripherer (z.B. Retinitis pigmentosa) oder zentraler Manifestation (z.B. Zapfen-Stäbchen-dystrophie), Makuladystrophien (z.B. Morbus Stargardt/Morbus Best), wenig progrediente Erkrankungen (z.B. Achromatopsie) und syndromale Erkrankungen (z.B. Usher-, Bardet-Biedl-Syndrom) separieren.

Die augenärztliche Funktionsdiagnostik (z.B. Visusprüfung, Gesichtsfeld, Elektrophysiologie) und insbesondere die nichtinvasive bildgebende Diagnostik (z.B. optische Kohärenztomographie, Fundus- oder Nahinfrarotautofluoreszenz) erlauben eine klinische Beschreibung des Phänotyps [2, 3]. Die Vielzahl an verschiedenen pathogenen Genvarianten, die Überschneidung der Phänotypen bei Varianten in unterschiedlichen Genen sowie die Variabilität des Phänotyps assoziiert mit Varianten in einem Gen machen eine molekulargenetische Testung bei den Patienten zur Sicherung der Ursache und Beurteilung von Therapiemöglichkeiten unerlässlich. Mit modernen molekulargenetischen Verfahren (z.B. *Next-Generation-Sequencing*) lässt sich kosteneffizient durch rasche Analyse vieler

Gene in bis zu 80% der Patienten die genetische Ursache nachweisen [4, 7, 16].

Obgleich die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik zur Diagnosesicherung belegt ist und in der jüngst publizierten aktuellen S1-Leitlinie nun auch angeraten wird [6], ist die Realität ihres Einsatzes im klinischen Alltag in Deutschland jedoch unbekannt. Hauptziel der hier vorgestellten Studie war es, einen Eindruck von der diagnostischen Versorgung und dem Einsatz der molekulargenetischen Testung aus Patientenperspektive zu erlangen.

Material und Methoden

Die Umfrage wurde von der Selbsthilfvereinigung PRO RETINA Deutschland e.V. (PRO RETINA; www.pro-retina.de) und Novartis GmbH (Novartis; www.novartis.com) geplant, von Novartis finanziert und von PRO RETINA unter Patienten mit erblichen Netzhautdystrophien im Zeitraum vom 15.03. bis 22.04.2021 unter Verwendung von Umfragefragebögen, welche über die Mitgliederzeitung der PRO RETINA verteilt wurden, durchgeführt. Die Beantwortung erfolgte durch Rücksendung des Fragebogens oder im Rahmen eines Online-Interviews. Die Befragung verlief barrierefrei und dauerte zwischen 15 und 30 min.

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgten durch die Firma IPSOS, Hamburg (www.ipsos.com). Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für ausgewählte Fragen erfolgte zusätzlich eine Stratifizierung nach Alterskategorien (5 bis 25 Jahre, 26 bis 54 Jahre, ≥ 55 Jahre). Die ausgewerteten, aggregierten Daten wurden im Anschluss an PRO RETINA und Novartis GmbH weitergeleitet.

Diese Befragung bedurfte als sonstige Datensammlung mit anonymisierten Patientendaten keiner Begutachtung durch eine Ethikkommission und erfolgte unter Wahrung aller nationalen Datenschutzgesetze.

Ergebnisse

Studiendurchführung

In die Studie eingeschlossen wurden nur Rückmeldungen von Patienten, bei denen nach eigenen Angaben eine erbliche

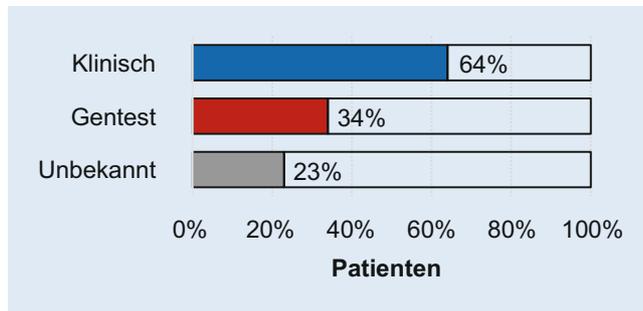


Abb. 1 ▲ Diagnostische Methodik zur Bestimmung der finalen Diagnose (Mehrfachnennungen möglich)

che Netzhautdystrophie molekulargenetisch oder klinisch gesichert war. Patienten mit anderen Erkrankungen (z. B. altersabhängige Makuladegeneration [AMD], Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie) wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Für die Auswertung standen Daten von 225 Patienten (183 Umfragefragebögen, 42 Online-Interviews) zur Verfügung.

Beschreibung der Umfragepopulation

Die Umfragepopulation bestand zu etwa gleichen Anteilen aus männlichen und weiblichen Teilnehmern (männlich: 52%, weiblich: 48%). Das Durchschnittsalter der Population betrug 55 Jahre; 7% der Teilnehmer waren zwischen 5 und 25 Jahre alt, 39% zwischen 26 und 54 Jahre und 54% 55 Jahre und älter.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde Retinitis pigmentosa diagnostiziert, gefolgt von Usher-Syndrom, Makuladystrophien und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (■ **Tab. 1**).

Für 64% der Patienten erfolgte die finale Diagnose klinisch und für 34% über einen Gentest (kombinierte Diagnosestellungen waren möglich; ■ **Abb. 1**). Gut jedem fünften Patienten (23%) war die Basis der Diagnosestellung nicht geläufig. Die finale Diagnose wurde am häufigsten von Ärzten an Universitätskliniken gestellt (72%), gefolgt von Ärzten in niedergelassenen ophthalmologischen Praxen (20%).

Klinisch diagnostischer Verlauf

Erste Symptome der Erkrankung traten anamnestisch im Schnitt mit 22 Jahren auf. Retrospektiv betrachtet, dauerte der Zeit-

raum von Beginn der ersten Symptome bis zur finalen Diagnosestellung im Mittel 14 Jahre. Dabei zeigte sich, dass die Diagnosestellung in der jüngsten Patientengruppe deutlich schneller erfolgte (im Mittel nach 5 Jahren). Insgesamt mussten über alle Altersklassen hinweg etwa 2 von 3 Patienten (60%) bis zur finalen Diagnose mehr als 2 Ärzte aufsuchen; hierfür waren für mehr als jeden zweiten Patienten (61%) mindestens 3 Arztbesuche erforderlich. Etwa jeder fünfte Patient (18%) gab an, in dieser Zeit mindestens eine Neben- bzw. Fehldiagnose erhalten zu haben. Anzumerken ist hierbei, dass eine Fehldiagnose aus Patientensicht nicht zwangsläufig einer tatsächlich medizinisch gesicherten Fehldiagnose entsprechen musste, so wurden unter anderem aufgrund der heterogenen Nomenklatur synonyme Krankheitsbezeichnungen oder Nebenerkrankungen von Patienten als Fehldiagnosen gewertet.

Als Neben- bzw. Fehldiagnosen aus Patientensicht, wurden sowohl andere Netzhautdystrophien als auch unspezifische Sehstörungen und neurologische Erkrankungen genannt (■ **Tab. 2**).

In 38% der Fälle erfolgte die Diagnosestellung dieser Fehl- bzw. Nebendiagnosen durch eine Universitätsaugenklinik, in 47% durch niedergelassene Ophthalmologen.

Ein Drittel der Patienten mit Neben- bzw. Fehldiagnosen gab an, aufgrund dieser eine Therapie erhalten zu haben.

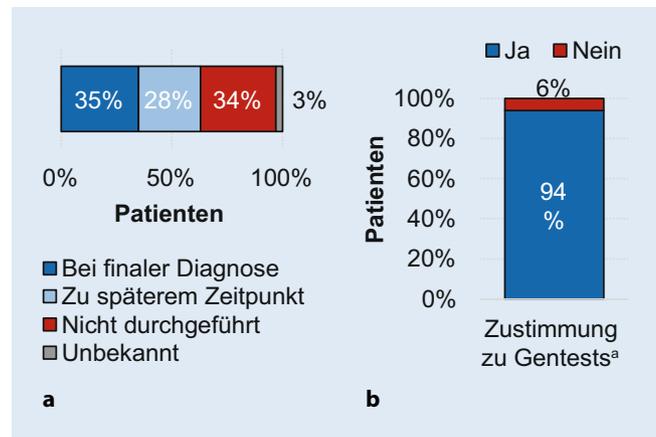


Abb. 2 ▲ Durchführung eines Gentests zur Bestätigung der finalen Diagnose. Molekulargenetische Test: (a) Zeitpunkt der Durchführung der Tests. (b) Interesse der Patienten an einer Durchführung. ^aAngebot bei finaler Diagnosestellung

Molekulargenetische Diagnostik

Bei 63% der Patienten erfolgte eine molekulargenetische Diagnostik bei (35%) oder nach (28%) finaler klinischer Diagnosestellung (■ **Abb. 2a**). Das Angebot einer genetischen Diagnostik bei der Diagnosestellung haben 6% der Patienten abgelehnt (■ **Abb. 2b**). Bei mehr als einem Drittel der Patienten (34%) wurde kein Gentest zur Sicherung der Diagnose durchgeführt.

Jüngeren Patienten (5 bis 25 Jahre) wurde eine molekulargenetische Diagnostik häufiger bei Diagnosestellung (73%) und früher angeboten als älteren Patienten.

Jeder sechste Patient (16%) gab an, dass das Ergebnis der Gendiagnostik zu negativen Auswirkungen in seinem Leben geführt hat; am stärksten in den Bereichen Beruf/Ausbildung (39%) sowie beim Abschluss von Versicherungen (30%). Nicht differenziert abgefragt wurde dabei allerdings, inwieweit bereits die klinische Diagnose oder ausschließlich der molekulargenetische Befund zu den negativen Auswirkungen geführt hat.

Die Hälfte der Patienten (49%; $N = 110$) gab an, die für ihre Erkrankung ursächliche genetische Veränderung zu kennen. Von den Patienten, die diese angegeben haben, wurde das *ABCA4*-Gen (11%) am häufigsten genannt, gefolgt vom *USH2A*-Gen (8%), *RP1*-Gen (5%) sowie *RPE65*-Gen bzw. *RPGR*-Gen (jeweils 4%).

Bei den Patienten wurden die Kosten für die molekulargenetische Diagnostik

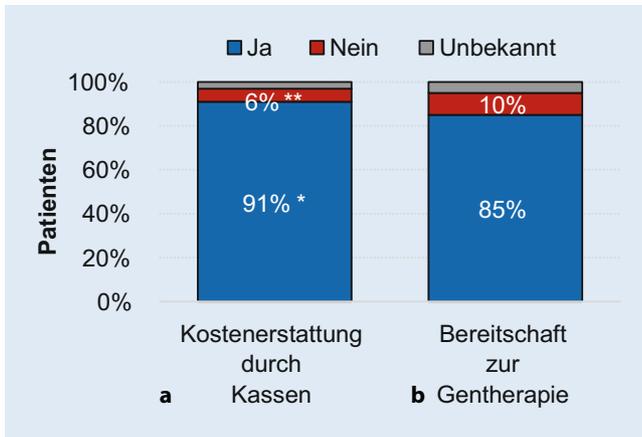


Abb. 3 ▲ (a) Kostenerstattung der molekulargenetischen Diagnostik durch die Kassen: * GKV: 79% (117 Patienten) | PKV: 12% (18 Patienten), ** GKV: 3% (5 Patienten) | PKV: 2% (3 Patienten) | keine Angabe zur Versicherung: 1% (1 Patient). (b) Bereitschaft der Patienten an einer Gentherapie teilzunehmen

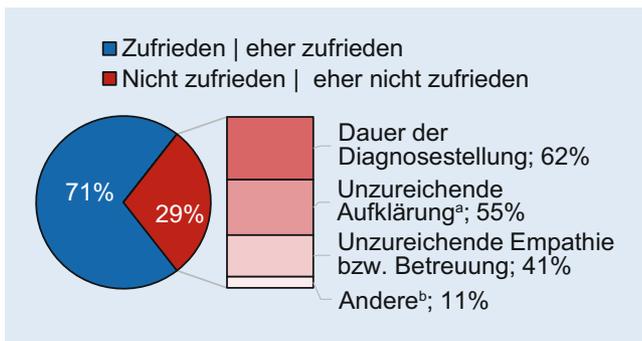


Abb. 5 ▲ Zufriedenheit mit der Diagnosestellung aus Patientensicht und Gründe für fehlende Zufriedenheit (Mehrfachnennungen möglich). ^aInklusive unzureichender Vermittlung subsidiärer Angebote (Selbsthilfegruppen oder Frühförderstellen), ^bfachliche Defizite, fehlende Überweisung an Spezialisten

in 91% der Fälle durch die Krankenkassen übernommen (■ **Abb. 3**). Lediglich 6% ($n=8$) der Patienten gaben an keine Erstattung bekommen zu haben, wobei offen ist, in welchen Jahren und aus welchen Gründen die Kosten nicht übernommen wurden. Von 3% der Patienten fehlten Angaben zur Kostenerstattung.

Einer Gentherapie steht die große Mehrheit der Befragten positiv gegenüber. Insgesamt würden sich 85% mit einer potenziellen Gentherapie behandeln lassen (■ **Abb. 3**).

Nur etwa die Hälfte (47%) der Patienten hat nach der finalen Diagnosestellung eine humangenetische Beratung wahrgenommen (■ **Abb. 4**); von diesen gaben 70% an, hierdurch neue Erkenntnisse erlangt zu haben, u.a. Erkenntnisse zu den genetischen Hintergründen der Erkrankung, Wahrscheinlichkeit der Weitergabe

an die Kinder, Polkörperdiagnostik oder die Identifikation des betroffenen Gens. Von der Hälfte der Befragten (51%), die keine humangenetische Beratung erhalten haben, gaben 5% an, dass sie durch den Augenarzt beraten worden sind, und 15%, dass eine Beratung nicht erforderlich oder gewünscht sei. Der Hauptgrund für die Nichtinanspruchnahme einer humangenetischen Beratung war mit 37% jedoch ein mangelndes Angebot bzw. die fehlende Kenntnis der Beratungsmöglichkeit.

Zufriedenheit aus Patientensicht

Die überwiegende Mehrheit der Patienten war mit der Diagnosestellung zufrieden (■ **Abb. 5**). Jedoch gab etwa jeder dritte Patient (29%) an, nicht zufrieden mit der Art und Weise der Diagnosestellung zu sein.

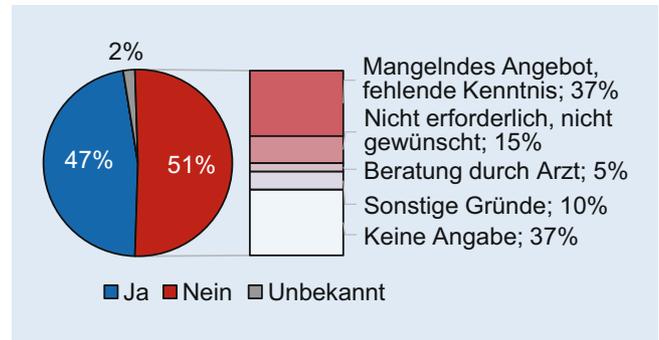


Abb. 4 ▲ Inanspruchnahme humangenetischer Beratung nach finaler Diagnose und Gründe für die Nichtinanspruchnahme, Nennung mehrerer Gründe für Nichtinanspruchnahme möglich

Die 3 Hauptgründe waren der lange Weg bis zur Diagnosestellung (62%), die unzureichende Aufklärung durch die Augenärzte inklusive der unzureichenden Vermittlung subsidiärer Angebote wie Selbsthilfegruppen oder Frühförderstellen (55%) und die mangelnde Empathie bzw. unzureichende psychosoziale Betreuung durch den Arzt (41%).

Diskussion

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie zeigen, dass trotz der nachgewiesenen Bedeutung einer molekulargenetischen Diagnostik und deren hoher Akzeptanz durch die Patienten sowohl die Diagnostik als auch eine humangenetische Beratung in der Vergangenheit noch nicht ausreichend eingesetzt wurden. Gestützt wird dieser Eindruck durch eine kürzlich veröffentlichte europaweite Umfrage, in der länderspezifisch unter anderem die genetische Testung von Patienten mit erblichen Netzhautdystrophien adressiert wurde [14]. Bei der hohen Wahrscheinlichkeit einer eindeutigen Diagnosesicherung in bis zu 80% der Patienten [4], der in der vorliegenden Studie dokumentierten hohen Patientenakzeptanz, der Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen in Deutschland [14] und dem Wegfall von Vorabgenehmigung größerer Panel-Genanalysen durch die gesetzlichen Krankenkassen zum 01.01.2021 sollte die molekulargenetische Diagnostik ein Routineangebot in der Abklärung eines Verdachts einer erblichen Netzhautdystrophie sein. Inwieweit insbesondere, die Erstattung der Panel-Genanalysen durch die Krankenkassen die routinemä-

Bige Durchführung molekulargenetischer Diagnostik im Praxisalltag vorantreiben, bleibt abzuwarten. Das molekulargenetische Ergebnis ist entscheidend für die persönliche, berufliche und familiäre Beratung im Hinblick auf Krankheitsverlauf, Einschränkungen der Lebensqualität und v. a. über zugelassene oder in Studien verfügbare medikamentöse oder gentherapeutische Therapieangebote. Dies ist besonders wichtig, da ein großer Teil der Patienten eine gentherapeutische Behandlung in Erwägung ziehen würden.

Ein wünschenswertes Ziel ist auch die Verkürzung der Diagnosezeiten, die von mindestens einem Viertel der Patienten aktuell als zu lang empfunden werden. Allerdings wird diese eher durch das Nicht-in-Betracht-Ziehen einer erblichen Netzhautdystrophie als Differenzialdiagnose bei der Abklärung unklarer Sehstörungen als durch die fehlende Indikationsstellung zur molekulargenetischen Diagnostik verursacht [1].

Die vergleichsweise lange Zeit bis zur finalen Diagnosestellung von 14 Jahren in dieser Studie lässt sich durch verschiedene Einflussfaktoren erklären. Zum einen liegt dies an der nichtrepräsentativen Umfragepopulation, bei der das Durchschnittsalter 55 Jahre betrug und nur 7 % der Befragten im Alter von 5 bis 25 Jahren waren. Diese Altersgruppe ist auch in der PRO RETINA unterproportional repräsentiert. Junge Patienten, bei denen die Diagnose häufig früher erfolgt (Median 3 Jahre nach den ersten Symptomen bei Kindern mit Morbus Stargardt) [1], waren in der Umfragepopulation wenig vertreten. Zum Zweiten sind erst aufgrund der in den letzten Jahren verfügbaren umfangreichen molekulargenetischen Diagnostik sowie der in den letzten beiden Dekaden eingeführten retinalen Bildgebung die Diagnosesicherung und die Möglichkeit zur Frühdiagnose erheblich verbessert worden, sodass für viele der älteren Patienten erst in den letzten Jahren eine Diagnosespezifizierung möglich war. Zum Dritten liegen für einen großen Teil der Patienten der subjektive Krankheitsbeginn, die initiale Diagnostik und finale Diagnosestellung länger zurück, sodass die Angaben aus der Erinnerung tendenziell unpräzise sind. Weiterhin können auch die Verwendung synonyme Begriffe bestimmter Erkrankungen und die damit

verbundene Wertung des Patienten einer Diagnose als Fehldiagnose dazu führen, dass die Einschätzung des Zeitpunkts der finalen Diagnosestellung durch den Patienten als länger eingeschätzt wurde. Wenn daher der hier erhobene Zahlenwert von 14 Jahren Diagnoseverzögerung mit Vorsicht zu betrachten ist, sind 3 Ergebnisse wesentlich: Erstens kommt es immer noch, wie auch in anderen Studien gezeigt [1], zu einer verzögerten Diagnosestellung. Die gezielte Abklärung einer ungeklärten Sehstörung mithilfe der Bildgebung, Funktionsdiagnostik, ggf. Vorstellung in Schwerpunktzentren und bei Verdacht auf eine erbliche Netzhautdystrophie mit molekulargenetischer Diagnostik ist für eine zeitnahe Diagnosesicherung wesentlich [1, 10] und vermeidet Fehldiagnosen. Zweitens wird die Aufklärung über die Befundergebnisse als unzureichend empfunden, hier erscheint die kombinierte umfassende Beratung durch Augenärzte (ggf. spezialisierte Angebote in Schwerpunkt- und Sehbehindertenzentren) und Humangenetiker sinnvoll. Dabei ist es auch wichtig, die Variabilität der medizinischen Nomenklatur zu berücksichtigen, um gefühlte Fehldiagnosen zu vermeiden. Drittens wird eine unzureichende Empathie und psychosoziale Betreuung beklagt: Die Zusammenarbeit von Ärzten mit den Anbietern verschiedener Leistungen wie Patientenselbsthilfe, vergrößernde Sehhilfen, Mobilitätstraining, Beratung für Ausbildung und Beruf sowie Beratung über finanzielle und soziale Hilfen ist für den Patienten und seine Familie von hoher Bedeutung, um die schwierige Erstdiagnose zu bewältigen.

Weitere klinische und genetische Daten aus dieser Studie sind nur unter Berücksichtigung der Umfragepopulation zu bewerten. Das mittlere Alter, bei dem erste Symptome in der Umfragepopulation auftraten, ist mit 22 Jahren vergleichsweise hoch. Wie in anderen Studien zeigte sich auch in dieser Umfrage, dass pathogene Varianten im *ABCA4*- und *USH2A*-Gen am häufigsten sind [8, 17]. Die Frequenzen anderer assoziierter Gene *RPGR*, *RP1*, *RPE65* sind dagegen überrepräsentiert. Die hohe Frequenz an *RPE65*, steht möglicherweise in Zusammenhang mit der verfügbaren Gentherapie und einer erhöhten Motivation betroffener Patienten zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien. Die Anzahl an

Patienten mit final diagnostizierter Retinitis pigmentosa ist im Vergleich zu anderen Studien [8] mehr als doppelt so hoch, sodass die Umfragepopulation auch für die Frequenz der verschiedenen Netzhautdystrophien nicht repräsentativ ist.

Fazit für die Praxis

- **Obgleich die molekulargenetische Diagnostik durch Krankenkassen unproblematisch erstattet wird und ihre Akzeptanz unter Patienten hoch ist, wurde sie zur Diagnosesicherung bisher zu selten eingesetzt.**
- **Humangenetische Beratung wird ebenfalls nur unzureichend angeboten.**
- **Um den Diagnoseweg zu verkürzen, sollte bei allen unklaren Sehstörungen der Verdacht auf erbliche Netzhautdystrophien mit einbezogen und, wenn klinisch indiziert, mit molekulargenetischer Diagnostik abgeklärt werden, ggf. in Zusammenarbeit mit auf Netzhautdystrophien spezialisierten Schwerpunktzentren.**
- **Jede Diagnose einer genetisch bedingten Erkrankung sollte mit dem Angebot einer humangenetischen Beratung verbunden werden.**
- **Die Beratung der Patienten sollte die Varianten der medizinischen Nomenklatur, die Auswirkungen auf die persönlichen Lebensbedingungen und die Kooperation mit anderen Hilfsangeboten berücksichtigen.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Katarina Stingl

Universitäts-Augenklinik, Department für Augenheilkunde, Universität Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 7, 72076 Tübingen,
Deutschland
katarina.stingl@med.uni-tuebingen.de

Förderung. Diese Studie wurde finanziert von der Novartis Pharma GmbH. Zuwendungen von Novartis an die Patientenorganisation Pro Retina Deutschland e. V. werden, wie im FSA-Kodex vorgesehen, jährlich veröffentlicht (<https://www.novartis.de/ueber-uns/unser-engagement/transparenz-von-zuwendungen-patientengruppen>).

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Kellner erhielt keinen finanziellen Ausgleich von der Novartis Pharma GmbH für die Unterstützung bei der Dateninterpretation und der Manuskripterstellung. U. K. erhielt finanzielle Kompensation für Beratertätigkeiten bzw. Referententä-

tigkeiten sowie Forschungsförderung von Bayer Vital GmbH, Heidelberg Engineering GmbH, Mylan Ltd., Novartis Pharma GmbH, Roche GmbH, Samsung GmbH. Er ist Gesellschafter der UDRBK GmbH, Vorsitzender der Vereinigung operierender Augenärzte Nordrhein, Vorsitzender des Arbeitskreises Klinischer Fragen und Mitglied des Wissenschaftlich-Medizinischen Beirats der PRO RETINA Deutschland e. V. und arbeitet aktiv in den Leitlinienkommissionen DOG/BVA mit. S. Jansen erhielt keinen finanziellen Ausgleich von der Novartis Pharma GmbH für die Unterstützung bei der Dateninterpretation und der Manuskripterstellung. F. Bucher ist Angestellte der Novartis Pharma GmbH. K. Stingl erhielt keinen finanziellen Ausgleich von der Novartis Pharma GmbH für die Unterstützung bei der Dateninterpretation und der Manuskripterstellung. K. S. erhielt finanzielle Kompensation für Beratertätigkeiten bzw. Referententätigkeiten sowie Forschungsförderung von EVICR.net, *Foundation Fighting Blindness*, Janssen-Cilag GmbH, *Kerstan Foundation*, *Lightning health*, Novartis Pharma GmbH, *Orphan disease center* (Pennsylvania), *ProQR Therapeutics N. V.*, PRO RETINA Deutschland e. V., Santen GmbH, ViGeneron GmbH.

Diese Patientenumfrage wurde von PRO RETINA Deutschland e. V. durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte durch die Firma IPSOS, Hamburg. Markos Schulte (CROLL GmbH) lieferte Unterstützung beim Medical Writing. Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Diese Patientenumfrage bedurfte keiner Genehmigung durch eine Ethikkommission. Die Erhebung der Daten erfolgte unter Wahrung der geltenden Datenschutzgesetze.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Bax NM, Lambertus S, Cremers FPM et al (2019) The absence of fundus abnormalities in Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:1147–1157. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04280-8>
- Bolz HJ (2021) Diagnostic analyses of retinal dystrophy genes: current status and perspective.

Diagnosis of inherited retinal dystrophies. Relevance of molecular genetic testing from the patient's perspective

Background: The diagnostic process of inherited retinal dystrophies (IRD) is impeded by their low prevalence and the variability of the clinical presentations; however, for patients a valid diagnosis is vital for future planning and evaluating the potential of an appropriate early treatment to delay disease progression.

Objective: Aim of the current study was to outline the patients' journeys until they receive the final diagnosis. This should help uncover diagnostic shortcomings and highlight potential for improvement with respect to the use of genetic diagnostic testing.

Material and methods: Data were collected by questionnaires and an online survey conducted by the self-help association PRO RETINA Deutschland e. V. among patients with IRD. Data were analyzed by descriptive statistics.

Results: From 15 March to 22 April 2021, 183 questionnaires were completed and 42 online interviews conducted. The surveyed population consisted of 48% female patients, mean age was 55 years and first symptoms occurred at a mean age of 22 years. On average about 14 years passed from first symptoms until final diagnosis. Only 66% of the patients reported that they had received at least 1 diagnostic genetic testing; less than half of the patients (47%) received genetic counseling. The huge majority of patients (85%) would be interested in gene therapy.

Conclusion: From the perspective of affected patients, a shortening of the time to diagnosis, the use of molecular genetic testing and the offer of genetic counseling are important to improve patient care for patients with IRD.

Keywords

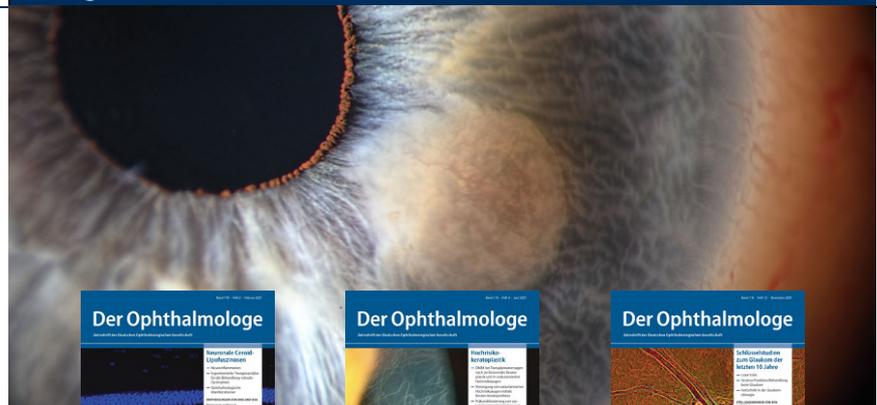
Retinitis pigmentosa · Stargardt disease · Health care research · Patient survey · Genetic counselling

- Klin Monbl Augenheilkd 238:261–266. <https://doi.org/10.1055/a-1386-5361>
- Bolz HJ, Kellner U, Priglinger S (2020) Gendiagnostik und -therapie in der Augenheilkunde. *Z Prakt Augenheilkd* 41:415–427
 - Branham K, Schlegel D, Fahim AT, Jayasundera KT (2020) Genetic testing for inherited retinal degenerations: triumphs and tribulations. *Am J Med Genet* 184:571–577. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31835>
 - Congdon N, O'Colmain B, Klaver CCW et al (2004) Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:477–485. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.477>
 - Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologisches (RG), Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) (2021) Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnkrankungen—S1 Leitlinie
 - Dockery A, Whelan L, Humphries P, Farrar GJ (2021) Next-generation sequencing applications for inherited retinal diseases. *Int J Mol Sci* 22:5684. <https://doi.org/10.3390/ijms22115684>
 - Hanany M, Rivolta C, Sharon D (2020) Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117:2710–2716. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913179117>
 - Jeffery HRC, Mukhtar SA, McAllister IL et al (2021) Inherited retinal diseases are the most common cause of blindness in the working-age population in Australia. *Ophthalmic Genet*. <https://doi.org/10.1080/13816810.2021.1913610>
 - Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadóttir R (2020) Inherited retinal disease in Norway—a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol* 98:286–295. <https://doi.org/10.1111/aos.14218>
 - Kellner U, Kellner S, Saleh M et al (2020) Hereditäre Netzhautdystrophien: Kombination ophthalmologischer Methoden zur Optimierung des Readout. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 237:275–287. <https://doi.org/10.1055/a-1118-3705>
 - Kellner U, Renner A, Herbst S et al (2012) Hereditäre Netzhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229:171–196. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280461>
 - Liew G, Michaelides M, Bunce C (2014) A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *Bmj Open* 4:e4015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004015>
 - Lorenz B, Tavares J, van den Born LI et al (2021) Current management of inherited retinal degeneration patients in Europe: results of a multinational survey by the European vision institute clinical research network. *Ophthalmic Res* 64:622–638. <https://doi.org/10.1159/000514540>
 - Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P (1991) Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. *J Fr Ophtalmol* 14:153–164
 - Shah M, Shanks M, Packham E et al (2020) Next generation sequencing using phenotype-based panels for genetic testing in inherited retinal diseases. *Ophthalmic Genet* 41:331–337. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1778736>
 - Weisschuh N, Obermaier CD, Battke F et al (2020) Genetic architecture of inherited retinal

In eigener Sache

degeneration in Germany: a large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. Hum Mutat 41:1514–1527. <https://doi.org/10.1002/humu.24064>

18. RetNet (2021) <https://sph.uth.edu/retnet/sumdis.htm>. Zugegriffen: 30.10.2021



Leitthemenübersicht von *Die Ophthalmologie*

Die Ophthalmologie bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Augenheilkunde.

Rückblick – 2021

- 01/21** Die Proliferative Vitreo-retinopathie
- 02/21** Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen
- 03/21** Die postoperative Endophthalmitis
- 04/21** OCT-Biomarker bei traktiven Makulopathien
- 05/21** Neue Glaukommedikamente
- 06/21** Hochrisikokeratoplastik
- 07/21** Originalien
- 08/21** Pseudotumor orbitae
- 09/21** Neue digitale Möglichkeiten für die Augenheilkunde
- 10/21** Orbitale Tumoren
- 11/21** Der akute retinale Zentralarterienverschluss
- 12/21** Schlüsselstudien zum Glaukom der letzten 10 Jahre

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

Rückblick & Vorschau – 2022

- 01/22 Originalien**
- 02/22** Smartphone basierte Fundusfotografie
- 03/22** UV-Schäden und UV-Schutz
- 04/22** Update korneales Crosslinking
- 05/22** Kindliche Hornhauttrübungen
- 06/22** Ökologische Nachhaltigkeit in der Augenheilkunde
- 07/22** Lymphome am und im Auge
- 08/22** Komplikationen nach vitreoretinaler Chirurgie
- 09/22** Regenerative Medizin
- 10/22** Trabekulektomie & Alternativen
- 11/22** Retinale Gefäßverschlüsse
- 12/22** Das erworbene Jaensch-Brown-Syndrom
(Änderungen vorbehalten)

Alle Inhalte der Zeitschrift finden Sie unter www.springermedizin.de/die-ophthalmologie