

Molekulargenetische Labordiagnostik

1. Indikationsstellung

Jede molekulargenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung. Sie muss mit dem Angebot einer genetischen Beratung durch einen für genetische Beratung qualifizierten Arzt¹ verbunden sein. Die Inanspruchnahme der Untersuchung und der genetischen Beratung durch die betroffene Person (den Patienten bzw. Ratsuchenden, im Folgenden immer „Patient“ genannt) ist freiwillig.

2. Einwilligung

Die molekulargenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus. Die Einwilligung nach Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Untersuchung verlangen.

3. Genetische Beratung

(Siehe hierzu auch Leitlinie Genetische Beratung)

3.1 Bei der molekulargenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen sollte spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten eine genetische Beratung durch einen für genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Die anfordernde oder untersuchende Stelle sollte

die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen. Besteht Unklarheit darüber, ob ein Beratungsangebot besteht, sollte die untersuchende Stelle die anfordernde Stelle über entsprechende Möglichkeiten informieren.

3.2 Eine genetische Beratung muss bereits vor der Untersuchung dann angeboten werden, wenn es sich um die Untersuchung einer klinisch gesunden Person handelt, bzw. wenn abzusehen ist, dass der Befund für die Familienplanung des Patienten oder dessen Angehörige von Bedeutung sein könnte. Dies gilt insbesondere für prädiktive genetische Untersuchungen für sich spät manifestierende, nicht oder nur teilweise verhinderbare und behandelbare Erkrankungen (siehe hierzu auch Richtlinie zur prädiktiven genetischen Diagnostik der Bundesärztekammer). International und national geltende Leitlinien/Richtlinien zur Durchführung prädiktiver genetischer Tests (wie z. B. die Richtlinien zur Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen bei der Huntington-Krankheit) müssen eingehalten werden.

3.3 Dem Patienten bleibt anheim gestellt, die Familienangehörigen auf die Möglichkeit oder Notwendigkeit einer molekulargenetischen Diagnostik hinzuweisen. Eine aktive Beratung (Information der Angehörigen durch den Arzt) darf nicht erfolgen.

4. Molekulargenetische Screening-Untersuchungen

Molekulargenetische Untersuchungen die den Charakter eines Bevölkerungs-Screenings haben, d. h. ohne einen spezifischen Anlass zur Abklärung der individuellen Prognose der untersuchten Probanden oder deren Nachkommen durchgeführt werden, setzen eine umfassende Aufklä-

rung und ebenfalls ein individuelles Beratungsangebot voraus.

5. Untersuchung von Kindern und Jugendlichen

(Siehe hierzu auch Leitlinie Genetische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen)

Die Untersuchung klinisch gesunder Minderjähriger setzt in der Regel deren Einwilligungsfähigkeit voraus. Eine Ausnahme kann dann gesehen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person ergeben.

6. Herkunft und Qualität von Untersuchungsproben

Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein. Wenn Zweifel an der Herkunft und Qualität des zur Untersuchung eingeschickten Materials bestehen, muss das molekulargenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die hierdurch eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor Durchführung der Diagnostik hinweisen.

7. Umfang der Untersuchung

Der Umfang einer molekulargenetischen Laboruntersuchung sollte der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

8. Molekulargenetische Pränataldiagnostik

8.1 Zur molekulargenetischen Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie gehören die molekulargenetische Untersuchung von nativen und langzeitkulti-

¹ Im Text werden Bezeichnungen wie „Arzt“, „Patient“ etc. einheitlich und neutral für „Arzt“ und „Ärztin“ sowie „Patientin“ und „Patient“ verwendet.

vierten Fruchtwasser- oder Chorionzotenzellen sowie von fetalen Blutzellen.

8.2 Bei der molekulargenetischen Pränataldiagnostik muss eine Kontamination mit mütterlichem Gewebe abgeklärt werden. Deshalb wird empfohlen, für jede molekulargenetische Pränataldiagnostik grundsätzlich auch eine Blutprobe der Mutter anzufordern, um gegebenenfalls unverzüglich eine molekulargenetische Kontrolluntersuchung auf Kontamination mit mütterlichem Gewebe durchführen zu können.

8.3 Wenn durch den molekulargenetischen Pränataldiagnostikbefund selbst eine Kontamination mit mütterlichem Gewebe ausgeschlossen werden kann, kann auf eine molekulargenetische Kontrolluntersuchung verzichtet werden. In allen anderen Fällen muss eine Kontrolluntersuchung auf Kontamination mit mütterlichem Gewebe durchgeführt werden. Hierzu gehören insbesondere folgende diagnostische Situationen:

- bei direkter Gendiagnostik:
 - wenn kindlicher und mütterlicher Genotyp identisch sind;
 - wenn die in Frage stehende Mutation eine Deletion ist, die bei der Pränataldiagnostik nicht nachgewiesen wurde.
- bei indirekter Gendiagnostik:
 - wenn kindlicher und mütterlicher Genotyp identisch sind. Zur Überprüfung des Vorhandenseins paternalen Allele sollten ggf. auch Marker herangezogen werden, die nicht aus der diagnoserelevanten Region stammen;
 - wenn der Risiko-Haplotyp wie bei der sog. Ausschlussdiagnostik nicht bekannt ist.

Eine maternale Kontamination der fetalen DNA ist dann mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen, wenn der kindliche und mütterliche Genotyp unterschiedlich sind oder wenn kindliche und mütterliche Allele mehrerer polymorpher Marker nicht vollständig übereinstimmen.

9. Wissenschaftlich begründete humangenetische Beurteilung molekulargenetischer Befunde

Die Befunderstellung einer molekulargenetischen Postnatal- und Pränataldiagnostik bedarf einer wissenschaftlich

begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie sollte eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

9.1 Die schriftliche humangenetische Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes sollte auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen sollten klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung sollte beantwortet werden. Gegebenenfalls sollte im Befundbericht auf die genetische Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

9.2 Im Einzelnen sollte die schriftliche humangenetische Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes Folgendes enthalten:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. 1 von 2);
- Name und Adresse des untersuchenden Labors, sowie Name des verantwortlichen Laborleiters;
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.;
- Befunddatum;
- Name und Geburtsdatum der untersuchten Person, gegebenenfalls deren ethnische Zugehörigkeit (wegen der eventuellen Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit eines Mutationsausschlusses, wenn keine Mutation gefunden wird), Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe;
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z.B. EDTA-Blut, Amnionzellen, Chorionzotten, DNA etc.);
- Entnahmedatum, wenn bekannt;
- Eingangsdatum;
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung;
- Eigenanamnese, Familienanamnese, wenn bekannt;
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors;

- angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang (Benennung der untersuchten Mutationen, Detektionsrate unter Berücksichtigung der Ethnizität);
- kurze und eindeutige Angabe des Untersuchungsergebnisses als Genotyp in der international gültigen Nomenklatur;
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war;
- an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes;
- ggf. Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners;
- ggf. Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen;
- Im Befund sollte ein Hinweis auf einen evtl. tel. bereits durchgegeben Befund (Ersterggebnisse) und eine evtl. Korrektur dieser enthalten sein;
- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/ Naturwissenschaftler.

10. Archivierung

Die für die Befunderhebung relevanten Untersuchungsmaterialien müssen mindestens bis zum Abschluss des Untersuchungsauftrags aufgehoben werden. In der Pränataldiagnostik sollten die Untersuchungsmaterialien mindestens bis zur Geburt des Kindes aufgehoben werden. Die Dauer der Aufbewahrung der sonstigen Dokumentation (Anforderung mit Indikation, Bearbeitungsprotokoll, Analysebogen, Bildarchivierung, Abschlussbefund) unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen.

11. Personelle Voraussetzungen

Um eine ausreichende Qualität der Befunderhebung zu garantieren, sollte eine hinreichende quantitative und qualitative personelle Ausstattung des Labors gewährleistet sein.

11.1 Für die technische Durchführung und die Erstellung des Befundes sollte ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler (Fachhumangenetiker/in GfH/GAH²) oder ein entsprechend qualifizierter Arzt (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik) verantwortlich sein. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt. Für die medizinische Beurteilung des Befundes ist ein qualifizierter Arzt verantwortlich.

11.2 Die technischen Mitarbeiter sollten eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Es sollten schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen

11.3 Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

12. Räumliche und apparative Voraussetzungen

12.1 Die Arbeitsräume sollten für Laborarbeiten geeignet sein. Insbesondere müssen folgende Regeln beachtet werden:

- Der Bereich der Probenvorbereitung sollte vom Analysenbereich im Laboratorium räumlich getrennt sein. Eine räumliche Trennung der prä- und post-PCR-Bereiche ist unabdingbar.
- Die Untersuchungsmaterialien sind getrennt von Kontrollmaterialien und Reagenzien zu lagern.
- Eine effiziente Dekontamination der Arbeitsflächen in den Arbeitsräumen sollte gewährleistet sein.
- Der Zugang zu den einzelnen Bereichen sollte zur Vermeidung von Kontaminationen geregelt sein.

Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen

müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein.

12.2 Alle wichtigen Laborgeräte sollten in doppelter Ausführung vorhanden sein. Soweit dies nicht möglich ist, sollte ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten. Für jedes Gerät sollte eine leicht zugängliche betriebsspezifische Arbeitsanweisung vorliegen.

13. Qualitätssicherung

13.1 Interne Qualitätssicherung. Das Labor sollte für alle Untersuchungsverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Veröffentlichte, krankheits-spezifische Leitlinien zur genetischen Labordiagnostik sind dabei zu beachten. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit – geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

13.2 Externe Qualitätssicherung. Soweit externe qualitätssichernde Maßnahmen (Ringversuche) angeboten werden, sollte das Labor an allen für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Untersuchungsproben mit anderen Laboren dringend zu empfehlen.

14. Qualifikationen

Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung molekulargenetischer Befunde und Gutachten zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet.

15. Sonstiges

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für

Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Vorsitzender

Prof. Dr. P. Propping, Institut für Humangenetik, Universität Bonn

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

Präsident

Dr. Bernt Schulze, Hannover

Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Prof. Dr. Manfred Stuhmann-

Spangenberg, Hannover (Sprecher)

PD Dr. Thomas Liehr, Jena

PD Dr. Barbara Fritz, Marburg

(Delegierte des BVDH)

Dr. Dieter Gläser, Neu-Ulm

(Delegierter des BVDH)

Erstellungsdatum: Juni 1997

Veröffentlicht: medgen 9 (1997): 553–559

1. Überarbeitung: 2006 durch die seinerzeitige Leitlinien-Kommission des BVDH: Prof. Dr. Gerhard Wolff, Freiburg (Sprecher), Prof. Dr. Karsten Held, Hamburg, Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover, Prof. Klaus Zerres, Aachen

2. Überarbeitung: 1.4–1.6.2007 durch die Mitglieder des BVDH und der GfH im Online-Verfahren

3. Überarbeitung: 26.6.2007 durch die GfH-Leitlinien-Kommission

Verabschiedung: 27.9.2007 durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Überprüfung geplant März 2010

² Deutsche Gesellschaft für Humangenetik/ Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik.