



Laborqualität sichern – molekular- und zytogenetische Ringversuche des BVDH e. V.

Kunz, J¹, Brandt, S²

Mit den Regelungen des SGB V durch das GKV-Modernisierungsgesetz und das Gendiagnostikgesetz macht der Gesetzgeber deutlich, dass Mediziner „zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet“ sind. Der Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. kommt gemäß seiner Satzung dieser Verpflichtung nach, indem er Ringversuche anbietet, mit denen die Qualität diagnostischer Laborleistungen regelmäßig geprüft wird.

Erstmals wurden 1993 für die molekulargenetische Diagnostik innerhalb des Faches Überlegungen zur Organisation qualitätssichernder Maßnahmen angestellt. Leitgedanke war die Forderung, sowohl die Qualität der Laborleistung als auch die häufig schwierigen Befundinterpretationen zu erfassen. Auf Grund unterschiedlicher methodischer Ansätze zur labortechnischen Bearbeitung sowie einer Vielfalt von ursächlichen Mechanismen genetisch bedingter Erkrankungen wurde ein dezentrales Modell der Qualitätssicherung gewählt. Schon 1994 und 1995 fanden erste molekulargenetische Pilotringversuche statt, die vom damaligen Berufsverband medizinische Genetik e. V. (BVmedgen) initiiert wurden. Hierzu zählten sechs Ringversuche, um verschiedene methodische Ansätze für die diagnostischen Fragestellungen zu erfassen: Cystische Fibrose (CF, Bestimmung der sechs häufigsten Mutationen (PCR)), Fragiles-X-Syndrom (FRAXA, Bestimmung der Länge des CGG-Repeats bei Prä- und Vollmutationen (Southern Blot)), Huntington-Erkrankung (HD, Bestimmung des CAG-Repeats (PCR)), Myotone Dystrophie (DM, Bestimmung der Länge des CTG-Repeats), Beta-Thalassämie (Bestimmung von bekannten Punktmutationen (Antisense Oligonukleotide (ASO), Sequenzierung) sowie Duchenne/Becker-Dystrophie (DMD/BMD, Deletionscreening, Multiplex-PCR, Haplotypanalyse). Die Anzahl der Teilnehmer für alle Ringversuche lag 1994/95 bei 52 Laboren, in den Jahren 1995/96 schon bei 104 Laboren (1).

Zeitgleich mit der Einführung der molekulargenetischen Ringversuche starteten 1993 die ersten zytogenetischen Ringversuche ebenfalls unter der Ägide des BVmedgen, an denen über 60 Laboratorien aus der Bundesrepublik Deutschland teilnahmen. Basierend auf dem Bewertungsschema der British Association of Clinical Cytogeneticists (1988) wurden Qualität der Chromosomenpräparation und Zeitdauer bis zur Befundmitteilung bewertet. Als Folge einer kontinuierlichen externen zytogenetischen Qualitätssicherung konnte ein Anstieg in der durchschnittlichen Bänderungsauflösung in der Zeit von 1994 bis 1999 von unter 400 bphs (bands per haploid set) auf ca. 450 bphs in pränatalen und von ca. 400 bphs auf ca. 500 bphs in postnatalen Untersuchungen beobachtet werden. Der Erfolg der externen Qualitätssicherung war auch daran abzulesen, dass der Anteil der Teilnehmer, die eine Bänderungsauflösung von 400 bphs oder mehr erreichen, in dem vorgenannten Zeitraum bei den pränatalen Ringversuchen von ca. 50 % auf 93 % und in den postnatalen Ringversuchen von 60 % auf 95 % anstieg (2,3).



Zusätzlich zur Einführung von Ringversuchen sowohl im molekular- wie auch im zytogenetischen Labor wurde zur Sicherung und langfristigen Anhebung der Qualität die Einführung einer internen Qualitätssicherung durch regelmäßige Weiterbildung und Festlegung von standardisierten Verfahrensweisen durch sogenannte „Best Practice“-Protokolle vorangetrieben.

Die Einführung der externen Qualitätsmaßnahmen in unserem Fachgebiet war Wegbereiter für die Akkreditierung humangenetischer Labore durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS) nach DIN/EN ISO/IEC 15189 und führte zudem zur Einbindung in die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK, Kapitel 5) (4).

Der Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) betreibt seit dem Jahr 2011 eine Web-basierte Ringversuchsplattform (www.bvdh-ringversuche.de). Mittlerweile sind mehr als 250 Labore registriert und nehmen regelmäßig an den verschiedenen Ringversuchen teil, knapp 60 Gutachterinnen und Gutachter unterstützen die Ringversuchsleitungen bei der Bewertung der eingereichten Unterlagen. Die Zahl der Teilnehmer je Ringversuch reicht derzeit von ca. 20 Laboren (RV Genetische Beratung) bis etwa 75 Labore (RV Labororientierte QS – Postnatale Diagnostik).

Der BVDH ist seit Januar 2020 durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS) als Anbieter von Eignungsprüfungen nach DIN EN ISO/IEC 17043:2010 akkreditiert und im Weiteren durch die Bundesärztekammer als Referenzinstitution zertifiziert. Zurzeit werden im Bereich der prä- und postnatalen Zytogenetik sechs Ringversuche und im Bereich der Tumorzytogenetik zwei Ringversuche angeboten (5). Zudem wurden für weiterentwickelte Labortechniken, wie z. B. die Array-Diagnostik und Hochdurchsatzsequenzierung, im Bereich der Bioinformatik Ringversuche als externe Qualitätssicherung etabliert. Auch die genetische Beratung ist als Ringversuch im Angebot, um eine qualitätsgesicherte Vereinheitlichung bei humangenetischen Gutachten anzustoßen (6).

Auf Grund der stetigen Weiterentwicklung genetischer Labortechniken und der daraus resultierenden Überarbeitung und Bekanntgabe der RiliBÄK vom 30.05.2023 wird das Ringversuchsangebot des BVDH ausgebaut, um die Qualität der humangenetischen Diagnostik weiterhin zu unterstützen und voranzutreiben (4). Dabei ist es wichtig, dass wir auch im nationalen Rahmen die Anforderung an die gewünschte Qualität der humangenetischen Diagnostik mitgestalten und diese Qualitätssicherung auch sichtbar machen. Entsprechend wird in diesem Jahr ein erster Pilotingversuch für die Hochdurchsatzsequenzierung: Molekulare Analyse von konstitutionellen Varianten (RiliBÄK, Tab. B5-6, Externe QS bei Hochdurchsatz-sequenzierung (NGS), Molekulare Analyse von konstitutionellen Veränderungen) angeboten. Entgegen anderen NGS-Ringversuchsanbietern sollen die Ringversuche des BVDH auch die Interpretation der nachgewiesenen Varianten im klinischen Kontext berücksichtigen. Weitere RiliBÄK-relevante molekulargenetische Ringversuche unter Berücksichtigung insbesondere der von der EMQN angebotenen Leistungen sind in Planung.



Für die wachsende Anzahl an Ringversuchen benötigt der BVDH als Ringversuchsorganisation die Unterstützung von Fachkolleginnen und Fachkollegen als Ringversuchsleitende oder als Begutachtende. Vor allem aus dem Bereich der Begutachtenden erhalten wir positive Rückmeldung, dass durch das persönliche Engagement des Einzelnen der Blick auf die eigene Arbeit im Labor geschärft und dadurch Verbesserungen angestoßen werden. Seit zwei Jahren bringen wir zudem erfahrene Gutachterinnen und Gutachter mit jüngeren Kolleginnen und Kollegen in sog. Begutachtungstandems zusammen, um bei der Begutachtung einen fachlichen Austausch zu ermöglichen und den Einstieg in die Begutachtungstätigkeit zu erleichtern.

Die Bereitschaft, sich für die externe Qualitätssicherung in der Humangenetik zu engagieren, ist aber nicht nur von einzelnen Personen abhängig, sondern erfordert auch die Unterstützung und Einsicht der Laborleitungen. Denn ohne die von uns allen verantwortete Durchführung der externen Qualitätssicherungsmaßnahmen in unserem Fachgebiet würde die Qualität im genetischen Labor unwiederbringlich Schaden nehmen, mehr noch: Sie würde uns als Humangenetikern durch andere Fachgruppen aus den Händen genommen werden.

Literatur:

- (1) Müller-Reible, CR (1996) Qualitätssicherung der molekulargenetischen Diagnostik. Med. Genetik 2, 192-193.
- (2) Held KR, Eiben B, Miny, P (2000) The long-term effect of external quality assessment on performance in service cytogenetics. Cytogenet Cell Genet 91, 124-127.
- (3) Held KR, Brandt S, Eiben B (2008) 20 Jahre externe Qualitätssicherung in der Zytogenetik. Lang- zeitauswirkungen auf die Untersuchungsqualität der teilnehmenden Labors aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. medgen 20, 353-360.
- (4) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 120, Heft 21-22, 2023.
- (5) Rieder H, Kunz J, Siebert R, Haferlach C (2014) Quality assurance in leukemia cytogenetics by web-based processing of inter-laboratory tests. E.C.A. Newsletter 34, 29-30.
- (6) Eck et al. (2022) Web-based External Quality Assessment (EQA) for genetic diagnostics provided by the German Association of Professionals for Human Genetics (BVDH), E.C.A. Newsletter 49, 2-4.

***Affiliation:**

¹BVDH e.V.

Liniestraße 127

10115 Berlin

² BVDH e.V.

Koordinationsstelle Qualitätssicherung

c/o Textlupe Lektorat UG (haftungsbeschränkt)

Kinzweilerstr. 6

52249 Eschweiler

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.
BVDH aktuell II/2024



***Korrespondenzautor:**

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Kunz, e-mail: kunz@bvdh.de

Frau Susanne Brandt, e-mail: brandt@bvdh.de