

medgen 2018 · 30:469–522
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>
Online publiziert: 9. Januar 2019
© Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All rights reserved 2019

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)¹
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)²

¹München, Deutschland

²Berlin, Deutschland

S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung

Einleitung

Die Fortschritte in der humangenetischen Diagnostik waren Anlass 2011 vier bis dahin entwickelte S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH) zur genetischen Beratung und zur genetischen Labordiagnostik in einer S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ zusammenzufassen und auf eine breite, fachübergreifende Basis zu stellen. Die bestehenden S1-Leitlinien zur genetischen Beratung, zur molekulargenetischen, molekularzytogenetischen und zytogenetischen Labordiagnostik waren durch eine modular aufgebaute S2k-Leitlinie ersetzt und durch ein Modul zur tumorzytogenetischen Labordiagnostik ergänzt worden.

In den fünf Jahren seit Publikation der ersten Fassung wurden die rechtlichen Rahmenbedingungen genetischer Untersuchungen (geregelt durch das Gendiagnostikgesetz und vollumfänglich in Kraft getreten 2012, sowie durch seither erstellte begleitende Richtlinien der Gendiagnostikkommission) und die qualitätssichernden Bestimmungen (geregelt durch die Neufassung von 2014 der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“) weiter präzisiert und ausgeweitert. Viele, z. T. grundlegende Positionen aus den früheren S1-Leitlinien und der S2k-Leitlinien „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ finden sich in den o. g. Richtlinien und gesetzlichen Bestimmungen wieder.

Die nun erfolgte Aktualisierung der S2k-Leitlinien „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ trägt dem zwischenzeitlichen technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung. Sie soll über die einschlägigen rechtlichen Bestimmungen hinaus Handlungsempfehlungen zur Anwendung humangenetischer Leistungen in der klinischen Diagnostik und Patientenversorgung geben. Dabei wurde der modulare Aufbau der Leitlinien beibehalten, sodass jedes Modul als eigenständiges Dokument verwendet werden kann. In diesem Sinne wurde auch in der aktualisierten Fassung auf Querverweise weitgehend verzichtet und grundlegende Kernaussagen finden sich in den einzelnen Modulen gesondert wieder.

Durchführung der Aktualisierung

Die Koordination der Leitlinienaktualisierung oblag der Leitlinienkommission der GfH, bestehend aus PD Dr. Andreas Dufke (Sprecher), Prof. Dr. Karin Hoffmann, Dr. Gabriele Wildhardt (BVDH-Delegierte) und PD Dr. Frank Oeffner (BVDH-Delegierter). Zu jedem der fünf Module wurde 2015 eine Expertengruppe eingerichtet, die ausgehend von der ersten Fassung der S2k-Leitlinien Literaturrecherchen betreiben und die Ergebnisse in die Aktualisierung für die jeweiligen Module einfließen lassen sollte. Die Zusammensetzung der Expertengruppen sollte möglichst breit die Anwendungsgebiete der jeweiligen Module in der universitären und niedergelassenen fachärztlichen und naturwissenschaftlichen humangenetischen Versorgung widerspiegeln. Für die Aktualisierung wurden neben einer Schlagwortsuche in PubMed auch die Online-Veröffentlichungen anderer Fachgesellschaften wie z. B. der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG), der Amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik (ASHG), des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) oder Leitlinien bzw. Richtlinien der Gendiagnostikkommission der Bundesärztekammer, Eurogentest, Weltgesundheitsorganisation (WHO), Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) etc. konsultiert. Parallel erfolgte die Einladung weiterer Fachgesellschaften zur Mitarbeit an der Leitlinienaktualisierung. Der durch die Expertengruppen aktualisierte Leitlinienentwurf wurde in einem öffentlichen Anhörungsverfahren im selben Jahr den Mitgliedern der GfH und des BVDH vorgestellt. Die durch die Expertengruppen und aus der Anhörung erstellten Fassungen wurden auf einer zweitägigen Leitlinienkonferenz (05.02. und 06.02.2016 in Fulda) vorgestellt und im Plenum diskutiert. Bei diesem Arbeitstreffen mit 53 Teilnehmern aus 18 Fachgesellschaften und Berufsverbänden sowie eingeladenen Experten wurde auch das weitere Vorgehen sowie der weitere Ablauf des Delphi-Verfahrens zur formalen Konsensfindung der Handlungsempfehlungen und Kernaussagen im Online-Rückmeldeverfahren beschlossen.

Für die Konsensfindung wurden durch die fünf Expertengruppen Statements und Kommentare ausgewählt, die nach Harmonisierung durch die Autoren der Module den zuvor von den Fachgesellschaften/Verbänden benannten Mandatsträgern (neben 10

Delegierten der GfH und des BVDH 30 Mandatsträger aus 28 Fachgesellschaften/Verbänden, Liste siehe [Tab. 1](#)) zur Abstimmung gegeben wurden. Jede beteiligte Fachgesellschaft bzw. jeder Verband hatte die Möglichkeit, sich an der Konsensuskonferenz der gesamten Leitlinie oder an ausgewählten Modulen zu beteiligen. Ausgewählt zur Abstimmung wurden spezifische Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der Leitlinien. Nicht abgestimmt, damit Bestandteil des Hintergrundtextes, wurden Handlungsempfehlungen, für welche als „good clinical practice“ allgemeiner Konsens vorausgesetzt werden konnte und welche aufgrund übergeordneter rechtlicher Regelungen nicht abstimmungsfähig im Rahmen der Leitlinienentwicklung waren.

Die Teilnehmer an der Delphi-Befragung wurden gebeten zum Hintergrundtext sowie zu jedem Statement und Kommentar ihre Zustimmung oder Ablehnung anzugeben, unter der Angabe evtl. Änderungsvorschläge. Die Rückmeldung der Vorschläge erfolgte an den Sprecher der Leitlinienkommission. Die Zustimmungquoten sowie Änderungsvorschläge wurden an die Expertengruppen der jeweiligen Module weitergegeben. Unter Berücksichtigung der Änderungsvorschläge aus der ersten Runde der Konsensuskonferenz zu den Statements und Kommentaren wurden die fünf Module durch die jeweiligen Expertengruppen überarbeitet, harmonisiert und, im Falle abstimmungsrelevanter Änderungsvorschläge, ggf. nach Rücksprache mit den einreichenden Teilnehmern zur erneuten Begutachtung an die Teilnehmer der jeweiligen Module der ersten Runde der Konsensuskonferenz gesandt. Nach der zweiten Runde der Konsensuskonferenz für die vier Labormodule und der dritten Runde für das Modul „Genetische Beratung“ wurden noch redaktionelle Änderungen an einigen Statements oder Kommentaren (nachfolgend mit K gekennzeichnet) vorgenommen. In den einzelnen Modulen ist gekennzeichnet, durch welche Fachgesellschaften diese getragen werden. Der Aktualisierungsprozess und das Delphi-Verfahren wurden durch eine Vertreterin der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)* begleitet.

Die konsensbasierten Empfehlungen und Statements sind in den Modulen hervorgehoben und mit der Angabe der Konsensstärke (Stärke der Zustimmung der Abstimmungsberechtigten innerhalb der Konsensuskonferenz; [Tab. 2](#) und [3](#), siehe letzte Seite dieser Leitlinie) versehen.

Modul Genetische Beratung

Autoren dieser Fassung

Modulleitung:

Ute Moog gemeinsam mit Sabine Hentze
Vertreter der Leitlinienkommission (ex officio):
Katrin Hoffmann

Mitglieder:

Stefan Aretz
Almuth Caliebe
Ute Grasshoff
Wolfram Henn
Sabine Hoffjan
Dieter Meschede

Beteiligung am modulspezifischen Delphiverfahren

- Arbeitsgemeinschaft* Onkologische Pathologie (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO) + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
- Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
- Bundesverband Deutscher Pathologen (BVP)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Immungenetik (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

* Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

Inhalt

- Einleitung
- Statements und Kommentare
- 1. Allgemeines
- 2. Indikation
- 3. Inanspruchnahme, Rahmenbedingungen
- 4. Qualifikationen
- 5. Umfang der genetischen Beratung
- 6. Inhalte der genetischen Beratung
- 7. Genetische Beratung zu prädiktiver Diagnostik
- 8. Genetische Beratung zu pränataler und pränataler Diagnostik
- 9. Genetische Beratung zu somatischer Diagnostik
- 10. Genetische Beratung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen
- 11. Information von Angehörigen
- 12. Humangenetische Stellungnahme
- 13. Qualitätssicherung der genetischen Beratung
- Literaturverzeichnis

Einleitung

Die Humangenetik ist ein eigenständiges Fachgebiet der Humanmedizin und vereint klinische, beratende und labordiagnostische Expertise. Arzt- und Facharztvorbehalte zur Ausübung humangenetischer Tätigkeiten sind im Gesetz zur Ausübung der Heilkunde (§ 1) und dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) ausgeführt. Das GenDG ist seit 2010 verbindliches, übergeordnetes Rahmenwerk und wird in den einzelnen Abschnitten dieser Leitlinie nicht erneut im Wortlaut zitiert.

Genetische Krankheitsbilder kommen in allen Bereichen der Medizin vor – die Humangenetik hat deshalb eine ausgeprägte interdisziplinäre Funktion. In diesem Modul werden die qualitativen Erfordernisse einer genetischen Beratung formuliert, die entsprechend auch als Referenz in krankheitsspezifischen Leitlinien zu genetisch bedingten Erkrankungen Eingang finden sollte.

Die Humangenetik befasst sich sowohl mit seltenen (Häufigkeit < 1:2000) als auch mit häufigen (epi)genetisch (mit)bedingten Erkrankungen. Nach heutigen Schätzungen haben etwa 80 % dieser seltenen Erkrankungen eine genetische Hauptursache (www.bmg.bund.de). Sie können angeboren (Keimbahnmutationen) oder im Lebensverlauf entstanden sein (z. B. somatische Mutationen) und damit nur in einer Zellpopulation oder einem Gewebe vorliegen.

Neue Anforderungen an Indikationsstellung und genetische Beratung stellen genomweite Analysen mit der Möglichkeit von Zusatzbefunden aus Keimbahn- und Gewebediagnostik.

Die genetische Beratung stellt einen wichtigen Teilaspekt der klinisch-genetischen Tätigkeit des Facharztes für Humangenetik dar. Sie ist Bestandteil einer fachärztlichen Tätigkeit, die auf der Kenntnis des Zusammenhangs zwischen genetischen Veränderungen und dem klinischen Bild von Krankheiten beruht. Sie umfasst die Fähigkeit, die individuelle genetische Konstitution und die daraus resultierenden klinischen Manifestationen im familiären Kontext zu erkennen und durch körperliche Untersuchung,

klinische Zusatzuntersuchungen und geeignete genetische Analysen nachzuweisen. Sie erfordert die Expertise, betroffenen Personen, ihren Familien und Ärzten anderer Fachrichtungen die Bedeutung erhobener Befunde als Basis für medizinische und persönliche Entscheidungen zu erläutern [46]. Die *genetische Beratung* ist somit essenzieller, aber nicht alleiniger Bestandteil klinisch-humangenetischer Tätigkeit.

Von der fachärztlichen genetischen Beratung durch Fachärzte für Humangenetik oder Fachärzte mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik ist die fachgebundene genetische Beratung zu unterscheiden, die laut GenDG durch Fachärzte anderer Fachgebiete im Rahmen des jeweiligen Gebietes bei Anforderung genetischer Untersuchungen vorgenommen werden kann [49]. Fachgebunden bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine genetische Beratung im Hinblick auf fachspezifische Fragestellungen erfolgt, die im Rahmen des jeweiligen ärztlichen Fachgebietes anfallen und keine übergreifende, die Fachgrenzen überschreitende genetische Expertise erfordern. Die geforderte Kompetenz kann derzeit durch Nachweis einer einmaligen Fortbildung mit abschließender Prüfung wie in der Richtlinie dargestellt erlangt werden [48].

Statements und Kommentare

1. Allgemeines

Die folgenden Kapitel zu Umfang, Inhalten, schriftlicher Stellungnahme und Information von Angehörigen sind für die genetische Beratung im Allgemeinen gültig. Sie umfasst insbesondere krankheitsspezifische Fragestellungen sowie diagnostische Untersuchungen und Befunde. Diagnostische Untersuchungen im Sinne dieser Leitlinie sind klinische, biochemische, zyto-, molekularzyto- und molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis einer angeborenen (Keimbahn-Mutation) oder erworbenen (z. B. somatischen) genetischen Veränderung als Ursache, modifizierender Faktor oder Risikofaktor für eine Erkrankung. Besonderheiten sind in eigenen Kapiteln zur genetischen Beratung vor prädiktiver und Pränataldiagnostik, somatischer Diagnostik und Beratung von nicht-einwilligungsfähigen Personen aufgenommen.

1.1.

Genetische Informationen können erhebliche Bedeutung für die gesundheitliche Vorsorge und Therapie, für die individuelle Lebensplanung und insbesondere für reproduktive Entscheidungen erlangen. Diese können nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Partner bzw. Familienangehörige betreffen [1–4, 13, 14, 23, 24, 28, 44, 45].

1.2.

Deshalb kommt einer Beratung über genetische Merkmale, medizinische Befunde und Erkrankungswahrscheinlichkeiten sowie der Beratung vor und nach genetischen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu [3, 6, 46, 47, 12, 13, 23–25].

Kommentar Genetische Untersuchungen mit einer anderen Zweckbestimmung als einer diagnostischen, prädiktiven oder

pränatalen Untersuchung fallen nicht unter die Festlegungen dieser Leitlinie. Dies betrifft z. B. Untersuchungen im Rahmen der Vorbereitung von Transfusionen von Blutkomponenten (z. B. Blutgruppen-Typisierung) oder bei Organ-, Stammzell- oder Gewebetransplantationen (z. B. HLA-Typisierung im Rahmen der Testung auf Gewebeverträglichkeit außerhalb des Sonderfalles einer pränatalen Typisierung).

Kommentar Ausgenommen sind auch staatliche/öffentlich empfohlene Screening-Programme auf erbliche Stoffwechselerkrankungen wie z. B. die Phenylketonurie.

1.3.

Hinsichtlich der gesetzlichen Rahmenbedingungen wird auch auf das Gendiagnostik-Gesetz [38] und sich anschließende Richtlinien [49, 50] sowie das Schwangerenkonfliktgesetz [39] verwiesen.

1.4.

Die Genetische Beratung ist ein persönlicher Kommunikationsprozess zwischen einem hierfür besonders qualifizierten (Fach) Arzt und dem Patienten. Die Art der zu bearbeitenden Fragestellung erfordert eine Kommunikation im Sinne der personenzentrierten Beratung [4, 5, 47, 31].

Kommentar Patienten im Sinne dieser Leitlinie sind sowohl selbst erkrankte Personen als auch klinisch gesunde „Ratsuchende“.

1.5.

Die Genetische Beratung zeichnet sich durch einen ergebnisoffenen, non-direktiven Ansatz aus [36, 37]. Aufgrund der jeweils eigenen Autonomie von Patient und Arzt kann ein Dissens nicht prinzipiell ausgeschlossen werden und sollte dann in der Akte dokumentiert werden [5, 7, 22, 31].

1.6.

Die Genetische Beratung soll einem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung [3–6, 18, 23–25, 31, 47, 53].

Konsensusstärke: starker Konsens

1.7.

Die Genetische Beratung findet in der Regel in der Sprechstunde eines Facharztes für Humangenetik oder eines anderen speziell qualifizierten Arztes statt. Form und Inhalte der genetischen Beratung sowie erforderliche Qualifikationen werden in den folgenden Abschnitten genauer definiert [49].

Kommentar Eine Genetische Beratung kann auch außerhalb der Sprechstunde erfolgen, z. B. in einem Krankenhaus im Rahmen eines Konsils.

Kommentar Die persönliche Beratung kann durch schriftliche oder elektronische Medien ergänzt (Infoblätter, Videostreaming etc.), darf aber nicht hierdurch ersetzt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

2. Indikation

Die Indikation zur genetischen Beratung ist bei Fragestellungen gegeben, die mit dem Auftreten oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer (epi)genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zusammenhängen [3, 4, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 54, 55]. Auch teratologische Fragestellungen können eine Indikation zur genetischen Beratung darstellen. Indikationen sind insbesondere die klinische und genetische (Differenzial)Diagnostik aus Keimbahn- und Tumorgewebe bei einer manifesten Erkrankung, die prädiktive Diagnostik, Heterozygoten-Untersuchung sowie die Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik.

Kommentar Die Indikation kann auch in einer subjektiven Besorgnis des Patienten bestehen.

3. Inanspruchnahme, Rahmenbedingungen

3.1.

Die Inanspruchnahme der genetischen Beratung ist freiwillig. Sie darf nur unter Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen allgemein geforderten Rahmenbedingungen durchgeführt werden [4, 7, 47, 15, 31].

Kommentar Zu den genannten allgemeinen Rahmenbedingungen zählen u. a. Aufklärungspflicht, Schweigepflicht und Datenschutz.

3.2.

Je nach Fragestellung kann die Hinzuziehung weiterer ärztlicher oder nicht-ärztlicher Fachkräfte erforderlich werden. Dies darf nur mit ausdrücklicher Einwilligung des Patienten erfolgen [1, 3–5, 7, 12, 16, 47, 56].

3.3.

Die Teilnahme einer weiteren Vertrauensperson am Beratungsgespräch sollte, wenn vom Patienten gewünscht, ermöglicht werden [22].

Konsensusstärke: starker Konsens

3.4.

Die Genetische Beratung soll in einer sprachlich verständlichen Form erfolgen, ggf. unter Hinzuziehung eines Sprachmittlers [3–5].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dabei kann es sich um einen Dolmetscher, eine übersetzende Begleitperson, einen Gebärdendolmetscher etc. handeln.

Kommentar Bei einer übersetzenden privaten Begleitperson ist zu bedenken, dass ein erhebliches Eigeninteresse an der Entscheidung des Patienten vorliegen kann. Um der Gefahr einer möglichen Beeinflussung der Entscheidung durch unkorrekte Übersetzung zu begegnen, sollte insbesondere bei Entscheidungen großer Tragweite, wenn möglich, ein unabhängiger Übersetzer hinzugezogen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

4. Qualifikationen

4.1.

Voraussetzung für die selbstständige und verantwortliche Durchführung genetischer Beratungen ist grundsätzlich die Qualifikation als Facharzt für Humangenetik oder die Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik [4, 6, 7, 46, 13, 31–34, 38, 49].

4.2.

Für Ärzte ohne die genannte Facharzt- oder Zusatzbezeichnung ist Voraussetzung für die selbstständige und eigenverantwortliche Durchführung von fachgebundenen genetischen Beratungen zu spezifischen Fragestellungen ihres Fachgebietes eine bezüglich der genetischen Beratung ausreichende Qualifikation, die im Rahmen einer strukturierten Fortbildung unter Leitung eines Facharztes für Humangenetik erworben wurde [38].

4.3.

Hinsichtlich der Befugnis zur Ausübung der Tätigkeit im Einzelfall wird auf die Bestimmungen der Weiterbildungs- und Berufsordnungen der Ärztekammern bzw. auf das Gendiagnostik-Gesetz und sich anschließende Richtlinien verwiesen [49].

5. Umfang der genetischen Beratung

5.1.

Die vom Patienten verfolgte Fragestellung soll zunächst geklärt werden. Dann sollten Ziele, Umfang und Vorgehensweise der genetischen Beratung dargestellt werden [22, 24, 31, 43, 47, 52].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Im Laufe des Gesprächs können sich Fragestellung und Umfang der genetischen Beratung durch neu gewonnene Informationen bzw. anamnestische Angaben ändern. Der Patient kann entscheiden, ob nur die aktuelle Fragestellung behandelt werden soll.

Kommentar In diesem Fall soll eine zeitlich unabhängige Genetische Beratung zu der anderen Fragestellung angeboten und dies dokumentiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

5.2.

Die Dauer der genetischen Beratung soll der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessen sein. Sie erfordert in der Regel mindestens eine halbe Stunde [Expertenmeinung].

Konsensusstärke: starker Konsens

5.3.

Bei Bedarf sollen wiederholte Gespräche angeboten werden [3, 47, 52].

Konsensusstärke: Konsens

6. Inhalte der genetischen Beratung

6.1.

Die Genetische Beratung erfolgt auf der Basis einer schriftlich dokumentierten Anamnese- und Befunderhebung (Eigenanamne-

se, Familienanamnese – Letztere in der Regel dokumentiert über mindestens drei Generationen).

Kommentar Hierzu zählen, je nach Fragestellung, auch reproduktive Faktoren, Umwelteinflüsse, Schadstoffexpositionen, bereits durchgeführte diagnostische und/oder prophylaktische Maßnahmen bei dem Patienten oder betroffenen Verwandten [3, 8, 9, 12, 47; 52].

6.2.

Nicht selbst erhobene Befunde oder anamnestische Informationen sollen unter medizinisch-genetischen Gesichtspunkten im Hinblick auf ihre Plausibilität und Relevanz betrachtet und falls für die Fragestellung bedeutsam, mit angemessenem Aufwand überprüft werden. Die Quellen sollen dokumentiert werden [9, 47, 52].

Konsensusstärke: starker Konsens

6.3.

Die Genetische Beratung umfasst in Abhängigkeit von der Fragestellung und von den mit dem Patienten vereinbarten Inhalten und Zielen [9, 29, 47, 52, 57]:

Information und Beratung über:

- **6.3.1.** klinische, genetische und psychosoziale Aspekte (epi-)genetisch bedingter oder mitbedingter Erkrankungen und Entwicklungsstörungen jeden Lebensalters unter Einschluss von Ätiologie, Pathogenese, Prognose, Erkrankungswahrscheinlichkeiten, Grundsätze der Therapie ggf. interdisziplinär mit anderen Fachbereichen, Prävention sowie ggf. pränataler und postnataler Diagnostik und deren Grenzen und Risiken [3, 31, 58, 47, 52].

- **6.3.2.** Indikationen, Möglichkeiten, Aussagekraft und Grenzen genetischer Untersuchungen einschließlich diagnostischer Alternativen.

Kommentar Bezüglich der Indikationen von genetischen Untersuchungen wird auf die Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik hingewiesen.

Kommentar Insbesondere bei geplanter Anwendung von Verfahren, die große Mengen genetischer Daten generieren (z. B. Array-Diagnostik, Gen-Panels, Exomsequenzierung), ist der Patient explizit über das mögliche Auftreten von nicht deutbaren Befunden und von Zusatzbefunden zu informieren [59, 60, 54, 61, 47, 52, 62].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **6.3.3.** die Bedeutung (epi-)genetischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für den Patienten und dessen Angehörige.

Es soll eine Berechnung bzw., falls keine validen Daten zur Verfügung stehen, eine Abschätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeiten vorgenommen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Den Berechnungen sollen in erster Linie die Inzidenzen, Heterozygotenfrequenzen, Mutationswahrscheinlichkeiten etc. der ethnischen Population zugrunde gelegt werden, aus der/denen der Patient abstammt. Auf genetische

Besonderheiten kultureller Gemeinschaften ist ggf. gesondert einzugehen. Sind keine populationspezifischen Daten vorhanden, erfolgt die Berechnung auf der Basis der für die Patienten genetisch am ehesten vergleichbaren Population(en) [3, 9, 18, 47, 52],

- **6.3.4.** Wirkungen exogener Noxen (Teratogene, Mutagene, Klastogene).

6.4.

Unterstützung bei der individuellen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der jeweiligen persönlichen und familiären Situation [3, 9, 12, 13, 18, 31, 47, 52]

- **6.4.1.** Dabei sollen insbesondere die individuellen Wertvorstellungen einschließlich religiöser Einstellungen sowie die psychosoziale Situation des Patienten beachtet und respektiert werden [47, 52].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **6.4.2.** Weiterhin sollen ggf. ethische und/oder rechtliche Einschränkungen technisch möglicher Diagnoseverfahren erörtert werden [Expertenmeinung].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zum Beispiel Restriktionen durch GenDG, ESchG und andere Gesetze; Leitlinie zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen [74].

6.5.

Unterstützung bei der Bewältigung der Auswirkungen genetischer Informationen [3, 23, 47, 52, 63]

- **6.5.1.** Falls inhaltlich sinnvoll und verfügbar, sollte auf die Beratungs-, Informations- und Therapieangebote anderer (Fach-)Arztgruppen aufmerksam gemacht werden bzw. eine gemeinsame Beratung durchgeführt werden.

Konsensusstärke: Konsens

- **6.5.2.** Gegebenenfalls sollte auf psychosoziale Unterstützungsangebote durch andere Einrichtungen hingewiesen werden [3].

Konsensusstärke: mehrheitliche Zustimmung

- **6.5.3.** Auf für die Fragestellung relevante Selbsthilfeorganisationen sollte hingewiesen werden, und – sofern möglich und vom Patienten gewünscht – sollen Kontakte vermittelt werden [3–5, 19].

Konsensusstärke: starker Konsens

6.6.

Alle zur Verfügung stehenden und zu medizinischen Zwecken erhobenen Informationen und Befunde, welche dem Patienten eine selbstständige Entscheidungsfindung ermöglichen, sollen zugänglich gemacht und ggf. erläutert werden [31, 47, 52, 51].

Konsensusstärke: Konsens

Die Mitteilung von Informationen und Befunden Angehörige betreffend darf nur mit deren Einwilligung erfolgen.

Kommentar Werden Befunde von Angehörigen durch den Patienten selbst zur Verfügung gestellt, kann von einer mutmaßlichen Einwilligung der Angehörigen ausgegangen werden.

6.7.

Die wichtigsten Inhalte und Aspekte des Gesprächs müssen schriftlich dokumentiert werden, in der Regel während des Gesprächs oder unmittelbar danach [38].

6.8.

Vor jeder genetischen Untersuchung muss der Patient auf sein Recht hingewiesen werden, die Einwilligung jederzeit widerrufen zu können. Ferner muss er auf sein Recht auf Nichtwissen hingewiesen werden, einschließlich des Rechts, das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen und/oder vernichten zu lassen [38], [3, 6, 13, 28].

7. Genetische Beratung zu prädiktiver Diagnostik [11]

7.1.

Prädiktive Diagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die genetische Untersuchung zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen, die sich erst bei Nachkommen manifestieren können. Vor jeder derartigen Untersuchung muss eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [38], [3, 9, 3, 64].

Kommentar Unter Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne wesentlich erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit, aber mit erhöhter Erkrankungswahrscheinlichkeit für betroffene Nachkommen zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Translokationen).

7.2.

Die Genetische Beratung zur prädiktiven Diagnostik genetischer Erkrankungen mit erheblicher Manifestationswahrscheinlichkeit erfordert eine Qualifikation als Facharzt für Humangenetik oder die Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder den Nachweis der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung [38].

Kommentar Unter genetischen Erkrankungen in diesem Sinne sind monogene Erkrankungen oder solche mit wesentlicher genetischer Komponente zu verstehen.

7.3.

Bei genetischer Beratung zu einer prädiktiven Diagnostik soll die Einbettung in ein interdisziplinäres Team von Experten der beteiligten Fachrichtungen empfohlen werden [9, 13, 14, 16, 21, 22, 30].

Konsensusstärke: mehrheitliche Zustimmung

Kommentar Zu verschiedenen Erkrankungen, z. B. familiären Krebserkrankungen, Heredoataxien oder der Huntington-Krankheit, gibt es konsenterte Empfehlungen für das Vorgehen [9, 14, 19, 21, 22].

7.4.

Die Genetische Beratung vor prädiktiver Diagnostik umfasst insbesondere Informationen über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung einschließlich ihrer möglichen Ergebnisse sowie über evtl. Auswirkungen, die sich aus der

Kenntnis des genetischen Befundes ergeben können, vor allem auch in psychosozialer Hinsicht [38], [3, 64, 19].

7.5.

Zu den Beratungsinhalten gehören insbesondere bei multifaktoriellen Erkrankungen auch Bedeutung und Stellenwert der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für die Manifestation der Erkrankung sowie die Möglichkeiten von Prävention und Therapie [3, 64].

7.6.

Die vorgesehene Verwendung von Untersuchungsmaterial sowie von Untersuchungsergebnissen für den Patienten und dessen Familie soll verbindlich definiert und dokumentiert werden [38].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Es soll in diesem Zusammenhang auch auf die mögliche Bedeutung des Untersuchungsergebnisses für Familienangehörige hingewiesen werden. Es sollte die Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial und (ggf. auch von nicht zur Kenntnis genommenen) Befunden zur möglichen Verwendung durch die Angehörigen auch nach dem Tode des Patienten angeboten und dokumentiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

7.7.

Die Unterstützung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten soll bei Bedarf angeboten und ggf. eingeleitet werden [3, 64, 18, 19, 49].

7.8.

Dem Patienten ist nach der Beratung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung zur Untersuchung einzuräumen [38], [3, 19, 21].

Kommentar Die Dauer der Bedenkzeit entscheidet sich im Gespräch zwischen Arzt und Patient unter Berücksichtigung der Fragestellung und der individuellen Situation des Patienten.

7.9.

Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, soll dieser Verzicht dokumentiert werden [38]. Die Dokumentation des Verzichts soll in der Patientenakte des aufklärenden Arztes erfolgen. Zur rechtlichen Absicherung sollte diese Dokumentation möglichst mit der Unterschrift des Patienten (z. B. bei der Einwilligungserklärung zum Untersuchungsauftrag), in jedem Fall aber mit derjenigen des aufklärenden Arztes versehen werden.

7.10.

Bei der genetischen Beratung sollen die relevanten probabilistischen Informationen – insbesondere die Erkrankungswahrscheinlichkeit und der prädiktive Wert einer Untersuchung – in geeigneter Weise vermittelt werden (z. B. Verwendung natürlicher Häufigkeiten anstelle von Prozentwerten), um dem Patienten das Verständnis zu erleichtern [11, 27].

Konsensusstärke: starker Konsens

7.11.

Ergebnisse einer prädiktiven genetischen Untersuchung müssen im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden [38]. Dazu gehört neben der Interpretation der Untersuchungsergebnisse des Patienten auch die mögliche Bedeutung der Ergebnisse für seine Familie [14, 64, 55, 45].

Kommentar Bei der Ergebnismitteilung soll der Patient ggf. auf Möglichkeiten psychosozialer Unterstützung und Selbsthilfeorganisationen aufmerksam gemacht werden.

8. Genetische Beratung zu pränataler und präimplantativer Diagnostik

8.1.

Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie und des GenDG umfasst Analysen nach invasiver Probengewinnung (z. B. Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese) ebenso wie nicht-invasive Untersuchungsmethoden (z. B. Ersttrimester-Screening, auf die Erkennung fetaler Anomalien gerichtete Ultraschalldiagnostik, NIPD – „nicht-invasive pränatale Diagnostik“) [38, 40, 41, 65–70, 82]. Genetische Beratungen vor oder nach einer Präimplantationsdiagnostik (PID, einschließlich Polkörperdiagnostik) unterscheiden sich nicht grundsätzlich von solchen vor, bei oder nach pränataler Diagnostik.

Kommentar Pränatale Ultraschalldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie umfasst sowohl eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit z. B. für fetale Aneuploidien (Ersttrimester-Screening) als auch die Diagnostik bei individuell erhöhter Wahrscheinlichkeit für bestimmte Anomalien (z. B. familiär bekannte Skelettdysplasien). Davon abzugrenzen sind Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien.

8.2.

Vor einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses muss eine fachärztliche Genetische Beratung oder eine fachgebundene Genetische Beratung der Schwangeren erfolgen [38, 48], [3, 42, 71].

Kommentar Nach Möglichkeit sollten beide Elternteile an der genetischen Beratung teilnehmen [3].

8.3.

Sofern sich die Genetische Beratung auf eine bestimmte Krankheit, Fehlbildung oder Entwicklungsstörung bezieht, sollen das zu erwartende klinische Bild, die Entwicklungsperspektiven für das betroffene Kind sowie Therapie- und Präventionsmöglichkeiten erörtert werden [47, 52, 72].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Falls erforderlich, sollen Ärzte der entsprechenden Fachrichtungen bzw. weitere Experten in die Beratung eingebunden bzw. Kontakte zu ihnen vermittelt werden [7, 47, 52].

Konsensusstärke: starker Konsens

8.4.

Gegebenenfalls sind die Bedeutung (epi-)genetischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Entwicklungsperspektive des betroffenen Kindes zu erörtern. Wenn

möglich, sollte eine Berechnung, in anderen Fällen eine Abschätzung der Erkrankungs wahrscheinlichkeiten vorgenommen werden [7, 65, 66, 47, 52].

8.5.

Gegebenenfalls sollte die Bedeutung exogener Faktoren (Teratogene, Mutagene, Klastogene) für die Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Entwicklungsperspektive des betroffenen Kindes erörtert werden [47, 52].

8.6.

Die Inhalte der genetischen Beratung vor pränataler Diagnostik umfassen zusätzlich Informationen zu den aktuellen Untersuchungsmöglichkeiten, ihrer Aussagekraft und möglichen Einschränkungen, insbesondere ihrer Sensitivität und Spezifität [65–67, 70, 71, 73, 82].

Kommentar Es ist darüber aufzuklären, dass sich bei einigen diagnostischen Verfahren auch medizinische relevante Befunde für die Eltern ergeben können.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dabei sollen ggf. auch ethische und/oder rechtliche Beschränkungen technisch möglicher Diagnoseverfahren erörtert werden (z. B. Restriktionen durch GenDG, ESchG und andere Gesetze; Richtlinie und Leitlinie zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen) [50, 74].

8.7.

Die Genetische Beratung soll auch auf die mit der Probenentnahme verbundenen etwaigen Risiken für die Schwangere und den Embryo bzw. Fötus hinweisen [13, 18, 38].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Einschätzung des individuellen eingriffsbedingten Risikos (unter Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, der Schwangerschaftsanamnese, ggf. maternaler Grunderkrankungen etc.) soll von gynäkologischer Seite erfolgen [Expertenmeinung].

Konsensusstärke: starker Konsens

8.8.

Die Genetische Beratung sollte beiden Elternteilen Raum für evtl. kontroverse Einstellungen lassen und ggf. psychologische Unterstützung anbieten [Expertenmeinung].

8.9.

Dabei sollen insbesondere die individuellen Werthaltungen einschließlich religiöser Einstellungen sowie die psychosoziale Situation der Patienten beachtet und respektiert werden [7, 82].

Kommentar Als weitere Beratungsmöglichkeiten kommen u. a. örtliche Angebote von Religionsgemeinschaften und sozialen Einrichtungen in Betracht. Eine Auswahl konkreter Ansprechpartner bzw. Adressenlisten sollte zur Verfügung stehen [47].

8.10.

Falls möglich und von den Patienten gewünscht, sollten Kontakte zu Selbsthilfeorganisationen bzw. zu von der in Rede stehenden Krankheit oder Behinderung betroffenen Familien hergestellt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Dies gilt insbesondere, wenn es für die Entscheidungsfindung über einen Schwangerschaftsabbruch hilfreich sein kann [3].

8.11.

Ergänzend muss auf den Beratungsanspruch nach aktuell gültigem Schwangerschaftskonfliktgesetz [39] hingewiesen werden [3, 38, 42].

8.12.

Alle zur Verfügung stehenden und zu medizinischen Zwecken erhobenen Informationen und Befunde, welche den Patienten eine selbstständige Entscheidungsfindung ermöglichen, sollen zugänglich gemacht und ggf. erläutert werden [22, 31, 82, 47, 52].

Konsensusstärke: Konsens

Die Mitteilung von Informationen und Befunden Angehörige betreffend darf nur mit deren Einwilligung erfolgen.

8.13.

Das anlässlich einer pränatalen genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken bekannt gewordene Geschlecht des Ungeborenen darf der Patientin mit ihrer Einwilligung mitgeteilt werden, jedoch erst nach Ablauf der zwölften Schwangerschaftswoche post conceptionem.

Kommentar Eine pränatale Geschlechtsbestimmung ohne medizinischen Zweck ist nicht zulässig [38]; dies soll ggf. im genetischen Beratungsgespräch klargestellt werden.

Kommentar Eine frühere Geschlechtsmitteilung ist bei geschlechtsgebundenen Erkrankungen **und** therapeutischen Konsequenzen bereits im 1. Trimenon möglich.

8.14.

Sollten im Rahmen einer pränatalen Diagnostik Informationen zur Vaterschaft anfallen, dürfen diese nur mitgeteilt werden, wenn sie aus medizinischen Gründen für die aktuelle oder Folgeschwangerschaften von Bedeutung sind.

Kommentar Eine pränatale Analyse der Vaterschaft ist nur zu medizinischen Zwecken und nur dann zulässig, wenn die fehlende Zuordnung der Vaterschaft die Gesundheit des Kindes während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigt oder wenn nach ärztlicher Erkenntnis dringende Gründe für die Annahme sprechen, dass die Schwangerschaft auf einer Straftat beruht [38]. Dies muss ggf. im genetischen Beratungsgespräch klargestellt werden.

8.15.

Im Rahmen der genetischen Beratung kann eine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch im Sinne des §218a Abs. 2 StGB gestellt werden.

Kommentar In diesem Fall sind die Vorschriften des Schwangerschaftskonfliktgesetzes zu beachten [39].

8.16.

Bei einem unauffälligen pränataldiagnostischen Befund soll auf die unabhängig vom Befund weiter bestehenden Erkrankungs wahrscheinlichkeiten für das Kind hingewiesen werden [im Sin-

ne z. B. des für alle Schwangerschaften geltenden „Basisrisikos“ [Expertenmeinung].

Kommentar Hierzu gehört auch der Hinweis auf etwaige Veränderungen dieses Basisrisikos, z. B. bei Konsanguinität der Eltern und nach ICSI.

Konsensusstärke: starker Konsens

9. Genetische Beratung zu somatischer Diagnostik

9.1.

Bei genetischen (zytogenetischen, molekularzytogenetischen oder molekulargenetischen) Analysen an Gewebeproben, z. B. Tumoren (Tumorgewebe, Tumorzellen, freie Tumor-DNA), sollte der betreuende Arzt/die betreuende Ärztin vor der genetischen Diagnostik falls zutreffend darüber aufklären, dass Veränderungen nachgewiesen werden können, die auf eine konstitutionelle Disposition für eine erbliche Erkrankung oder Anlageträgerschaft hinweisen [35].

Konsensusstärke: Konsens

9.2.

Bei genetischen Analysen an Gewebe, z. B. Tumor-DNA (Tumorgewebe, Tumorzellen, freie Tumor-DNA), die mit hoher Wahrscheinlichkeit unmittelbar zum Nachweis einer konstitutionellen Disposition für eine erbliche Erkrankung führen können, sollte vor der genetischen Diagnostik eine Genetische Beratung angeboten werden [75; 76–79].

Konsensusstärke: Konsens

9.3.

Ergibt sich im Rahmen von genetischen Analysen an Gewebe, z. B. Tumor-DNA (Tumorgewebe, Tumorzellen, freie Tumor-DNA), der Verdacht auf eine konstitutionelle Disposition für eine erbliche Erkrankung, sollten eine Genetische Beratung und Keimbahn-Testung angeboten werden [75; 76–79].

Konsensusstärke: Konsens

10. Genetische Beratung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen

10.1.

Wird eine prädiktive genetische Untersuchung bei einer Person oder eine vorgeburtliche genetische Untersuchung bei einer Schwangeren vorgenommen, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung für sich bzw. ggf. den Embryo/Fötus hinreichend zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, muss der Vertreter der Person entsprechend den Inhalten dieser Leitlinie ausführlich genetisch beraten werden [38, 3, 24, 26, 50, 74].

Kommentar Vertreter nicht-einwilligungsfähiger Patienten im Sinne dieser Leitlinie sind gesetzliche und benannte Vertreter, soweit sich ihre Vertretungsvollmacht auf die Gesundheitsfürsorge der vertretenen Person bezieht.

10.2.

Die nicht-einwilligungsfähige Person soll in einer ihr gemäßen Weise soweit wie möglich in den Beratungsprozess einbezogen werden [38, 3, 50, 74, 80, ASHG 2015].

10.3.

Der Vertreter soll durch die ergebnisoffene Genetische Beratung befähigt werden, die Entscheidung für oder gegen eine genetische Untersuchung nach sorgfältiger Abwägung der Interessen der nicht-einwilligungsfähigen Person und ggf. des Embryos/Fötus sowie anderer Familienangehöriger zu treffen [13, 18].

11. Information von Angehörigen

11.1.

Dem Patienten soll die mögliche Bedeutung der bei ihm erhobenen Befunde für die Gesundheit, Vorsorge und ggf. für die Familienplanung seiner Angehörigen erläutert werden. Dem Patienten soll ggf. eine Information für die Angehörigen z. B. als „Familienbrief“ zur Verfügung gestellt werden [1, 16, 25, 28, 45].

Kommentar Eigene Befunde und Untersuchungsmaterialien, die für Angehörige zu einem späteren Zeitpunkt relevant für deren Gesundheit und deren Kinderwunsch werden könnten, können auf Verlangen des Patienten länger bzw. über seinen Tod hinaus aufbewahrt werden, als die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen dies normalerweise vorsehen. Die Einwilligung des Patienten ist schriftlich zu dokumentieren.

11.2.

Als „aktive“ Beratung wird die direkte Kontaktaufnahme durch den beratenden Arzt mit nicht unmittelbar ratsuchenden Angehörigen von Patienten bezeichnet. Eine solche Kontaktaufnahme ohne ausdrücklichen Wunsch des Patienten und seiner Angehörigen darf nicht erfolgen [1, 25, 28, 81].

Kommentar Der Wunsch nach Kontaktaufnahme durch den Arzt muss von den Angehörigen selbst ausgehen und ist ggf. durch den Arzt schriftlich zu dokumentieren.

12. Humangenetische Stellungnahme

12.1.

Integraler Bestandteil der genetischen Beratung ist eine schriftliche humangenetische Stellungnahme [2].

Kommentar Die humangenetische Stellungnahme im Sinne dieser Leitlinie ist demnach eine ärztliche Leistung der Patientenversorgung. Ihre Inhalte können aber auch gutachtliche Bedeutung annehmen.

12.2.

Der Patient erhält einen Brief als Darstellung der genetischen Beratung, in der die Beratungsinhalte, einschließlich der Diagnose(n) und Ergebnissen genetischer Analysen allgemeinverständlich aufgeführt sind [2].

Kommentar Eine übersichtliche Gliederung sowie eine kurze Zusammenfassung der Stellungnahme werden empfohlen. Me-

dizinische Fachbegriffe sollen so weit wie möglich adäquat umschrieben oder erläutert werden.

12.3.

Es ist im Einvernehmen mit den Patienten schriftlich festzulegen, welche Ärzte über die stattgefundenene Beratung, die Ergebnisse genetischer Untersuchungen, Diagnosen und die Beratungsinhalte informiert werden [2].

Kommentar Auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten kann von dem bei GKV-Patienten geforderten Bericht an den überweisenden Fach- und Hausarzt abgesehen werden.

12.4.

Die äußere Form kann vom beratenden Arzt frei gewählt werden. Die Beurteilung soll jedoch auf den Einzelfall bezogene, wissenschaftlich begründete Schlussfolgerungen enthalten [2, 55].

12.5.

Von Aussagen im Beratungsgespräch abweichende oder das Beratungsgespräch ergänzende Stellungnahmen sollten in der schriftlichen Beurteilung als solche kenntlich gemacht werden [Expertenmeinung].

12.6.

Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Stellungnahme folgende Inhalte umfassen:

- das Datum bzw. die Daten der genetischen Beratung(en) und die an der/den genetischen Beratung(en) teilnehmenden Personen [2];
Kommentar Die teilnehmende(n) Person(en) sollten nur dann nicht erwähnt werden, wenn dies ausdrücklich gewünscht wird;
- eine Zusammenfassung des Beratungsanlasses und der Fragestellung [2];
- eine Zusammenfassung der Eigenanamnese und Vorbefunde in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit [2];
- eine Zusammenfassung der Familienanamnese über mindestens drei Generationen in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit [2];
- eine Zusammenfassung der persönlich erhobenen bzw. veranlassten Befunde (z. B. körperlicher Untersuchungsbefund, Laborbefunde) [2];
- eine der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessene Zusammenfassung der medizinisch-genetischen Informationen die infrage stehende Erkrankung, Entwicklungsstörung bzw. Veranlagung betreffend [2, 16];
- eine auf die Fragestellung und das Beratungsziel bezogene, zusammenfassende Interpretation von Eigenanamnese, Familienanamnese und (Vor-)Befunden [2];
- eine für den Patienten möglichst verständliche Darstellung der diagnostischen Möglichkeiten und ihrer Grenzen bzw. Risiken;
- in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Interpretati-

on der wissenschaftlichen Daten zu einem Krankheitsbild und den diagnostischen und ggf. präventiven und therapeutischen Möglichkeiten einschließlich der Konsequenzen solcher Maßnahmen [Expertenmeinung];

- in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Aussage zu den persönlichen Erkrankungswahrscheinlichkeiten (und/oder Wahrscheinlichkeiten für eine Anlageträgerschaft) bzw. zu denjenigen von Nachkommen oder sonstigen Angehörigen [2];
- ggf. eine Feststellung darüber, ob und warum auf bestimmte Auffälligkeiten in Anamnese und Befund nicht eingegangen wird [2];
- eine Zusammenfassung der Beurteilung und eine kurz gefasste Stellungnahme zum weiteren Vorgehen werden empfohlen [2].
Kommentar Bei genetischer Beratung zu Pränataldiagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Einstellungen, Tendenzen und Bewertungen der Patientin bzw. beider Partner schriftlich festgehalten werden.

Kommentar Bei genetischer Beratung zu prädiktiver Diagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Gründe für oder wider die Inanspruchnahme der prädiktiven Diagnostik sowie ggf. die soziale Situation bzw. psychische Besonderheiten des Patienten schriftlich festgehalten werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

13. Qualitätssicherung der genetischen Beratung

13.1.

Die kontinuierliche Teilnahme an fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen wird als grundlegende qualitätssichernde Maßnahme angesehen [3, 7].

Kommentar Unter fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen werden nicht nur solche zu humangenetischen Themen der Klinischen Genetik, Zyto- und Molekulargenetik, sondern auch zu ethischen, sozialen und psychologischen Aspekten der genetischen Beratung sowie Fortbildungsveranstaltungen angrenzender Fachgebiete verstanden, die für die Genetische Beratung relevant sind (z. B. Onkologie, Pädiatrie, Neurologie, Pränatalmedizin, Reproduktionsmedizin).

13.2.

Eine begleitende Supervision der Beratungstätigkeit (z. B. Balint-Gruppe) wird empfohlen [3].

Literaturverzeichnis zum Modul Genetische Beratung

1. American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure (1998) ASHG statement: Professional disclosure of familial genetic information. *Am J Hum Genet* 62:474–483
2. Wolff G, Gillissen-Kaesbach G (2003) Das Gutachten im Kontext von genetischer Beratung. Stellungnahme des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Human-genetik e. V. *medgen* 15:396–398
3. Eurogentest / European Society of Human Genetics (2009) Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/guidelines_of_GC_final.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
4. European Society of Human Genetics (2003) Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 11(Suppl. 2):2–4
5. Human Genetics Society of Australasia (2012) Guideline for the Process of Genetic Counselling. <https://www.hgsa.org.au/documents/item/13>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
6. The Japan Society of Human Genetics, Council Committee of Ethics (2000) Guidelines for genetic testing. *J Hum Genet* 6:163–165
7. National Society of Genetic Counselors (2006) The Code of Ethics of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 15:309–311
8. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL (2008) Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Genet Couns* 17:424–433
9. Berliner JL et al (2013) NSGC Practice Guideline: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Genet Counsel* 22:155–163
10. Berufsverband Medizinische Genetik (1994) Information zur genetischen Beratung und Einverständniserklärung. *medgen* 6:305–306
11. Bundesärztekammer (2003) Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Ärztebl* 100:1297–1305
12. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS et al (2005) Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Genet Couns* 14:165–181
13. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2003/download/prediktive_genetische_diagnostik.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
14. European Molecular Genetics Quality Network (2009) EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic analysis in hereditary breast/ovarian cancer. <http://www.emqn.org/emqn/BestPractice.html>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
15. European Society of Human Genetics (2003) Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet* 11:11–12
16. Radtke HB, Sebold CD, Allison C et al (2007) Neurofibromatosis in genetic counseling practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 16:387–407
17. Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, Gerber WD, Kiechle M (2003) Beratung, Genetische Testung und Prävention von Frauen mit einer familiären Belastung für das Mamma- und Ovarialkarzinom. Interdisziplinäre Empfehlungen des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe. *Zentralbl Gynäkol* 125:494–506
18. Riley et al (2012) Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 21:151–161. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9462-x>
19. MacLeod et al (2013) Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 83:221–231
20. Kreienberg R et al (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
21. Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. (1999) Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von Heredo-Ataxien, 2. Aufl. Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V., Stuttgart. ISBN 978-3934430150
22. Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dt Ärztebl* 95:1120–1127
23. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC et al (2009) Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet* 17:711–719
24. Borry P, Stultjens L, Nys H et al (2006) Presymptomatic and predictive testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006:374–381
25. Forrest LE, Delatycki MB, Skene L et al (2007) Communicating genetic information in families - a review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet* 16:612–618
26. Gadzicki D, Wingen LU, Teige B et al (2006) Communicating BRCA1 and BRCA2 test results. *J Clin Oncol* 24:2969–2970
27. Galesic M, Gigerenzer G, Straubinger N (2009) Natural frequencies help older adults and people with low numeracy to evaluate medical screening tests. *Med Decis Making* 29:368–371
28. Godard B, Hurlimann T, Letendre M et al (2006) Guidelines for Disclosing Genetic Information to Family Members: From Development to Use. *Fam Cancer* 5:103–116
29. Hampel H et al (2015) A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition Assessment. *Genet Med* 17:70–87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014>
30. Hemminki K, Eng C (2004) Genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 41:801–807
31. Schindelbauer-Deutscher HJ, Henn W (2014) Genetische Beratung bei Pränataldiagnostik. *Med Genet* 26:374–381
32. Rantanen E, Hietala M, Kristofferson U et al (2008) Regulations and practices of genetic counselling in 38 European countries: the perspective of national representatives. *Eur J Hum Genet* 16:1208–1216
33. Rantanen E, Hietala M, Kristofferson U et al (2008) What is ideal genetic counseling? A survey of current international guidelines. *Eur J Hum Genet* 16:445–452
34. Rubinstein WS, Weissman SM (2008) Managing hereditary gastrointestinal cancer syndromes: the partnership between genetic counselors and gastroenterologists. *Nat Clin Pract Gastr Hep* 5:569–582
35. Kosztolanyi G (2015) It is time to take timing seriously in clinical genetics. *Eur J Hum Genet* 23:1435–1437
36. Wolff G, Jung C (1994) Nichtdirektivität und Genetische Beratung. *medgen* 6:195–204
37. Wolff G, Jung C (1995) Nondirectiveness and genetic counseling. *J Genet Counsel* 4:3–25
38. Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), G. v. 31. Juli 2009 BGBl. I S. 2529 (Nr. 50), 3672, zuletzt geändert durch Artikel 4 G. v. 7. Aug. 2013.
39. Schwangerschaftskonfliktgesetz, Artikel 1 G. v. 27. Juli 1992 BGBl. I S. 1398, zuletzt geändert durch Artikel 14 Nr. 1 G. v. 20. Okt. 2015.
40. Landgericht Hanau: AZ 7 O 229/89 vom 31. Mai 1990
41. Langenbeck U (1990) Was bedeutet das Hanauer Trisomie 21- Urteil für Frauen, Gynäkologen, Humangenetik und Krankenkassen? Kommentar zum Urteil des Hanauer Landgerichts. *medgen* 2:44
42. Schroeder-Kurth T (1990) Kommentar zum Urteil des Hanauer Landgerichts (AZ 7 O 229/89 vom 31.5.1990). *medgen* 2:45–46
43. Oberlandesgericht Celle: AZ.: 1 U 63/99 vom 26. März 2001
44. Miller K, Wahner F (2003) Ein Fall von Down-Syndrom in der Familie – das Celler Urteil. *medgen* 15:189–190
45. Wolff G, Schmidtke J, Pap M (1995) Das Urteil des Bundesgerichtshofs zum „Tübinger Fall“ und seine Bedeutung für die Genetische Beratung. *MedSach* 91:120–123
46. Henn W (2011) Auswirkungen des Gendiagnostikgesetzes auf die Genetische Beratung. In: Duttge G, Engel W, Zoll B (Hrsg) Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht. Universitätsverlag, Göttingen, S 13–25
47. Black et al (2013) Intrafamilial disclosure of risk for hereditary breast and ovarian cancer: points to consider. *J. Community Genet* 4:203–214. <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0132-y>
48. GfH/BVDH (2015) Kernkompetenzen des Fachgebiets Humangenetik in der heutigen medizinischen Versorgung. *medgen* 1:31–32
49. Jung C (2014) Grundsätze humangenetischer Beratung. In: Moog U, Rieß O (Hrsg) Medizinische Genetik für die Praxis. Thieme, Stuttgart
50. GfH (2011) Stellungnahme der GfH zum Entwurf einer Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung nach § 7 Abs. 3 und an die Inhalte der genetischen Beratung. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_03_13_GenDG_GfH_gBg_Stellungnahme.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018

53. GEKO (2011a) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl 54:1248–1256
54. GEKO (2011b) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen. Bundesgesundheitsblatt 54:1257–1261
55. Claustres M, Kozich V, Dequeker E et al (2014) Recommendations for reporting results of diagnostic testing (biochemical, cytogenetic, meolecular genetic). *Eur J Hum Genet* 22:160–170
56. Schaaf C, Zschocke J (2013) In: Basiswissen Humangenetik, Schaaf C, Zschocke J (Hrsg) Humangenetik als ärztliches Fach. Springer, Berlin, Heidelberg
57. Human Genetics Society of Australasia (2014) Guideline for Pre-symptomatic and Predictive Testing for Genetic Disorders. <https://www.hgsa.org.au/documents/item/1574>
58. ACMG Board of Directors (2015) ACMG policy statement and updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome scale sequencing. *Genet Med* 17:68–69
59. Syngal S, Brand RE, Church JM et al (2015) ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 110:223–262
60. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK (2011) Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. Neue Gene, neue Therapien, neue Konzepte. *Dtsch Arztebl* 108:323–330
61. Febbraro T, Robinson K, Wilbur JS et al (2015) Adherence patterns to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for referral to cancer genetic professionals. *Gynecol Oncol* 138(1):109–114
62. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P (2015) EMQN best practice guidelines for the molecular testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X associated disorders. *Eur J Hum Genet* 23:417–425
63. Smith LA et al (2015) Reporting Incidental Findings in Clinical Whole Exome Sequencing, Incorporation of the 2013 ACMG Recommendations into Current Practices of Genetic Counselling. *J Genet Counsel* 24:6654–6662
64. Bowdin S, Ray PN, Cohn RD, Meyn MS (2014) The Genome Clinic: A multidisciplinary Approach to Assessing the Opportunities and Challenges of Integrating Genomic Analysis into Clinical care. *Hum Mutat* 35:513–519
65. Bernhard BA, Roche ML, Perry DL et al (2015) Experiences with obtained consent for genomic sequencing. *Am J Med Genet Part A* 167A:2635–2646
66. Slavin et al (2015) Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management. *Front Oncol* 5:208. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00208>
67. Rowland E, Metcalf A (2013) Communicating inherited genetic risk between parent and child, a meta-thematic synthesis. *Int J Nurs Stud* 50(6):870–880
68. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Tibben A (2013) Quality in genetic counselling for presymptomatic testing—clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *Eur J Hum Genet* 21:256–260
69. GfH (2012a) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zur Analyse fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2012_11_12_GfH_Stellungnahme_Analyse_fetale_DNA.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
70. GfH (2012b) Stellungnahme zur Umsetzung des Gesetzes zur Präimplantationsdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH). http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2012_GfH_Stellungnahme_PID.PDF. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
71. Eiben B, Glaubitz R, Kagan KO (2014) Nichtinvasive Pränataldiagnostik. ETS und NGS-basierte Tests. *Med Gen* 26:382
72. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS et al (2014) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 45:249
73. Montag M, Köster M, Strowitzki T et al (2013) Polar body biopsy. *Fertil Steril* 100:603
74. Wax JR, Cartin A, Chard R et al (2015) Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection. *J Clin Ultrasound* 43:1–6
75. Buchanan A, Sachs A, Toler T, Tsipis J (2014) NIPT: current utilization and implications for the future of prenatal genetic counseling. *Prenat Diagn* 34:850–857
76. Brezina PR, Kutteh WH (2014) Clinical applications of preimplantation genetic testing. *BMJ* 350:g7611
77. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y et al (2015) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 23:1438–1450
78. GfH (2013) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. zur Genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen.
79. GfH/BVDH (2015) Stellungnahme zur Olaparib-Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2015_03_26_GfH-Olaparib-Stellungnahme.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
80. BRCA-Netzwerk e. V. (2015) Stellungnahme des BRCA-Netzwerks zur Aufklärungspflicht von Patienten vor genetischer Diagnostik an Tumorgewebe mit der Indikation. www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/artikel/news/stellungnahme-des-brca-netzwerks-zur-aufklaerungspflicht-von-patienten/ (auf Mutationen zu untersuchen, die eine Anwendung von PARP-Inhibitoren im weiteren Behandlungsverlauf in Betracht kommen lassen.). Zugegriffen: 01. Sept. 2018
81. Walsh CS (2015) Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 137:343–350
82. Cai X, Janku F, Zhan Q, Fan JB (2015) Accessing Genetic Information with Liquid Biopsies. *Trends Genet* 31:564–575
83. Banerjee S, Kaye SB (2013) New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential. *Clin Cancer Res* 19:961–968
84. American College of Medical Genetics (2013) Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatr Electron Pages* 131:620–622
85. Vos J, Jansen AM, Menko F et al (2011) Family communication matters: the impact of telling relatives about unclassified variants and uninformative DNA-test results. *Genet Med* 13:333–341
86. European Society of Human Genetics (2014) Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. *Eur J Hum Genet* 22:580–586

Modul Molekulargenetische Labordiagnostik

Autoren dieser Fassung

Modulleitung:

Heinz Gabriel

Vertreter der Leitlinienkommission (ex officio):

Gabriele Wildhardt und Frank Oeffner

Mitglieder:

Clemens R. Müller-Reible

Ulrich Finckh

Martina Witsch-Baumgartner

Peter Bauer

Beteiligung am modulspezifischen Delphiverfahren

- Arbeitsgemeinschaft* Pädiatrische Onkologie (APO) + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
- Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Inhalt

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik

* Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

8. Befunde
Literaturverzeichnis
Glossar

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1.

Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [2, 6, 13, 19, 22].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter muss dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [8, 17].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung. Aufgrund der zahlreichen verschiedenen Untersuchungsmethoden und des hohen Anteils an In-Haus-Methoden, die in der molekulargenetischen Diagnostik Anwendung finden, sind besondere Erfahrungen bei der Durchführung der jeweiligen Untersuchungstechnik unabdingbar [35]. Dieses gilt auch bei der Interpretation von Daten (z. B. Sequenzdaten). Daher ist eine längere Einarbeitungszeit unter Aufsicht einer, in der jeweiligen Technik, erfahrenen Person notwendig [29]. Bei der Anwendung von Hochdurchsatz-Diagnostik ist neben der sicheren Beherrschung der präanalytischen und analytischen Prozesse insbesondere auch ausreichende Erfahrung mit bioinformatischer Software unerlässlich [40]. Die Qualität von Untersuchungsergebnissen wird maßgeblich von der Qualifikation und technischen Durchführung der beteiligten Personen bestimmt. Individuelle Fehler stellen eine große Gefahr für die Qualität und Richtigkeit von Untersuchungsergebnissen dar [12, 33, 34]. Es ist Aufgabe der Laborleitung sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl entsprechend qualifizierter und erfahrener Personen für die Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung steht. Verantwortlichkeiten müssen durch die Laborleitung definiert und ggf. überwacht werden [8].

1.2.

Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [8, 29].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt [22].

Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählt die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) bei Nachweis einer insgesamt mindestens fünfjährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet. Für spezielle fächerübergreifende Fragestellungen können ggf. auch andere Facharztqualifikationen gelten, sofern deren ärztliche Weiterbildungsordnung diese zur molekulargenetischen Diagnostik befähigt. Dies gilt beispielsweise für die hämostaseologische Diagnostik und die Diagnostik von Blutgruppenantigenen sowie von Major- und Minorhistokompatibilitätsantigenen, die in Zusammenhang mit der Übertragung von Blutprodukten sowie von Zellen und Geweben oder Organen erforderlich ist.

1.3.

Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Das Labor soll darüber Aufzeichnungen unterhalten. Bei geringer Berufserfahrung muss eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [8].

Konsensusstärke: starker Konsens

Für Tätigkeiten im Laboratorium, insbesondere solche mit einem potenziellen Gesundheitsrisiko, ist eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und deren Ergebnis ebenso wie ggf. erforderliche Maßnahmen des Arbeitsschutzes zu dokumentieren.

Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [17].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes wird hingewiesen [24].

1.4.

Der Laborleiter ist für die kontinuierliche, insbesondere fachspezifische Fortbildung des Personals verantwortlich und soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben. Die Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen ist zu dokumentieren [8].

Konsensusstärke: starker Konsens

2. Räumliche Voraussetzungen

2.1.

Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (<http://www.bgw-online.de/internet/generator/Navi-bgw-online/homepage.html>).

Kommentar Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zutrittsregelungen zu den Laborräumen dienen zum Schutz der Proben, Laborgeräte, Arbeitsmittel und medizinischen Informationen vor unerlaubtem Zugriff. Dies trifft im Besonderen für Räume zu, in denen z. B. radioaktive Arbeiten oder Arbeiten mit gefährlichen Stoffen durchgeführt werden [16, 17]. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [16, 17].

2.2.

Der Bereich der Probenvorbereitung soll vom Analysenbereich im Laboratorium räumlich getrennt sein. Eine räumliche Trennung der prä- und post-PCR-Bereiche ist unabdingbar. Eine effiziente Dekontamination der Arbeitsflächen in den Arbeitsräumen soll gewährleistet sein [8, 17]. Die Untersuchungsmaterialien sind getrennt von Kontrollmaterialien und Reagenzien zu lagern.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die räumliche Trennung in prä- und post-Bereich beim Einsatz PCR-basierter Verfahren dient der Verhinderung von Kreuzkontaminationen [8]. Zur Aufbewahrung von Proben, Kontrollmaterialien usw. soll ausreichend Lagerraum, mit den entsprechenden Lagerbedingungen, zur Verfügung stehen.

Konsensusstärke: starker Konsens

3. Apparative Voraussetzungen

3.1.

Das Laboratorium muss mit allen für die Durchführung der Diagnostik erforderlichen Ausrüstungsgegenständen ausgestattet sein. Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, soll der Einsender darüber informiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (Back-up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [17].

3.2.

Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss – soweit notwendig und sinnvoll – eine verständliche und leicht zugängliche betriebspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Eine regelmäßige Wartung, die mindestens den Anweisungen des Herstellers entspricht, und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [4, 12, 16, 17].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [4]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [8]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3.

Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Chemikalien und Reagenzien sollten in sinnvoller Maße im Labor vorrätig sein, um evtl. Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Eine Bestandskontrolle ist durchzuführen. Um die Ursache evtl. auftretender diagnostischer Probleme nachvollziehen zu können, ist die Chargendokumentation der verwendeten Chemikalien und Reagenzien unverzichtbar. Beim Umgang mit Gefahrstoffen sind diese entsprechend den aktuellen Vorgaben zu kennzeichnen und das Personal muss unterwiesen werden [17].

4. Präanalytik

4.1.

Jede molekulargenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der begründeten ärztlichen Indikationsstellung. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt [22]. Insbesondere muss die Indikationsstellung zur Hochdurchsatz-Diagnostik und die Definition eines geeigneten Indikationsbereichs mit einer ärztlichen Begründung erfolgen [31, 50].

Kommentar Molekulargenetische Diagnostik dient der diagnostischen oder differenzialdiagnostischen Abklärung von genetisch bedingten Symptomen, Erkrankungen oder Dispositionen (diagnostische Untersuchung), einschließlich der Ermittlung individueller Reaktionslagen auf Medikamente (pharmakogenetische Untersuchung), oder der Erkennung von Anlageträgerschaft und Erkrankungswahrscheinlichkeiten (prädiktive Untersuchung) [5, 22, 42]. Die Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen erfordert einen ärztlichen Auftrag [22]. Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen oder Eigenschaften können erblich (Keimbahnmutation), spontan entstanden (De-novo-Mutation) oder erworben (somatische Mutation) sein. Durch die Untersuchung einer genetischen Veränderung lassen sich klinische Diagnosen untermauern, ggf. ausschließen oder Dispositionen identifizieren.

4.2.

Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

4.3.

Die Plausibilität der angeforderten Methode in Bezug auf die Anforderung ist grundsätzlich zu prüfen.

Konsensusstärke: starker Konsens

4.4.

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, Patientenrechte etc.) voraus. Im Rahmen der Einwilligung ist der Umfang der angeforderten molekulargenetischen Labordiagnostik schriftlich zu definieren [22]. Darüber hinausgehende Untersuchungen bedürfen einer erneuten schriftlichen Einwilligung.

Kommentar Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer genetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [22]. Die Einwilligung nach Aufklärung soll schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [22].

Die Anforderung einer Hochdurchsatz-Diagnostik erfordert außerdem eine detaillierte Aufklärung, z. B. ob das gesamte Genom, spezifische Abschnitte oder Genprodukte untersucht werden und ob Zusatzbefunde zu erwarten sind. [30, 31, 50].

Konsensusstärke: starker Konsens

4.5.

Vor jeder vorgeburtlichen genetischen und jeder prädiktiven genetischen Untersuchung muss eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [22, GEKO-Richtlinie vom 22.04.2013].

Kommentar Prädiktive genetische Untersuchungen umfassen genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei den Nachkommen [22]. Unter Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne nennenswert erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Chromosomenveränderungen). Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht schriftlich zu dokumentieren [22].

4.6.

Eine molekulargenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus.

Kommentar Eine molekulargenetische Untersuchung darf bei nichteinwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben

oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [22]. Sind die zu untersuchenden minderjährigen Personen bzw. nichteinwilligungsfähigen Personen auch nach einer genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen, kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen.

4.7.

Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [17]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [8, 17, 26].

Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [26]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Abweichungen sind z. B. falsches Probengefäß, nicht beschriftete Probengefäße, überlange Transportzeit etc. [8, 13].

4.8.

Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein. Hierbei sollen – wenn vorhanden – krankheitsbezogene Diagnostikleitlinien und Indikationskriterien umgesetzt werden [5, 11, 30, 31, 50].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies gewährleistet, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Untersuchungsverfahren sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein.

5. Untersuchungsverfahren

5.1.

Das Labor muss sicherstellen, dass jedes Verfahren (kommerziell und „In-Haus“) dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechende Leistungsmerkmale besitzt [17]. Hierzu soll das Verfahren vor der diagnostischen Anwendung eine Validierung durchlaufen, in der die analytische Zuverlässigkeit des Verfahrens ermittelt wird. Dabei sind veröffentlichte, krankheits- und methodenspezifische Leitlinien zur genetischen Labordiagnostik zu

beachten. Für alle Untersuchungsverfahren müssen schriftliche Arbeitsanweisungen vorliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Aufgrund der wissenschaftlichen und technischen Dynamik der Molekulargenetik ist auch im Fach Humangenetik/ Medizinische Genetik der Anteil an sogenannten In-Haus-Verfahren in der genetischen Diagnostik hoch. Es werden laufend neue Methoden zur In-vitro-Diagnostik von Nukleinsäuren entwickelt und tatsächlich gibt es bis heute kein festgelegtes molekulargenetisches „Referenzverfahren“ im Sinne der RiLiBÄK2014 [43]. Nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) [23] und der Medizinprodukte-Betreiber-Verordnung [36] bedürfen im Haus hergestellte In-vitro-Diagnostika einer Konformitätsbewertung, die üblicherweise im Rahmen einer Validierung durchgeführt wird. Analog fordert auch der Abschnitt 6.2.2. der RiLiBÄK2014: „Das Laboratorium darf nur validierte Untersuchungsverfahren einsetzen. Es muss das für die Validierung verwendete Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse dokumentieren“ [43].

Daraus ergibt sich unmittelbar die Pflicht zur Validierung *aller* im Labor eingesetzten Verfahren, also nicht nur der selbst entwickelten. Es ist ein verbreitetes Missverständnis, dass für CE-markierte Produkte eine Validierung generell nicht notwendig sei. Das CE-Kennzeichen ist der äußere Nachweis einer Konformitätsbewertung nach der IVD-Richtlinie 98/79/EG (in Deutschland umgesetzt durch das MPG). Die IVD-R verpflichtet jedoch „nur“ zur Dokumentation des Produktionsprozesses und macht keine Vorgaben zu Umfang und Tiefe einer Validierung [41]. Ferner tragen viele CE-markierte Produkte dennoch den Hinweis „Not for diagnostic use in humans“. Der Grund dafür liegt im Haftungsausschluss des Herstellers für diagnostische Fehler, die mit solchen Produkten gemacht werden könnten. Im Umkehrschluss liegt damit die Verantwortung für die Zuverlässigkeit der diagnostischen Ergebnisse, die mit solchen Produkten erstellt worden sind, beim Anwender, also dem Labor. Die Zuverlässigkeit kann nur im Rahmen einer Validierung ermittelt werden.

Eine Validierung kann nur dann entfallen, wenn ein Produkt (z. B. Testkit) zur diagnostischen Anwendung beim Menschen zugelassen ist oder der Hersteller detaillierte Angaben zu der vorgenommenen Validierung macht. Auch in diesen Fällen ist aber ein Nachweis der richtigen Verwendung der Komponenten erforderlich (Verifizierung).

In-Haus-Verfahren müssen grundsätzlich im Hinblick auf ihre analytischen Leistungsdaten validiert werden. Dazu gehören bei molekulargenetischen Verfahren v. a. Spezifität, Selektivität und Interferenz, die i. d. R. bereits bei der Testentwicklung ermittelt werden. Dazu kommen die Ermittlung der Sensitivität und Robustheit (Präzision) sowie der Messunsicherheit, die vor allem bei der Fragmentlängenbestimmung erforderlich ist. Für die drei letztgenannten Parameter sind unabhängige Kontrollmaterialien erforderlich, die den Bereich der infrage kommenden Allele möglichst gut abbilden sollen. Eine Anleitung zur Entwicklung eines Validierungsverfahrens für molekulargenetische Methoden liefern beispielsweise Mattocks et al. [32].

5.2.

Das analytische Spektrum der molekulargenetischen Diagnostik umfasst qualitative und quantitative Parameter. Untersuchungsmaterialien sind Nukleinsäuren (DNA, RNA) aus Patientenproben [4, 8, 25, 38].

Kommentar Zur qualitativen molekulargenetischen Analytik zählen z.B. die direkte Gendiagnostik zur Suche von Keimbahnmutationen, somatischen Mutationen oder zur Erhebung des Genotyps einzelner Loci, die indirekte Gendiagnostik mittels polymorpher Marker und der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Zur quantitativen molekulargenetischen Analytik zählen z.B. Verfahren zur Feststellung/Quantifizierung einer Heteroplasmie oder eines Mosaikstatus hinsichtlich genomischer Mutationen, genomischer Deletionen oder Amplifikationen, somatischer oder tumorassoziierter Mutationen, tumorassoziierter Transkripte und des Methylierungsstatus einzelner Gene.

5.3.

– **5.3.1.** Die Indikation für eine molekulargenetische Pränataldiagnostik ergibt sich entweder aus der Familienanamnese oder durch auffällige Befunde im Ultraschall bzw. MRT oder durch andere auffällige Laborparameter [1, 5, 42]. Die Indikation für eine molekulargenetische Präimplantationsdiagnostik (PID) ergibt sich durch spezielle auffällige Befunde aus einer präkonzeptionellen molekulargenetischen Diagnostik beim Kinderwunschpaar. Eine molekulargenetische PID kann nur angeboten werden, wenn die Nachweisbarkeit bzw. Ausschließbarkeit des/der zur Frage stehenden Risiko-Allels/Allele in geeigneten Zellen (z. B. Blutzellen eines mutationstragenden Elternteils) gezeigt werden konnte.

Wegen des erhöhten Risikos eines sogenannten Allel-Dropouts und einer Kontamination sollen zusätzlich zum direkten Mutationsnachweis gekoppelte und/oder nicht gekoppelte Marker untersucht werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Es gelten hier spezielle Validierungsempfehlungen [47].

– **5.3.2.** Bei positiver Familienanamnese soll eine molekulargenetische Pränataldiagnostik in der Regel nur durchgeführt werden, wenn zuvor eine Mutation oder Prämutation innerhalb der Familie identifiziert worden ist. Ausnahmen stellen Methoden der indirekten Genanalyse/Kopplungsanalyse dar [5, 7, 21].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Falls möglich, soll dem Labor, das die Pränataldiagnostik durchführt, eine Probe eines Mutations- bzw. Prämutationsträgers aus der Familie für die interne Qualitätskontrolle zur Verfügung stehen. Andernfalls muss die familiäre Mutation mit Angabe der Referenzsequenz eindeutig schriftlich dokumentiert sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

5.4.

– **5.4.1.** Bei der molekulargenetischen Pränataldiagnostik an fetalem Material muss die Notwendigkeit einer Kontaminationsabklärung überprüft werden. Hierzu ist eine Blut- oder DNA-Probe der Mutter erforderlich [4, 28, 44]. Falls die Kon-

tamination durch das pränatale Testergebnis ausgeschlossen ist, muss dieses den gleichen Sensitivitätskriterien unterliegen [3]. Wenn eine entsprechende Kontaminationsuntersuchung nicht erfolgt, so ist im Befund darauf hinzuweisen. Ergeben sich Hinweise auf Vorliegen einer maternalen Kontamination, muss das molekulargenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage unverzüglich hinweisen. Auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage ist auch im Befund hinzuweisen [3, 42].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ausnahmen stellen Untersuchungsergebnisse dar, die selbst Kontaminationen mit mütterlichem Gewebe ausschließen.

– **5.4.2.** Zum Ausschluss einer maternalen Kontamination muss das Ergebnis von mindestens zwei informativen Markern vorliegen. Der Kontaminationstest soll eine Kontamination von mindestens 10 % erfassen [3, 42].

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Eine Sensitivität von 10 % bedeutet, dass eine maternale Verunreinigung von 10 % (DNA-Anteil) durch die verwendete Methode erkannt werden muss.

5.5.

Die Richtigkeit der Ergebnisse pränataler Untersuchungen soll durch Kontrollmechanismen für jedes Stadium der Untersuchung gewährleistet sein [8, 28].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die beste Methode der Qualitätskontrolle wäre eine Untersuchung von drei unabhängigen Villi aus einer Chorionzottenentnahme. Ansonsten gibt es eine Vielzahl von möglichen Kontrolluntersuchungen; im einfachsten Fall wiederholt man die Analyse, wobei es am besten ist, die pränatale DNA einzeln, ohne etwaige Kontroll-DNAs einzusetzen [8]. Die Ergebnisse von pränatalen genetischen Analysen dienen häufig als Grundlage für eine Entscheidung über die Fortsetzung der Schwangerschaft. In der Regel steht nur eine fetale Probe für die Analyse zur Verfügung und es ist ein erheblicher Zeitdruck gegeben. Erfahrungen aus Ringversuchen zeigen, dass die Fehlerquote molekulargenetischer Untersuchungen bei 2–5 % liegt [15, 27, 37, 39] und dass Fehler in allen Phasen des Untersuchungsprozesses auftreten können. Dabei überwiegen falsch-negative Befunde. Aus diesen Gründen soll das Labor in Abhängigkeit von der jeweiligen analytischen Situation Kriterien entwickeln, wie die Präanalytik, die analytischen Ergebnisse, ihre Interpretation und Befundung bestmöglich abgesichert werden können [3, 4]. Dies kann durch geeignete Kontrolluntersuchungen, durch Wiederholung der Untersuchung oder durch Bestätigung mithilfe einer zweiten Methode erfolgen. Andere Möglichkeiten sind die parallele Untersuchung von zwei Aliquots derselben Probe oder die Plausibilitätsprüfung anhand von anderen Befunden (z. B. Ultraschall bei V. a. Skelettdysplasien). Das Labor soll ein Bewusstsein für die Problematik entwickeln, Entscheidungskriterien festlegen und praktische Prozesse etablieren.

6. Qualitätssicherung

6.1.

Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen.

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 Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sicherstellen können. Zu diesem Zweck soll das Labor eine Sammlung geeigneter Kontrollmaterialien anlegen, die eindeutig gekennzeichnet und getrennt von den diagnostischen Proben gelagert werden. Bei allen PCR-basierten Verfahren muss in jedem Ansatz eine Reagenzienkontrolle ohne genomische DNA mitlaufen („Kontaminationskontrolle“) [8, 17].

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Nach § 5(2) GenDG [22] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [8, 10, 17, 45]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden. Das Einbeziehen von Kontrollproben in den diagnostischen Arbeitsablauf ist unverzichtbar, um eine konstante Qualität der Untersuchung sicherzustellen und zu dokumentieren. Hierzu soll für jede Untersuchung eine Sammlung unterschiedlicher Positivkontrollen vorliegen, die nach einem definierten Verfahren im Wechsel parallel zur Patientenprobe mitanalysiert werden. Die Kontrollen sollen den Bereich der infrage kommenden Allele (z. B. „normal“ und „pathologisch“ bei Repeaterkrankungen) möglichst gut abbilden. Die Arbeitsabläufe müssen so organisiert sein, dass eine Verwechslung zwischen Patienten- und Kontrollprobe verhindert wird. Bei der pränatalen Diagnostik kann auf eine Positivkontrolle verzichtet werden, um eine Verwechslung auszuschließen [17]. Die Anwendung von Hochdurchsatz-Verfahren stellt besondere Anforderungen an die interne Qualitätssicherung, da hier im Gegensatz zu anderen Analyseverfahren mehrere Proben gepoolt werden. Vor diesem Hintergrund sind Maßnahmen, die eine eindeutige Zuordnung von Analysedaten zu den Patientenproben sicherstellen, von besonderer Bedeutung [40, 46, 48, 49].

Konsensusstärke: starker Konsens

6.2.

Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [8, 17]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicherzustellen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Software, die für die Analyse und Interpretation von Daten verwendet wird, ist durch den Anwender ebenfalls zu validie-

ren, soweit dies nicht vom Hersteller erfolgt und dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere für Softwaremodule aus öffentlich zugänglichen Quellen („open source“ Software) [17, 40, 46, 48].

Konsensusstärke: starker Konsens

6.3.

Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

Kommentar Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen [22]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [13]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [8, 12, 14, 17, 18, 34].

7. Postanalytik

7.1.

Im Rahmen der Validierung und internen Qualitätssicherung sollen – wo das aufgrund der verwendeten Untersuchungsverfahren möglich ist – Qualitätsparameter erhoben werden. Auf Basis dieser Qualitätsparameter sollen Kriterien für die analytische Freigabe der Daten für die Befundung schriftlich festgelegt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

7.2.

Die Freigabekriterien sollen eindeutige Vorgaben enthalten, unter welchen Umständen die Untersuchung zu wiederholen ist [12, 17, 45].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Person, die die analytische Freigabe vornimmt, muss über die Methode und ihre Grenzen genaue Kenntnis haben. Auch sollte die Datenfreigabe nach Möglichkeit durch zwei Personen erfolgen [9].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die ermittelten Kriterien für die analytische Freigabe können z. B. zu drei Qualitäten der Ergebnisdaten führen: klares Ergebnis; eingeschränkt beurteilbar, aber berichtbar; nicht berichtbar.

7.3.

Bezüglich der Archivierung und Vernichtung von Untersuchungsmaterialien müssen die geltenden rechtlichen Bestimmungen eingehalten werden [22].

7.4.

Bei der molekulargenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei somatischen

Mutationsanalysen verweisen wir auf das Modul Genetische Beratung (Kap. 9.1.–9.4.)

Kommentar Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Inanspruchnahme der genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [22].

8. Befunde

8.1.

Die Befundung dient der Übermittlung des Ergebnisses einer labordiagnostischen Untersuchung an den Auftraggeber. Die Befunderstellung einer molekulargenetischen Diagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten genetischen Stellungnahme. Dabei soll eine Interpretation des Ergebnisses erfolgen, die sich an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientiert und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthält.

Konsensusstärke: starker Konsens

8.2.

Die schriftliche humangenetische oder fachgebundene Stellungnahme eines molekulargenetischen Befundes soll auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen sollen klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung soll beantwortet werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

8.3.

Gegebenenfalls soll im Befundbericht auf die Notwendigkeit einer genetischen Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

8.4.

Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische oder fachgebundene genetische Stellungnahme 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, Geburtsdatum und Geschlecht der untersuchten Person, ggf. deren ethnische Zugehörigkeit (wenn es für die Bewertung relevant ist, z. B. aufgrund unterschiedlicher Mutationshäufigkeiten in verschiedenen ethnischen Gruppen)
- Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. EDTA-Blut, Amnionzellen, Chorionzotten, DNA etc.)
- Eingangsdatum und ggf. Entnahmedatum
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung
- Eigenanamnese, soweit bekannt und erforderlich

- Familienanamnese, soweit bekannt und erforderlich
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- Angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang (Benennung der untersuchten Gene, verwendete Datenbankeinträge, z. B. Referenzsequenzen mit Identifikationsbezeichnung [z. B. Genbank-Accession-No., Transkripte] untersuchte Mutationen, Detektionsrate unter Berücksichtigung der Ethnizität)
- Kurze und eindeutige Angabe des Untersuchungsergebnisses als Genotyp in der international gültigen Nomenklatur (HGVS, siehe <http://www.hgvs.org/mutnomen/>)
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist
- An der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes
- Angabe von Referenzen, wenn sie maßgeblich zur Befundinterpretation herangezogen wurden
- Gegebenenfalls Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners
- Gegebenenfalls Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen
- Im Befund soll ein Hinweis auf evtl. telefonisch bereits durchgegebene Befunde (Erstergebnisse) und eine evtl. Korrektur dieser enthalten sein
- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. entsprechende rechts-sichere digitale Signaturen mit personenbezogenem System-schlüssel, die den Datenschutzerfordernungen gerecht werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Literaturverzeichnis zum Modul Molekulargenetische Labordiagnostik

1. Aichinger E, Zerres K, Grimm T (2008) Grundlagen der pränatalen Diagnostik. *Med Genet* 20:315–324
2. Aulehla-Scholz C, Müller-Reible CR (2012) Checkliste Humangenetik – Molekulargenetische Untersuchungen, Deutsche Akkreditierungsstelle – DAKKS, Sektorkomitee Medizinische Laboratorien. http://www.bvdh.de/download/Checkliste_Humangenetik_Molekulargenetik.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
3. Allen S, Mounford R, Butler A, Mann K, Treacy B (2008) UK Clinical Molecular Genetics Society, Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. http://www.acgs.uk.com/media/774784/mcc_08.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
4. American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. https://www.acmg.net/StaticContent/SGs/Section_G_2010.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
5. Aretz S, Propping P, Nöthen MM (2006) Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. *DtÄrztblatt* 103:A550–A555
6. Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie – BGI 213-850 (2015) Sicheres Arbeiten in Laboratorien. http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp?isbn=bgi850-0&alias=bgc_bi850_0_di213_850_1_
7. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis (2001) Genetic Indications for Prenatal Diagnosis, No. 105. <https://www.mountsinai.on.ca/care/family-medicine-genetics-program/resources/Canadian%20Guidelines%20for%20Prenatal%20Diagnosis%20PDF.pdf>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
8. CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. *MMWR* 58(RR-6):14–16
9. Wilson JA, Zoccoli MA et al (2008) Verification and validation of multiplex nucleic acid assays; approved guideline, Clinical and Laboratory Standards Institute,

- Publication no. MM17-A. <http://shop.clsi.org/molecular-methods-documents/MM17.html>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
10. Association for Clinical Genetic Science (2015) Best practice Guidelines for Internal Quality Control in Genetics Laboratories. http://www.acgs.com/media/965435/iqc_bpg_2015_-_final.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 11. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, European Society of Human Genetics Clinical Utility Gene Cards. http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 12. Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory, *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 13. Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS (2014) Checkliste zur DIN ISO 15189 für medizinische Labordienste. <http://www.dakks.de/content/checkliste-zur-din-iso-15189-f%C3%BCr-medizinische-labordienste>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 14. Dequeker E, Cassiman JJ (2000) Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat Genet* 25:259–260
 15. Dequeker E, Ramsden S, Grody WW, Stenzel TT, Barton DE (2001) Quality control in molecular genetic testing. *Nat Rev Genet* 2:717–723
 16. Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS (2015) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dakks.de/content/gremienbeschl%C3%BCsse-f%C3%BCr-den-bereich-medizinische-laboratoriumsdiagnostik>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 17. DIN EN ISO 15189:2014 (2014) Medizinische Labordienste – Anforderungen an die Qualität und Kompetenz medizinischer Labordienste, Deutsche Fassung EN ISO 15189.
 18. Dorn-Beineke A, Ahmad-Nejad P, Pfeiffer U, Ramsden S, Pazzagli M, Neumaier M (2006) Improvement of technical and analytical performance in DNA sequencing by external quality assessment-based molecular training. *Clin Chem* 52:2072–2078
 19. E.C.A. (2012) General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics, Version 2.0. E.C.A. Newsletter No. 29.
 20. Ellard S, Patrinos GP, Oetting WS (2013) Clinical applications of next-generation sequencing: the 2013 human genome variation society scientific meeting. *Hum Mutat* 34(11):1583–1587
 21. Genetics in Family Medicine (2007) The Australian Handbook for General Practitioners. Barlow-Stewart, Emery
 22. Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist.
 23. Medizinproduktegesetz – MPG (2015) Gesetz über Medizinprodukte, Neufassung vom 7. August 2002, Bundesgesetzblatt I S. 3146, zuletzt geändert durch Art. 278 vom 31. August 2015.
 24. MTA-Gesetz – MTAG (2007) Gesetz über technische Assistenten in der Medizin vom 2. August 1993, BGBl. I S. 1402, das zuletzt durch Artikel 41 des Gesetzes vom 6. Dezember 2007, BGBl. I S. 2515, geändert worden ist.
 25. Gulley ML, Brazier RM, Halling KC (2007) Clinical Laboratory Reports in Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 131:852–863
 26. Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
 27. Losekoot M, Bakker B, Laccone F, Stenhouse S, Elles R (1999) A European pilot quality assessment scheme for molecular diagnosis of Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 7:217–222
 28. MacDonald F (2008) Practice of Prenatal Diagnosis in UK. *Clin Risk* 14:218–221
 29. Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
 30. Weiss MM, Van der Zwaag B et al (2013) Best Practice Guidelines for the Use of Next-Generation Sequencing Applications in Genome Diagnostics: A National Collaborative Study of Dutch Genome Diagnostic Laboratories. *Hum Mutat* 34:1313–1321
 31. Matthijs G, Souche E, Alders M et al (2015) Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2015:28. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.226>
 32. Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G et al (2010) A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. *Eur J Hum Genet* 18:1276–1288
 33. McGovern MM, Benach MO, Wallenstein S, Desnick RJ, Keenlyside R (1999) Quality Assurance in Molecular Genetic testing Laboratories. *JAMA* 281:835–840
 34. McGovern MM, Benach M, Wallenstein S, Boone J, Lubin IM (2003) Personal Standards and Quality Assurance Practices of Biochemical Genetic Testing Laboratories in the United States. *Arch Pathol Lab Med* 127:71–76
 35. McGovern MM, Elles R, Beretta I et al (2007) Report of an international survey of molecular genetic testing laboratories. *Community Genet* 10:123–131
 36. Medizinprodukte-Betreiberverordnung; Neubekanntmachung vom 11. Dezember 2010 (BGBl. I 2010).
 37. Mueller CR, Kristoffersson U, Stoppa-Lyonnet D (2004) External quality assessment for mutation detection in the BRCA1 and BRCA2 genes: EMQN's experience of 3 years. *Ann Oncol* 15(Suppl 1):114–117
 38. Organisation for Economic Co-operation and Development (2007) OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/sti/biotech/38839788.pdf>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 39. Patton SJ, Wallace AJ, Elles R (2006) Benchmark for evaluating the quality of DNA sequencing: proposal from an international external quality assessment scheme. *Clin Chem* 52:728–736
 40. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, Friez MJ, Funke BH, Hegde MR, Lyon E (2013) Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 15(9):733–747
 41. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:de:PDF>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 42. Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. *Dt Ärzteblatt* 95:A3236–A3242
 43. Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – RiLiBÄK. *Dt Ärzteblatt* 111:A1583–A1618
 44. Schrijver I, Cherny SL, Zehnder JC (2007) Testing for Maternal Cell Contamination in Prenatal Samples. *J Mol Diagnostics* 9:394–400
 45. Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://sgmg.ch/wordpress/wpcontent/uploads/2015/09/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 46. Sian Ellard, Lindsay H, Camm N, Watson C, Abbs S, Wallis Y, Mattocks CGRT, Charlton R Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation. (2014) Association for Clinical Genetic Science. http://www.acgs.uk.com/media/774807/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_may_2014_final.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 47. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, Trager-Synodinos J, Harper JC (2011) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. *Hum Reprod* 26(1):33–40 (Jan)
 48. Weiss GJ, Liang WS, Demeure MJ, Kiefer JA, Hostetter G, Izatt T, Sinari S, Christofides A, Aldrich J, Kurdoglu A, Phillips L, Benson H, Reiman R, Baker A, Marsh V, Von Hoff DD, Carpen JD, Craig DW (2013) A pilot study using next-generation sequencing in advanced cancers: feasibility and challenges. *PLoS ONE* 8(10):30
 49. European Federation for Immunogenetics – EFI (2015) Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing, version 6.3, 01.10.2015. http://www.efiweb.eu/fileadmin/user_upload/Website_documenten/EFI_Committees/Standards_Committee/Standardv6.3.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
 50. GfH (2018) S1 Leitlinie: Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing. *medgen* 30:278–292.

Glossar

Fachhumangenetiker Zusatzqualifikation eines Naturwissenschaftlers, der das 5-jährige Kurrikulum gemäß Weiterbildungsordnung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH; Stand 04.03.2009) erfolgreich absolviert hat. Die verliehene Berufsbezeichnung ist ein Nachweis für die erworbene Kompetenz. Sie dient der Qualitätssicherung der humangenetischen Diagnostik.

Hochdurchsatz-Diagnostik Eine Hochdurchsatz-Diagnostik bedeutet die Verwendung eines Verfahrens, das in vielen DNAs gleichzeitig eine hohe Anzahl an Sequenzen analysiert, auch Next-Generation-Sequenzierung (NGS) genannt.

In-Haus-Methode Bezeichnet eine Testmethode, die nicht kommerziell als validiertes In-vitro-Diagnostikum (IVD) erworben

werden kann. Zumeist definiert das Labor für eine In-Haus-Methode Umfang und technische Umsetzung einer molekulargenetischen Analyse. Gerade die ausgewählten relevanten Transkript-Varianten oder beispielsweise geeigneten Primer-Sequenzen für die PCR-Methode haben großen Einfluss auf die Sensitivität des Analyseverfahrens und müssen Standardisierungs- und Validierungsprozesse durchlaufen.

Laborleitung Das medizinische Laboratorium muss unter fachlich qualifizierter Leitung stehen. In die Verantwortlichkeit der Leitung gehören fachliche, organisatorische, Verwaltungs-, Schulungs- und Fortbildungsaufgaben sowie die Beratung.

Messunsicherheit Die Messunsicherheit des Schätzwertes grenzt einen Wertebereich ein, innerhalb dessen der wahre Wert der Messgröße liegt. Eine Wahrscheinlichkeit dazu ist nicht angebar. Das Ergebnis einer Messung ist erst durch Schätzer und Messunsicherheit definiert. Sinn und Ziel des Schätzens von Messunsicherheiten ist es, Intervalle festzulegen, die die wahren Werte der Messgrößen einschließen oder „lokalisieren“ sollen.

Ein Schätzwert der Messunsicherheit ist für alle quantitativen Analysen relevant (zum Beispiel Repeat-Expansionen, Fragmentlängenanalysen, Southern-Blot-Analysen). Insbesondere die Unterscheidung von grenzwertigen Messwerten erfordert die Kenntnis der Messungenauigkeit, um eine fundierte Unterscheidung zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu ermöglichen.

NGS-Verfahren Next-Generation-Sequenzierung

prä-PCR Alle analytischen Prozeduren im Ablauf einer molekulargenetischen Diagnostik, bevor eine PCR stattgefunden hat („low-copy“ Arbeiten);

prä-PCR-Bereich Alle Räumlichkeiten, in welchen diese Prozeduren durchgeführt werden. In diesem Bereich befinden sich der Probeneingang, die DNA/RNA-Präparation, die Probenlagerung, die Primer- und Chemikalienlagerung, Pipettierarbeitsplätze für den PCR-Setup. Thermocycler sollten nicht im prä-PCR-Bereich aufgestellt sein.

post-PCR Alle analytischen Prozeduren im Ablauf einer molekulargenetischen Diagnostik, nachdem eine PCR stattgefunden hat („high-copy“ Arbeiten)

post-PCR-Bereich Alle Räumlichkeiten, in welchen diese Prozeduren durchgeführt werden.

In diesem Bereich befinden sich (üblicherweise) die Thermocycler, Lagerung von Amplifikaten, Lagerung von Sequenzierchemikalien, Agarose-Gel-Elektrophorese, Sequenziermaschinen.

Reagenzien und Geräte aus dem post-PCR-Bereich dürfen nicht für prä-PCR-Arbeiten benutzt werden oder ohne effiziente Dekontamination in den prä-PCR-Bereich verbracht werden.

Referenzmaterial/Kontrollmaterial In der Regel DNA-Proben mit auffälligen Genotypen, die regelmäßig in den Testmethoden als Positiv-Kontrollen mitgeführt werden. Diese Materialien müssen besonders gekennzeichnet sein und dürfen nicht gemeinsam mit den Analysenproben gelagert werden, um Verwechslungen möglichst unmöglich zu machen.

Reproduzierbarkeit/Präzision „Reproduzierbarkeit“ bezeichnet die Konstanz eines Messwertes in wiederholten Messungen. Reproduzierbarkeit dient deshalb als ein Maß der Variabilität zwischen gleichartigen Messungen (beispielsweise an verschiedenen Tagen oder auf verschiedenen Thermocyclern etc.).

„Präzision“ meint die Nähe von wiederholten Messwerten (beispielsweise bei einer Fragmentlängenbestimmung). Dabei kann auch ein präziser Messwert (wenig Streuung einer Replikatmessung) absolut inakkurat sein (der Mittelwert der Messwerte weicht zu stark von der Zielgröße ab).

Ringversuche/ externe Qualitätssicherung Externe Qualitätssicherung beinhaltet den Vergleich der analytischen und interpretatorischen Leistungen des teilnehmenden Labors gegen einen unabhängigen Standard. Seit 1998 werden europäische Ringversuche über EMQN (www.emqn.org) organisiert. Dort sind auch Best-Practice-Informationen für eine Reihe von Indikationsgruppen (beispielsweise erbliche Tumorerkrankungen, Hämoglobinopathien etc.) einsehbar.

Sensitivität „Analytische“ Sensitivität bezeichnet den Anteil biologischer Proben, die ein positives Testergebnis haben und die korrekt als positiv klassifiziert wurden. Davon unabhängig wird auch die klinische Sensitivität benutzt, welche beschreibt, welcher Anteil von Patienten mit einem Phänotyp einen positiven Testwert hat.

Spezifität „Analytische“ Spezifität bezeichnet den Anteil biologischer Proben, die ein negatives Testergebnis haben und die korrekt als negativ klassifiziert wurden. Wiederum sollte der analytische Begriff nicht mit dem klinischen Begriff verwechselt werden.

Validierung Bestätigung durch Untersuchungen und objektive Belege, dass die speziellen Voraussetzungen für einen genetischen Test erfüllt sind. Die Validierung gewährleistet die Sicherheit und Zuverlässigkeit eines genetischen Tests für den zugrunde liegenden Phänotyp.

Validierung ist dabei ein fortlaufender Prozess des Qualitätsmanagements im diagnostischen Labor. Er umfasst alle prä- und postanalytischen Schritte und evaluiert technische und diagnostische Eigenschaften eines Tests.

Verifizierung Bestätigung durch objektive Belege, dass spezifische Messwerte im diagnostischen Ablauf eingehalten werden.

Die Verifizierung kann sich beispielsweise auf vorvalidierte In-vitro-Diagnostika (IVD) beziehen, von denen im Prozess der Verifizierung vor Ort gezeigt werden muss, dass die Kit-Vorgaben erreicht werden.

Modul Molekularzytogenetische Labordiagnostik

Autoren dieser Fassung

Modulleitung:

Thomas Liehr gemeinsam mit Anja Weise
Vertreter der Leitlinienkommission (ex officio):
Andreas Dufke

Mitglieder der Expertengruppe:

Lana Harder
Stefan Gesk
Claudia Haferlach
Gisela Raabe-Meyer
Asta Cramer
Hartmut Engels
Marianne Volleth

Beteiligung am modulspezifischen Delphiverfahren

- Arbeitsgemeinschaft* Pädiatrische Onkologie (APO) + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Inhalt

Einleitung

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik

* Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

8. Befunde
 - Literaturverzeichnis
 - Datenbanken
 - Glossar

Einleitung

Molekularzytogenetische Methoden, wie die In-situ-Hybridisierung/ISH (zumeist Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung/FISH) ermöglichen unter anderem den Nachweis von chromosomalen Strukturaberrationen, die mit der Chromosomenbandenanalyse nicht erfasst bzw. nicht eindeutig bestimmt werden können [20, 38]. Sie erlauben zudem schnelle Aussagen darüber, ob bestimmte Gene oder Chromosomenregionen vorhanden sind und ob Aneusomien oder chromosomale Umbauten vorliegen [40]. Die durch molekularzytogenetische Labordiagnostik nachgewiesenen Regionen sind oft deutlich kleiner als die mit zytogenetischen Methoden erfassbaren und größer als die mit molekulargenetischen Methoden darstellbaren [49]. Die Sonderstellung zwischen der Zytogenetik und der Molekulargenetik eröffnet der molekularen Zytogenetik ein weites diagnostisches Anwendungsgebiet. Inhalt dieser Leitlinie sind drei weitgehend voneinander abgrenzbare Anwendungsbereiche:

Die *molekulare Zytogenetik* umfasst die Anwendung der In-situ-Hybridisierung/ISH, zumeist als Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH genannt, mit Mikrodeletions-, Mikroduplikations-, Subtelomer- und anderen lokusspezifischen Sonden, Zentromer-, Teilchromosomen- (pcp-), Ganzchromosomen- (wcp-), Multiplex-FISH- (M-FISH)/Spectral Karyotyping (SKY-), FISH-Bänderungs- (mBand/MCB-) und ähnlichen Sonden, sowie die reverse FISH auf Metaphasechromosomen und/oder Interphasekernen [54].

Die *molekulare Karyotypisierung* mittels Mikroarray-Analyse (z. B. Array-CGH, SNP-Arrays oder Kombinationen daraus) ermöglicht genomweit und hochauflösend die Suche nach Mikrodeletionen und -duplikationen. Inhalt dieses Abschnitts der Leitlinie ist die postnatale molekulare Karyotypisierung bei klinisch-genetischen Fragestellungen mit Verdacht auf submikroskopische konstitutionelle Chromosomenungleichgewichte. In vielen Studien zur ungeklärten Intelligenzminderung/psychomotorischen Entwicklungsstörung (oft vergesellschaftet mit weiteren angeborenen Auffälligkeiten und Fehlbildungen) wurden bei bis zu 20 % der Patienten als ursächlich eingeschätzte submikroskopische Kopienzahlveränderungen nachgewiesen [39]. Die molekulare Karyotypisierung beinhaltet auch die pränatale Mikroarray-Analyse z. B. bei Verdacht auf ein syndromales Geschehen im Ultraschall sowie die molekulare Karyotypisierung zur Charakterisierung von erworbenen genetischen Veränderungen z. B. bei Neoplasien.

Die *molekulare Tumorzytogenetik* dient zum Nachweis somatischer genetischer Veränderungen in Tumorzellen. Sie ermöglicht die Bestätigung von in der Chromosomenbandenanalyse beobachteten Karyotypveränderungen und kann bei kleinen Zellklonen zur Sicherung der Klonalität dienen. Sie wird verwendet zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose (z. B. CML, PML, Ewing-Sarkom) und/oder, um eine prognostische Einschätzung anhand

der beobachteten Aberrationen (z. B. CLL, multiples Myelom, Lungenkarzinom) vorzunehmen. Außerdem kann mittels FISH eine Beurteilung des Ansprechens auf Therapie (z. B. *HER2*-Amplifikation) einschließlich der Erkennung eines Rezidivs erfolgen. Ferner werden FISH-Analysen durchgeführt, um eine Einteilung der hämatologischen Erkrankung gemäß der WHO-Klassifikation [55] (z. B. CEL, AML mit rekurrenten Aberrationen) vornehmen zu können. Wie in der unter Punkt 1 aufgeführten molekularen Zytogenetik kommen auch hier verschiedene Arten von Sonden zum Einsatz. Zusätzlich zu den unter Punkt 1) aufgeführten Sonden werden in der molekularen Tumorzytogenetik häufig Sonden eingesetzt, die – bei balancierten Rearrangements – betroffene Bruchpunkte überspannen, z. B. zum Nachweis eines *BCR-ABL1*- oder eines *EML4-ALK*-Fusionsgens.

Diese Leitlinie formuliert grundsätzliche Qualitätsanforderungen an die durchführenden Laboratorien. Sie orientiert sich an den bestehenden Leitlinien zur humangenetischen Labordiagnostik in Deutschland, dem europäischen Ausland und den USA. Ihre Aussagen sind evidenzbasiert, d. h. durch Veröffentlichungen in einschlägigen Fachzeitschriften belegt. Es gelten die gesetzlichen Bestimmungen in aktueller Fassung sowie die aktuellen nachgeordneten Richtlinien. Insbesondere sei hier auf das Gendiagnostikgesetz GenDG [28] und die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen verwiesen.

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1.

Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [9, 12, 18, 23, 28, 44].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter soll dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [14, 22].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung.

1.2.

– **1.2.1.** Für die technische Durchführung der Untersuchungen einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [14, 22].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt (siehe Kommentar) [28]. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählt die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH).

– **1.2.2.** Da die FISH Analyse von Tumoren (insbesondere des hämatopoetischen Systems) nach Möglichkeit parallel zu einer Chromosomenbandenanalyse durchgeführt werden sollte, ist eine adäquate Ausbildung in der Chromosomenbandenanalyse notwendig.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Erstellung molekular tumorzytogenetischer Befundberichte zählt die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH). Näheres hierzu regelt das Modul Tumorzytogenetik.

1.3.

Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Das Labor soll darüber Aufzeichnungen unterhalten. Bei geringer Berufserfahrung sollte eine ausreichende Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [14].

Konsensusstärke: starker Konsens

Für Tätigkeiten im Laboratorium, insbesondere solche mit einem potenziellen Gesundheitsrisiko, ist eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und deren Ergebnis ebenso wie ggf. erforderliche Maßnahmen des Arbeitsschutzes zu dokumentieren [22]. Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [22].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes wird hingewiesen [29].

1.4.

Der Laborleiter ist für die kontinuierliche insbesondere fachspezifische Fortbildung des Personals verantwortlich und soll die unter den Statements 1.2.1. bzw. 1.2.2. beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben [22]. Die Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen ist zu dokumentieren [18].

Konsensusstärke: starker Konsens

2. Räumliche Voraussetzungen

Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (https://www.bgw-online.de/DE/Home/home_node.html).

Kommentar Die Qualität der Untersuchungen darf auch bei einem erhöhten Probenaufkommen nicht beeinträchtigt sein. Dafür sind ausreichend große Räumlichkeiten und eine angemessene technische Ausstattung unabdingbar. Es ist schriftlich zu dokumentieren, welche Mitarbeiter Zugangsautorisierung erhalten. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen sind die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitschutzrechtlichen Bestimmungen auszustatten [21, 22].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1.

Das Laboratorium muss mit allen für die Durchführung der Diagnostik erforderlichen Ausrüstungsgegenständen ausgestattet sein. Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, soll der Einsender darüber informiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist die Bereitstellung wichtiger Laborgeräte in doppelter Ausführung (Back-up-Geräte) oder die Weitergabe der Untersuchung an ein entsprechend qualifiziertes Labor [22]. Zudem ist es sinnvoll einen schriftlichen Plan vorliegen zu haben, wie beim Geräteausfall zu verfahren ist.

3.2.

Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss – soweit notwendig und sinnvoll – eine verständliche und leicht zugängliche betriebspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Eine regelmäßige Wartung, die mindestens den Anweisungen des Herstellers entspricht, und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [7, 17, 21, 22].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, sind Geräte notwendig, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge nötig [7]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [14]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3.

Für die Diagnostik im Bereich der molekularen Zytogenetik und der molekularen Tumorzytogenetik gilt, dass die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen soll. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sicher-

gestellt sein, dass eine erneute Analyse auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [23].

Konsensusstärke: starker Konsens

3.4.

Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Chemikalien und Reagenzien sind in sinnvollem Maße im Labor vorrätig zu halten, um evtl. Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Um die Ursache evtl. auftretender diagnostischer Probleme nachvollziehen zu können, ist die Chargendokumentation der verwendeten Chemikalien und Reagenzien unverzichtbar. Beim Umgang mit Gefahrstoffen sind diese entsprechend den aktuellen Vorgaben zu kennzeichnen und das Personal ist zu unterweisen [22].

4. Präanalytik

4.1.

Jede molekularzytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung [28]. Die Indikationsstellung obliegt der nach GenDG verantwortlichen ärztlichen Person [28].

4.2.

– 4.2.1. Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [44].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ist einer dieser Punkte ungeklärt, obliegt es dem Laborleiter, diese Informationen nachträglich einzuholen.

– 4.2.2. Die Plausibilität der angeforderten Methode in Bezug auf die angeforderte Untersuchung ist grundsätzlich zu prüfen.

Konsensusstärke: starker Konsens

4.3.

– 4.3.1. Die molekularzytogenetische Labordiagnostik setzt die aufgeklärte Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Untersuchungen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz, Patientenrechte etc.) voraus.

Kommentar Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer genetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [28, 63]. Die Einwilligung nach Aufklärung ist schriftlich zu dokumentieren. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [28].

– 4.3.2. Die für eine zytogenetische oder molekulargenetische Diagnostik gegebene Einwilligung beinhaltet automatisch auch die Einwilligung zur molekularzytogenetischen Diagnostik, wenn diese ergänzend im Rahmen des Untersuchungsauftrages erfolgt. Es sollte darauf geachtet werden, dass die vom

Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung entsprechend formuliert ist.

Kommentar Erfolgt die FISH-Diagnostik zur Abklärung und/oder Bestätigung zytogenetisch oder molekulargenetisch detektierter chromosomaler Aberrationen, so ist die FISH Teil der molekulargenetischen bzw. zytogenetischen Analyse.

4.4.

Die anfordernde oder die untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen. Die Inanspruchnahme der genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [23, 28].

Im Falle der molekularen Karyotypisierung ist eine Genetische Beratung bereits vor der Analyse besonders empfehlenswert, da sich bei der molekularen Karyotypisierung häufiger als bei anderen genetischen Analysen Befunde ergeben können, welche nicht in direktem Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Zusatzbefundlich können auch prädiktive Befunde erhoben werden [28, 45, 50].

Konsensusstärke: starker Konsens

Bei der molekularzytogenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen einer angeborenen Chromosomenveränderung muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter durch die nach GenDG verantwortliche ärztliche Person eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei nachgewiesenen somatischen Chromosomenveränderungen ist eine Genetische Beratung nicht gesetzlich vorgeschrieben. Auf das Leitlinienmodul Genetische Beratung wird verwiesen.

4.5.

Vor jeder vorgeburtlichen genetischen und jeder prädiktiven genetischen Untersuchung hat eine Genetische Beratung (siehe hierzu auch Modul „Genetische Beratung“ der aktuellen S2 Leitlinie) durch einen entsprechend qualifizierten Arzt zu erfolgen [28].

Kommentar Prädiktive genetische Untersuchungen umfassen genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei den Nachkommen [28]. Als Anlageträger bezeichnet diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne nennenswert erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Chromosomenveränderungen). Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht nach schriftlicher Information über die Beratungsinhalte schriftlich zu dokumentieren [28].

4.6.

Eine molekularzytogenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus. Sind die zu untersuchenden minderjährigen bzw. nichteinwilligungsfähigen Personen auch nach einer genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen,

kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen [28].

Kommentar Eine molekularzytogenetische Untersuchung darf bei nichteinwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [28].

4.7.

— **4.7.1.** Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten ein [22]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [14, 22, 41]. Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung der Analyse hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [41]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Abweichungen sind z. B. falsches Probengefäß, nicht beschriftete Probengefäße, überlange Transportzeit etc. [14, 18].

— **4.7.2.** Für die molekularzytogenetische Diagnostik bei einem auffälligen oder kontrollbedürftigen zytogenetischen Vorbefund sollten alle notwendigen Unterlagen der zytogenetischen Voruntersuchung vorliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies gilt insbesondere, wenn eine weiterführende molekularzytogenetische Diagnostik in einem anderen Labor erfolgt. Zu den notwendigen Unterlagen zählen: der nach gültiger ISCN-Nomenklatur definierte Karyotyp, Karyogramme bzw. Abbildungen bereits erfolgter Zusatzanalysen in geeigneter Auflösung (nach Möglichkeit zwei); klare Fragestellung bzw. klares Analyseziel [1, 2, 3, 23, 36].

4.8.

— **4.8.1.** Der Umfang der molekularzytogenetischen Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies gewährleistet, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein mög-

lichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird.

- **4.8.2.** Jede molekularzytogenetische Diagnostik soll nach Möglichkeit in Zusammenhang mit einer Chromosomenbandenanalyse durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Hiervon sind Fälle ausgenommen, in denen bereits ein Chromosomenbefund vorliegt, welcher den aktuellen Anforderungen für Chromosomenbefunde entspricht und die Bedingungen unter 4.7.2 erfüllt [23, 44].

4.9. Molekulare Karyotypisierung

- **4.9.1.** Die Einwilligung des Patienten zur molekularzytogenetischen Diagnostik beinhaltet nicht automatisch auch die Einwilligung zur molekularen Karyotypisierung.

Kommentar Nach Literaturangaben liegen bei jeder Person zwischen 12 und 250 Copy Number Variants (CNV) vor, welche insgesamt 40–360 Mb des Genoms umfassen können [62]. Bislang liegen keine verlässlichen Angaben zur Inzidenz der meisten Varianten vor. In vielen der als Polymorphismen angesehenen CNV finden sich OMIM-annotierte Gene [48], sodass, anders als bei der Mehrzahl genetischer Untersuchungen die klinische Bewertung von CNV bislang häufig über die Familienkonstellation erfolgt. Die Einwilligung setzt somit die Aufklärung über die sich möglicherweise ergebende Notwendigkeit der Familienuntersuchung zur Bewertung der Mikroarray-Ergebnisse sowie die Möglichkeit, dass Analyseergebnisse in ihrer Bedeutung nicht eindeutig interpretierbar sind, voraus.

- **4.9.2.** Bei der molekularen Karyotypisierung sollte die Einwilligung zur Mitteilung von Zusatzbefunden in der Einwilligungserklärung gesondert dokumentiert werden. Bei der Aufklärung des Patienten sollte darauf hingewiesen werden, dass Empfehlungen zu evtl. präventiven oder therapeutischen Konsequenzen an die Einwilligung zur Mitteilung von Zusatzbefunden gekoppelt sind und dass der Wunsch nach Nichtmitteilung von Zusatzbefunden zur Unterlassung evtl. medizinisch sinnvoller Maßnahmen führen kann. Die Umsetzung des Patientenwunsches ist nach ausführlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile zwischen dem anfordernden Arzt und der Untersuchungseinrichtung abzustimmen und schriftlich zu dokumentieren.

Konsensusstärke: mehrheitliche Zustimmung

Kommentar Zusatzbefunde im Sinne der Leitlinie sind Befunde, welche nicht in Zusammenhang mit der ursprünglichen Untersuchungsindikation stehen (z. B. Deletion eines Tumorsuppressorgens bei Indikation „Abklärung einer psychomotorischen Entwicklungsstörung“). Sie können z. T., je nach aktuellem Wissensstand, die Einleitung direkter präventiver oder therapeutischer Maßnahmen medizinisch sinnvoll erscheinen lassen. Es ist sinnvoll, zwischen spätmanifesten Erkrankungen, für die nach aktuellem Wissen eine Behandlungsmöglichkeit besteht (z. B. hereditäre Tumorsyndrome), und Erkrankungen ohne eine solche Behandlungsmöglichkeit (z. B. Demenz) zu unterscheiden [64]. Nur wenn die Untersuchungseinrichtung über den diesbezüglichen Patientenwunsch informiert ist, ist

eine adäquate Befunderstellung möglich. Die Einwilligung zur Mitteilung von Zusatzbefunden verpflichtet die Untersuchungseinrichtung jedoch nicht zur systematischen Suche nach solchen Zusatzbefunden.

- **4.9.3.** Es soll gesondert darauf hingewiesen werden, dass die Diagnostik mittels molekularer Karyotypisierung auch Zusatzbefunde ergeben kann, deren Mitteilung unvermeidbar ist, weil sie unmittelbar in Verbindung mit dem zur Klärung der Fragestellung erhobenen Befund stehen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies ist z. B. dann der Fall, wenn ein Zusatzbefund in direktem Zusammenhang mit einer für die ursprüngliche Fragestellung ursächlichen Kopienzahlveränderung steht, z. B. Prädisposition für eine Tumorerkrankung durch den Verlust eines Tumorsuppressorgens aufgrund einer für die ursprüngliche Fragestellung relevanten Deletion [6].

- **4.9.4.** Bei Familienuntersuchungen mittels molekularer Karyotypisierung sollte auf die Möglichkeit eines heterozygoten Überträgerstatus für rezessive Erkrankungen bei Deletionen sowie insbesondere bei der Verwendung von SNP-Arrays der Erkennung konsanguiner Familienverhältnisse hingewiesen werden [59, 65]. Bei der Segregationsanalyse der elterlichen Genome bezüglich abzuklärender CNVs mittels molekularer Karyotypisierung soll darauf hingewiesen werden, dass ausschließlich die entsprechenden Genomregionen untersucht werden und nicht das gesamte Genom.

Konsensusstärke: Konsens

- **4.9.5.** Bei der molekularen Karyotypisierung muss darüber aufgeklärt werden, dass Befunde erhoben werden können, die nicht in Zusammenhang mit der ursprünglichen Fragestellung stehen, aber auf anderweitige Krankheitsrisiken hindeuten.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Bei der molekularen Karyotypisierung ergeben sich häufiger als bei anderen genetischen Analysen Befunde, welche nicht in direktem Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Hierbei kann es sich auch um prädiktive Befunde handeln [45, 50]. Wegen der Besonderheiten der molekularen Karyotypisierung ist eine enge Abstimmung/Zusammenarbeit zwischen anforderndem Arzt und durchführendem Labor wünschenswert.

- **4.9.6.** Nach aktueller Literaturlage sind für die postnatale molekulare Karyotypisierung neben Entwicklungsstörungen weitere Indikationen wie z. B. isolierter komplexer Herzfehler [31, 66, 67] anzuführen, die in über 10 % der untersuchten Fälle pathogene Copy Number Variants/CNVs/Kopienzahlveränderungen aufweisen, sodass eine molekulare Karyotypisierung zur differenzialdiagnostischen Ursachenklärung indiziert ist. Die molekulare Karyotypisierung ist auch zur Feincharakterisierung zytogenetisch bereits identifizierter unbalancierter Chromosomenstörungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation geeignet [27].

Der verwendete Mikroarray muss geeignet sein, die ärztliche Fragestellung mit hinreichender Sicherheit zu beantworten.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **4.9.7.** Das Vorliegen multipler fetaler struktureller Ultraschallauffälligkeiten mit Verdacht auf ein genetisch bedingtes Syn-

drom stellt in der aktuellen Literatur sowie in europäischen und nationalen Leitlinien übereinstimmend eine Indikation für die pränatale molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse dar [65, 68–73]. Für diese Indikation wird die höchste Rate an zusätzlichen wegweisenden Befunden („diagnostic yield“) gegenüber der Karyotypisierung erreicht. Der Anteil an Varianten unklarer klinischer Signifikanz (VOUS) scheint hier gering.

Kommentar Für andere Indikationen wie isolierte Fehlbildungen, erhöhtes mütterliches Alter, isolierte erhöhte Nackentransparenz, „Softmarker“ oder auffälliges Ersttrimester-Screening wird der Anteil an zusätzlichen erklärenden Diagnosen im Verhältnis zur Häufigkeit von Varianten unklarer klinischer Relevanz dagegen kontrovers diskutiert [73–76].

– **4.9.8.** Angesichts der Komplexität der genetischen Beratungsinhalte und der psychologischen Situation der Ratsuchenden, z. B. nach der Feststellung von fetalen Ultraschallauffälligkeiten, soll vor der pränatalen molekularen Karyotypisierung eine Genetische Beratung durchgeführt werden [68, 69, 65, 77]. Den Eltern muss nach der Beratung eine dem Sachverhalt angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung zur Untersuchung eingeräumt werden [GenDG §9 Abs. 1], [3, 19, 21].

– **4.9.9.** Die Beratung soll Folgendes beinhalten: Anamnese der Schwangerschaft (insbesondere Ultraschallergebnisse) und beider Eltern, Erläuterung, welche Untersuchungsergebnisse möglich sind: a) de novo und familiäre CNVs, die die Ultraschallauffälligkeiten erklären, b) CNVs unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität, c) de novo und familiäre CNVs unklarer klinischer Signifikanz, d) mögliche Zusatzbefunde, Erklärung, warum elterliche Blutproben erforderlich sind, Darstellung der möglichen Abläufe und der Dauer der Untersuchungen, Grenzen der Aussagekraft, Besprechung von Handlungsoptionen nach Ergebnismitteilung.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Anamnese der Eltern erfordert vielfach eine ausführliche Stammbaumerhebung [65], die z. B. bei der Interpretation familiärer CNVs hilfreich ist. Bei einer pränatalen Mikroarray-Untersuchung sind ebenfalls Informationen über häufige Aneuploidiesyndrome etc. und deren Häufigkeit sinnvoll.

– **4.9.10.** Bezüglich der Segregations-/Elternanalyse zu einer pränatalen molekularen Karyotypisierung ist bei der Beratung der tatsächliche Untersuchungsumfang zu berücksichtigen (genomweite Untersuchung durch genomweite/Mikroarray-Untersuchung der Eltern versus gezielte Untersuchung der beim Feten auffälligen Genomregionen durch Mikroarray oder qPCR, MLPA, FISH etc.).

– **4.9.11.** Bei der pränatalen molekularen Karyotypisierung soll zeitgleich mit der fetalen Probenentnahme EDTA-Blut beider Eltern abgenommen werden, um einen zeitnahen Befund zu gewährleisten [69, 65]. Es soll gewährleistet sein, dass aus dem punktierten fetalen Material neben den für die Chromosomenbandenanalyse notwendigen Kulturen mindestens eine Reservekultur zur Verfügung steht, um z. B. bei reduzierter Qualität der direkt präparierten DNA bzw. des Mikroarrays

eine zweite DNA-Probe zu gewinnen oder Mikroarray-Ergebnisse verifizieren zu können [77–79].

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Zusätzlich erkennt ein vorgeschalteter pränataler Schnelltest bereits die häufigsten Aneuploidien und spart so ggf. eine zeit- und kostenaufwendige molekulare Karyotypisierung ein. Eine parallel durchgeführte Chromosomenanalyse erkennt darüber hinaus Aberrationstypen, die durch die molekulare Karyotypisierung nicht oder weniger zuverlässig detektierbar sind, wie bestimmte Mosaik, Triploidien, balancierte Chromosomenaberrationen etc.

– **4.9.12.** Zur molekularen Karyotypisierung von Neoplasien sind zahlreiche wissenschaftliche Studien durchgeführt worden. Diese Methode ist technisch etabliert und alle methodischen Voraussetzungen für die Anwendung in die Routinediagnostik sind erfüllt. Deshalb gewinnt die Technik zunehmend an klinischer Bedeutung und wird voraussichtlich demnächst auch in Deutschland einen festen Platz in der Diagnostik bei Tumoren erhalten.

Bei der molekularen Karyotypisierung von Neoplasien gilt es Besonderheiten zu berücksichtigen bezüglich des Anteils der Tumorzellen und der Nachweisbarkeitsgrenze des verwendeten Mikroarrays [81–85]. Die kürzlich erschienenen „Guidelines for Genomic Array Analysis in Acquired Haematological Neoplastic Disorders“ sollten beachtet werden [94].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die wichtigsten Punkte der „Guidelines for Genomic Array Analysis in Acquired Haematological Neoplastic Disorders“ sind:

1. Nur Kopienzahlveränderungen >5 Mb sollten als abnormal interpretiert werden, um die Mitteilung von nicht mit der Neoplasie in Zusammenhang stehenden Normvarianten und von kleinen Aberrationen mit unklarer klinischer Bedeutung zu reduzieren [84].

2. Die Mitteilung von Kopienzahlveränderungen <5 Mb sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn es sich um bekannte, rezurrenente, tumorassoziierte Veränderungen handelt, die mit der Indikation in Zusammenhang stehen.

3. Fokale Kopienzahlveränderungen in den Loci für die T-Zell-Rezeptoren oder die Immunglobuline sollten nicht berichtet werden, da diese auch auf genomischen Umlagerungen während der normalen T-Zell- und B-Zell-Entwicklung beruhen können, es sei denn die Indikation erfordert dies.

4. Die Interpretation von kopienzahlneutralen Verlusten der Heterozygotie (CN-LOH) kann eine Herausforderung sein und es sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: die betroffenen Gene, die Größe des CN-LOH, der Mosaik-Status, die Lokalisation (interstitiell vs. terminal) und die Blutsverwandtschaft. Anhand von Studien wird vorgeschlagen nur CN-LOH von einer Größe >10 Mb, die bis zum Telomer reichen und/oder im Mosaik vorliegen als erworbene CN-LOH anzusehen [82, 83, 37]. CN-LOH, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden klassifiziert als „CN-LOH ungewisser Herkunft“ und sollten nicht berichtet werden oder deren ungeklärte Bedeutung sollte erläutert werden.

4.10. Molekulare Tumorzytogenetik

- **4.10.1.** Bei der molekularen Tumorzytogenetik sollte die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose bekannt sein. Da durch die Chromosomenbandenanalyse Aberrationen erfasst werden können, die nicht mit der Diagnose/Verdachtsdiagnose erklärbar sind, kann hier zum Ausgleich der Einsatz eines erweiterten Sondenpanels gerechtfertigt sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Bei malignen Erkrankungen ist eine Vielzahl von genetischen Veränderungen bekannt. Nur die Verwendung eines an der Verdachtsdiagnose ausgerichteten Sondenpanels erlaubt einen effektiven und sinnvollen Einsatz der FISH-Technik [10, 33].

- **4.10.2.** Die unter 4.1. und 4.4. genannten Voraussetzungen gelten nicht für molekulare tumorzytogenetische Untersuchungen von Tumoren.

Kommentar Tumorzytogenetische Analysen werden nicht durch das Gendiagnostikgesetz geregelt. Bei evtl. Ausnahmen, z. B. im Fall von erblichen Tumorsyndromen oder bei konstitutionellen Zusatzbefunden, sind die Bestimmungen des GenDG anzuwenden. Dies gilt selbst dann, wenn die tumorspezifische genetische Veränderung bereits vor der Geburt erworben wurde [32], wie dies z. B. bei frühkindlichen Leukämien möglich ist [91, 90].

- **4.10.3.** Die molekulare tumorzytogenetische Diagnostik sollte mit dem Angebot der Aufklärung über die Bedeutung des Befundes durch einen hämatologisch- onkologisch qualifizierten Arzt verbunden sein. Wird im Rahmen der Untersuchung zusatzbefundlich eine konstitutionelle Chromosomenaberration nachgewiesen, sollte der anfordernde Arzt im Befund darauf hingewiesen werden, dass dem Patienten gemäß § 10 Abs. 1 GenDG eine Genetische Beratung angeboten werden muss [28].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Wenn eine konstitutionelle Aberration aufgedeckt wird, so muss der anfordernde Arzt dem Patienten eine humangenetische Beratung anbieten [28].

- **4.10.4.** Jede molekulare Tumorzytogenetik sollte nach Möglichkeit zusammen mit einer Chromosomenbandenanalyse durchgeführt werden (dies ist z. B. nicht bei fixierten Schnitten solider Tumore möglich). Jedoch sind Fälle ausgenommen, in denen aus technischen Gründen keine Chromosomenbandenanalyse durchgeführt werden kann, sowie Fälle, bei denen die FISH-Technik nach aktuellem Stand der Wissenschaft der Chromosomenbandenanalyse bei bestimmten Fragestellungen überlegen ist.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Steht keine ausreichende Zahl teilungsaktiver Zellen für die Chromosomenanalyse zur Verfügung, ist es z. B. mithilfe eines auf die Verdachtsdiagnose abgestimmten Sondenpanels möglich, eine Aussage über das Vorhandensein oder Fehlen von relevanten genetischen Aberrationen zu treffen. Bei bestimmten Fragestellungen ist die FISH-Technik nach aktuellem Stand der Wissenschaft der Chromosomenbandenanalyse überlegen, u. a. bei submikroskopischen Aberrationen (z. B. BCR-ABL1-Rearrangement bei Ph-negativer BCR-ABL1-po-

sitiver CML/CMPD, 13q-Deletion bei CLL) oder bei der genetischen Charakterisierung in vitro teilungsinaktiver Erkrankungen (z. B. multiples Myelom). Gegebenenfalls sind gezielte Analysen der Tumorzellpopulation durch z. B. Anreicherungs- oder Markierungstechniken sinnvoll (z. B. multiples Myelom), siehe u. a. [10, 33, 55] sowie Konsensus-Publikationen zu spezifischen Erkrankungen wie [8, 26, 34, 57].

- **4.10.5.** In der molekularen Tumorzytogenetik sollen die zu untersuchenden Loci und die anzuwendenden Sonden der Fragestellung und dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand angepasst werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Das Spektrum hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, bei denen die FISH-Methode in der Routinediagnostik eingesetzt wird, ist breitgefächert. Der Wissenszuwachs auf diesem Gebiet ist erheblich. In enger Zusammenarbeit mit den hämatologisch-onkologisch tätigen Ärzten ist eine Anpassung des Umfangs eines Panels an eingesetzten FISH-Sonden nach aktuellem Wissensstand erforderlich, siehe u. a. [10, 33, 55] sowie Konsensus-Publikationen zu spezifischen Erkrankungen wie [8, 26, 34, 57].

- **4.10.6.** Für eine valide Aussage einer Interphase-FISH-Untersuchung in der molekularen Tumorzytogenetik an Zellsuspensionen und Ausstrichen ist die Auswertung von mindestens 100 Interphasekernen erforderlich. Bei Paraffinschnitten sollen gezielt die tumorzellhaltigen Areale des Präparates ausgewertet werden bzw. bei geringer Infiltration die Tumorzellen durch ein anderes Verfahren (z. B. Immunfluoreszenz) gezielt dargestellt und ausgewertet werden. Zur Erfassung der Tumorerogenität sollen ggf. mehr als ein Areal des Schnitts analysiert werden und bei Patienten nach geschlechtsdifferenter Transplantation soll die Zahl ausgewerteter Zellen ggf. erhöht werden. Da bei Tumoren z. T. nur ein geringer Anteil der untersuchten Zellpopulationen genetische Aberrationen aufweist, soll die Zahl der ausgewerteten Interphasekernen dem Analyseziel angemessen sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Insgesamt sind mindestens 100 Interphasekerne zu analysieren, um auch kleine Zellpopulationen zu erfassen [58, 61]. Bei Paraffinschnitten ist eine Erhöhung der zu untersuchenden Zellen auf 200 sinnvoll, wenn z. B. methodisch bedingt überlappende Signale an den Schnittstellen vorliegen. Zur Sicherstellung, dass das tatsächliche Tumorareal des Biopates mit der FISH-Sonde hybridisiert und ausgewertet wird, sind Tumorzellen nach Möglichkeit morphologisch oder immunologisch zu identifizieren [58, 92, 95]. Nach geschlechtsdifferenter Transplantation ist ein sensitives Monitoring notwendig und damit verbunden eine Erhöhung der zu untersuchenden Zellen auf bis zu 500 Interphasekerne bei paralleler molekulargenetischer Chimärismusanalyse bzw. eine Erhöhung auf bis zu 1000 Interphasekerne ohne zusätzliche molekulargenetische Chimärismusanalyse [93, 89].

5. Untersuchungsverfahren

5.1. Molekulare Zytogenetik

- **5.1.1.** Bevor eine FISH-Analyse mit einer erstmals in einem Labor eingesetzten Sonde im Rahmen der Diagnostik durchgeführt werden kann, soll die korrekte Lokalisation der eingesetzten Sonde sichergestellt werden [58]. Dieses kann entweder durch Angaben des Herstellers, oder, falls nicht vorhanden, durch laborinterne Validierung sichergestellt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.2.** Die Validität aller Sonden sollte vor ihrem diagnostischen Einsatz sichergestellt und dokumentiert werden. Speziell für lokusspezifische Analysen (z. B. Mikrodeletionen) wird das Mitführen einer Kontrollsonde empfohlen, die als methodische und/oder Auswertungskontrolle dient (z. B. Zentromer-sonde des zu untersuchenden Chromosoms) [23, 52].

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen ist eine Prüfung der Sensitivität und Spezifität der eingesetzten Sonden erforderlich. Dies ist entweder durch einen kommerziellen Anbieter sicherzustellen oder muss, falls dieses nicht gegeben ist (oder auch bei selbst hergestellten Sonden), durch das Labor selbst erfolgen und dokumentiert werden [1, 3, 23, 44, 58]. Besonders in der molekularen Tumorzytogenetik bestimmen z. B. die Art des Untersuchungsmaterials (z. B. Knochenmark oder peripheres Blut oder Lymphknoten) und die Art der Erkrankung (z. B. Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom) die Eignung des Materials für die Validierung des Verfahrens.

- **5.1.3.** Für alle bei der molekularzytogenetischen Diagnostik eingesetzten Sonden soll nach Möglichkeit eine der Fragestellung entsprechende Anzahl von eindeutig beurteilbaren Metaphaseplatten analysiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies sind mindestens zehn Metaphaseplatten bei Verdacht auf eine definierte Aberration (Mikrodeletion oder Subtelomerscreening) [44, 52] und mindestens fünf Metaphaseplatten z. B. bei Abklärung einer balanciert erscheinenden Aberration einer gesunden Person mit Down-Syndrom (oder unklarer Behinderung) in der Familie sowie bei Subtelomer-FISH bei gesunden Probanden mit Verdacht auf eine Translokation [2, 23, 44, 52].

- **5.1.4.** Besonders in der Interphasediagnostik soll der laborinterne Grenzwert („cut off“) für unauffällige bzw. auffällige Befunde pro Sonde und Zelltyp ermittelt und dokumentiert sein. Dies gilt sowohl für kommerzielle als auch selbst hergestellte Sonden [23]. Zur Bestimmung der Nachweisgrenze liegen publizierte Vorschläge zum Vorgehen vor [u. a. 61].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.5.** Bei einer konstitutionellen Interphasediagnostik sollen mindestens 50 Interphasekerne analysiert werden. Im Falle des FISH-basierten „pränatalen Schnelltests“ sollen pro Sonde mindestens 30 Interphasekerne ausgewertet werden [4]. Wenn dies nicht eingehalten werden kann, ist im Befundbrief darauf einzugehen [30].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine reine Interphasekerndiagnostik ist in der konstitutionellen Diagnostik nur als ergänzende Abklärung bereits zytogenetisch erfasster Anomalien einzusetzen (z. B. weiterführende Analyse an unkultivierten Fruchtwasserzellen nach Erfassung eines Pseudomosaikes in kultivierten Zellen, niedriggradige Gonosomenmosaie im Blut, Überprüfung eines Gonosomenmosaiks in der Mundschleimhaut) [23].

- **5.1.6.** Im Hinblick auf die Untersuchung einer konstitutionellen Mikroduplikation mittels FISH müssen grundsätzlich Interphasekerne mit in die Auswertung einbezogen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar In den meisten Fällen macht die DNA-Dekondensation im Interphasekern Mikroduplikationen erst sichtbar. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass Zellen in verschiedenen Zellzyklusphasen vorliegen und folglich verschiedene Signalmuster zeigen können [52]. Alternativ sind auch molekulargenetische Methoden (z. B. qPCR) zur Bestätigung einsetzbar bzw. ist ggf. im Befundbrief auf Möglichkeiten der Überprüfung hinzuweisen [23].

5.2. Molekulare Karyotypisierung

- **5.2.1.** Alle auf die molekulare Karyotypisierung bezogenen Prozesse und Parameter sollen vor der diagnostischen Anwendung unter Verwendung von DNA bekannt aberranter Fälle getestet werden. Die Auswahl dieser aberranten Fälle soll die Abdeckung verschiedener genomischer Regionen und Aberrationsgrößen gewährleisten, um die durchschnittliche Auflösung der verwendeten Plattform beurteilen zu können. Neue Plattformen zur Verwendung in der diagnostischen molekularen Karyotypisierung sind entsprechend zu testen [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.2.2.** Die für die molekulare Karyotypisierung verwendeten Referenz-DNAs bzw. Referenz-Datensätze sollen ausreichend charakterisiert und bekannt sein (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Analyse von Kopienzahlveränderungen setzt immer einen Vergleich der Hybridisierungssignale des Patienten mit einem Referenzstandard voraus. Hierfür stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung, z. B. im Falle der Array-CGH die Co-Hybridisierung auf demselben Mikroarray [60] oder im Falle von SNP-Arrays der In-silico-Vergleich mit bereits im Vorfeld prozessierten Referenzproben [27]. Unabhängig von der gewählten Methode beeinflussen die in der gewählten Referenz vorliegenden Kopienzahlveränderungen direkt die Ergebnisse und Reproduzierbarkeit der molekularen Karyotypisierung und sind bei der Interpretation zu berücksichtigen.

- **5.2.3.** Eine molekulare Karyotypisierung unter Verwendung genomweiter Plattformen beinhaltet eine Auswertung aller auf der Plattform dargestellten genomischen Regionen [5].

Kommentar Statt gezielter Einzelanalysen auf spezifische Genloci wie bei der FISH erfolgt bei der Mikroarray-Diagnostik meist eine genomweite Analyse. Diese erfordert eine Beurteilung aller darstellbaren genomischen Zielsequenzen. Eine Ausnahme stellt hier die Segregationsanalyse bezüglich CNVs

mittels molekularer Karyotypisierung der Eltern dar, wenn keine genomweite Analyse der Eltern erfolgt.

- 5.2.4. Die Auswertung der molekularen Karyotypisierung soll mittels geeigneter Computersoftware erfolgen und als Zusammenfassung eine grafische oder numerische Ergebnisdarstellung ermöglichen. Die Softwareeinstellungen müssen dokumentiert werden. Die Definition einer Imbalance soll aus den Daten nachvollziehbar sein [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

- 5.2.5. Die für eine genomweite hochauflösende postnatale molekulare Karyotypisierung verwendeten Mikroarray-Plattformen sollen eine durchschnittliche effektive Auflösung von 200 kb oder höher haben, um auch die Detektion von kleineren, diagnostisch relevanten Imbalancen sicherzustellen [13, 27, 43]. Eine höhere Auflösung in bekannten kopienzahlensensitiven Regionen bzw. von relevanten Genen ist wünschenswert [80].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die genomische Größe der in verschiedenen Studien detektierten ursächlichen Imbalancen und damit ihre Detektionsrate hängen von der Auflösung der verwendeten Plattformen ab. In neueren Studien mit hoher Auflösung wurde nachgewiesen, dass der Anteil der kleinen Imbalancen an den ursächlichen CNVs hoch ist. Ohne diese kleinen Imbalancen wären die Detektionsraten dieser Studien deutlich geringer und z. T. unter 10 %. Buysse et al. [13] fassten ihre Ergebnisse aus 1000 molekularen Karyotypisierungen zusammen: Dabei waren 23 % der detektierten, klinisch signifikanten Imbalancen unter 500 kb groß und 11 % unter 200 kb. Die Häufigkeit dieser kleinen Veränderungen wird auch durch mehrere neu beschriebene rekurrente Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome illustriert: Beispielhaft ist hier das „2p15p16.1 Deletionssyndrom“ mit einer minimalen deletierten Region von 200 kb und einer Häufigkeit bei Patienten mit Intelligenzminderung/psychomotorischer Entwicklungsverzögerung und körperlichen Auffälligkeiten von bis zu 1,2 % [53].

- 5.2.6. Für die pränatale molekulare Karyotypisierung soll die Etablierung und Validierung an DNA aller zu untersuchenden Zellpopulationen aus nativem Material bzw. aus Zellkultur erfolgen, d. h. nativen und kultivierten Fruchtwasserzellen, nativen und kultivierten Chorionzotten und ggf. Fetalblut [77, 80]. Mindestens eine Reservekultur ist vorzuhalten [77, 80]. Eine maternale Zellkontamination der fetalen DNA-Probe ist mit geeigneten Methoden auszuschließen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine mütterliche Zellkontamination lässt sich in Zusammenhang mit einem vorab durchgeführten STR-Schnelltest auf die häufigsten Aneuploidien (Trisomie 13, 18, 21, X und Y) unter gleichzeitiger Mitführung mütterlicher DNA ausschließen. Durch den Einsatz eines STR-Schnelltests wird zusätzlich verhindert, dass die o. g. häufigen numerischen Aberrationen mit einer aufwendigen und kostenintensiven molekularen Karyotypisierung detektiert werden (Expertenmeinung).

- 5.2.7. Bei der Auswahl einer geeigneten effektiven Auflösung für eine pränatale molekulare Karyotypisierung mittels

Mikroarray ist ein geeignetes Verhältnis der Detektionsraten von ursächlichen CNVs und CNVs unklarer klinischer Relevanz essenziell. Da bei einer höheren Mikroarray-Auflösung der Anteil von Ergebnissen mit CNVs unklarer klinischer Relevanz überproportional ansteigt, sollte in der Pränataldiagnostik eine geringere Mikroarray-Auflösung als in der postnatalen Diagnostik eingesetzt werden [69, 65, 77, 79, 80]. Eine höhere Auflösung in bekannten kopienzahlensensitiven Regionen bzw. relevanten Genen gegenüber dem Rest des Genoms („backbone“) wird generell empfohlen. Die durchschnittliche effektive Auflösung sollte dementsprechend mindestens 400 kb betragen. Für bekannte kopienzahlensensitive Regionen ist eine Auflösung von 200 kb anzustreben.

Konsensusstärke: starker Konsens

- 5.2.8. Die molekulare Karyotypisierung bei Neoplasien stellt eine komplementäre Methode zur FISH-Analyse und zur Chromosomenbandenanalyse dar. Bei Durchführungen im Rahmen der Diagnostik sollen die Kriterien zur Qualitätssicherung gemäß der aktuellen Literatur beachtet werden [81–85].

Konsensusstärke: starker Konsens

5.3. Molekulare Tumorzytogenetik

- 5.3.1. Der Untersucher muss sich mit den Signalkonstellationen bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Veränderungen, die mit der einzusetzenden Sonde zu detektieren sind, vertraut machen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dieses ist notwendig, da in Abhängigkeit der markierten Loci Signale in unterschiedlicher Größe und Intensität imponieren können [15].

- 5.3.2. Vor erstmaligem Einsatz einer selbst hergestellten Sonde in der Diagnostik soll die Validität des Ergebnisses der FISH-Analyse mit einer zweiten geeigneten Methode überprüft werden. Steht keine zweite geeignete Methode zur Überprüfung der Validität des FISH-Ergebnisses zur Verfügung, so ist bei erstmaligem Einsatz einer kommerziellen Sonde eine laborinterne dokumentierte Plausibilitätskontrolle bezüglich der korrekten Sondenlokalisation für die Validierung ausreichend.

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Vor dem Einsatz einer Sonde in der Diagnostik ist zunächst eine Pilotstudie durchzuführen, in welcher die Ergebnisse der FISH-Analyse mithilfe einer zweiten Technik, z. B. Chromosomenbandenanalyse, durch molekulargenetische Techniken oder durch eine analoge Analyse in einem anderen Labor validiert werden [15]. Handelt es sich um eine kommerzielle Sonde, bei welcher diese Überprüfung nachweislich stattgefunden hat, ist dieses nicht erforderlich (Expertenmeinung).

- 5.3.3. Vor erstmaligem diagnostischen Einsatz einer Sonde sollen die Auswertekriterien bestimmt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Auswertekriterien sind insbesondere bei Sonden zum Nachweis von Translokationen zu definieren. Es ist zu definieren, welcher maximale Abstand für ein Kolokalisationssignal akzeptiert wird und welcher minimale Abstand

erforderlich ist, um als Separation gewertet zu werden. Es ist zu beachten, dass diese Definitionen sondenabhängig sind [15].

- 5.3.4. Die Qualität der durchgeführten Hybridisierungen soll regelmäßig überprüft werden.

Kommentar Hierzu gehört eine Evaluierung der Auswertbarkeit: Signalintensität und Spezifität müssen von ausreichender Qualität sein, um eine eindeutige Aussage über das Vorhandensein eines Signals und die Zählbarkeit der Signale zu erlauben. Ideale Signale sind hell und abgegrenzt (Signalintensität). Der ideale Hintergrund stellt sich dunkel ohne fluoreszierende Partikel oder Verschwoommenheit dar. Optimalerweise bindet die Sonde ausschließlich an ihre Zielsequenz, dieses ist – sofern vorhanden – am besten an Metaphasen zu prüfen (Ausschluss von Kreuzhybridisierung). Detaillierte Angaben zur Evaluierung der Auswertbarkeit finden sich in internationalen Richtlinien [15].

- 5.3.5. Für eine valide molekulare tumorzytogenetische Analyse zum Ausschluss einer Resterkrankung sind Vorbefunde erforderlich, aus denen die vorbekannte Aberration sowie Details zu deren Nachweismethode zu entnehmen sind.

Kommentar Informationen über vorbekannte Aberrationen sind für eine korrekte Einordnung von Ergebnissen zum Nachweis minimaler Resterkrankung erforderlich, zum einen, um die geeigneten Sonden auszuwählen und zum anderen, um bei fehlendem Nachweis der entsprechenden Aberrationen eine molekularzytogenetische Remission zu konstatieren. Liegen keine aussagekräftigen Befunde zu zuvor nachgewiesenen Aberrationen und verwendeten Sonden vor, ist bei fehlendem Nachweis eines aberranten Zellklons keine Aussage zum Vorliegen einer molekularzytogenetischen Remission möglich, da offen ist, ob die entsprechenden Aberrationen, für die eine Analyse erfolgte, bei Diagnosestellung der Erkrankung überhaupt vorlagen. Hierauf ist im Befundbericht hinzuweisen. In der Beurteilung ist zu der Frage Stellung zu nehmen, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik durchzuführen ist (Expertenmeinung).

6. Qualitätssicherung

6.1.

Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen [86]. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit und Möglichkeit – geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

Kommentar Nach § 5(2) des GenDG [28] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor hat für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen zu verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [14, 16, 22, 47, 51]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte sind – soweit möglich – zu do-

kumentieren. Je nach Notwendigkeit sind z. B. in der molekularen Zytogenetik geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Analyse sicherstellen [23, 44].

6.2.

Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [14, 22, 86]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicherzustellen.

Als Mindestzahl für die molekularzytogenetische Diagnostik ist eine Probenzahl von durchschnittlich 100/Jahr empfehlenswert [23]. Für die molekulare Karyotypisierung ist eine durchschnittliche jährliche Mindestzahl von 50 Analysen empfehlenswert (Expertenmeinung). Für die FISH-Analyse in der Tumorzytogenetik wird zur Aufrechterhaltung der notwendigen Mitarbeiterkompetenz eine Analysezahl von mindestens 500 Hybridisierungen/Jahr für empfehlenswert gehalten (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: Konsens

6.3.

Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen [86] oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

Kommentar Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors [3, 23, 28, 86]. Soweit Ringversuche angeboten werden, hat das Labor an den für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilzunehmen [28, 86]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren durchzuführen [18]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [14, 22, 86].

7. Postanalytik

7.1. Molekulare Zytogenetik

- 7.1.1. Sollte sich bei der metaphasenorientierten FISH-Analyse der Verdacht auf ein Mosaik ergeben, ist die Zahl der ausgewerteten Zellen mindestens zu verdoppeln bzw. indikationsabhängig anzupassen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ein Verdacht auf das Vorliegen eines Mosaiks ergibt sich z. B., wenn eine Einzelzelle oder ein Teil der untersuchten Metaphaseplatten ein abweichendes Hybridisierungsmuster zeigt [3, 23, 52]. Die Abklärung bei Verdacht auf ein Mosaik erfolgt i. d. R. durch Auswertung von mindestens 29 Zellen zum Ausschluss eines 10 %igen Mosaiks mit einer Konfidenz von 95 % [23, 87]. Bei Auswertung von 50 Zellen kann bei dieser Konfidenz ein 6 %iges Mosaik ausgeschlossen werden. Bei der Mosaikauswertung ist es möglich, einen Teil der Metaphasen durch Interphasen zu ersetzen (Expertenmeinung).

- 7.1.2. Liegt ein Ergebnis bei Interphasediagnostik im Cut-off-Bereich der verwendeten Sonde, wird eine Verdoppelung der Anzahl der untersuchten Kerne bzw. der Einsatz einer alternativen Sonde/eines alternativen Verfahrens empfohlen. Dies ist im Befund zu diskutieren. Bei unzureichender Hybridisierungsqualität sollte die Analyse wiederholt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

- 7.1.3. Können die o. g. Richtwerte nicht erreicht werden, soll im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden. Nicht eindeutig interpretierbare Ergebnisse sollten mit alternativen Sonden untersucht bzw. im Befund diskutiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Der Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft eines Befundes ermöglicht es dem Einsender, den Befund richtig einzuschätzen und ggf. eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen [1, 22].

7.2. Molekulare Karyotypisierung

- 7.2.1. Ergebnisse der molekularen Karyotypisierung, die mit validierten Plattformen (siehe unter 5.1) erzielt wurden, sollen zumindest dann mit einer unabhängigen Methode verifiziert werden, wenn Anlass zum Zweifel an den erzielten Ergebnissen besteht bzw. die Größe der fraglich aberranten Region oder die Zahl der betroffenen Mikroarray-Marker nahe der zuvor bestimmten Auflösungsgrenze ist (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Mögliche Ursachen für zweifelhafte Befunde sind z. B. mangelhafte DNA-/Hybridisierungsqualität oder eine Abweichung von den Erwartungswerten, welche auf ein Mosaik hindeuten könnten.

- 7.2.2. Verifizierungen von Untersuchungsergebnissen und weitere Analysen von Familienmitgliedern bei möglichen erblichen genomischen Veränderungen sollen unter Verwendung geeigneter Methoden (qPCR, MLPA, FISH, geeignete andere Mikroarray-Plattform etc.) durchgeführt werden. Die Wirksamkeit der unabhängigen Methode für die Fragestellung ist am Material des Indexpatienten zu zeigen, bevor z. B. die Eltern analysiert werden [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Das eine molekulare Karyotypisierung durchführende Labor hat dafür Sorge zu tragen, dass eine Verifizierung der Befunde möglich ist [3, 5, 22, 28].

- 7.2.3. In den Fällen, in denen Informationen zur parentalen Herkunft für die Interpretation einer CNV notwendig sind, ist das Ergebnis der molekularen Karyotypisierung als vorläufig anzusehen, bis eine entsprechende Abklärung durchgeführt wurde [5].
- 7.2.4. Für die Befunderhebung relevante Dokumente/Daten sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung bzw. Re-Evaluation des Befundes bei Änderungen des allgemeinen Wissensstandes erfolgen kann. Die Dauer der Aufbewahrung aller Unterlagen und Dokumentationen unterliegt den gültigen gesetzlichen Bestimmungen [28, 88].

7.3. Molekulare Tumorzytogenetik

- 7.3.1. Eine Wiederholung der FISH-Analyse ist in der Tumorzytogenetik bei einem Ergebnis im Cut-off-Bereich der Sonde sinnvoll, wenn eine fokale Ansammlung von Tumorzellen angenommen werden kann. In diesen Fällen kann eine Anreicherung der Tumorzellen zu einer Klärung von nicht eindeutigen Befunden führen.

Konsensusstärke: starker Konsens

- 7.3.2. Im Falle komplexer Signalkonstellationen, aber auch im Falle eines unauffälligen molekularzytogenetischen Befundes sollte die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik geprüft werden (z. B. Chromosomenbandenanalyse oder PCR) (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: starker Konsens

7.4. Molekularzytogenetische Diagnostik und molekulare Karyotypisierung

Die Dauer der Aufbewahrung aller Proben und Daten unterliegt den entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen [28, 88].

Kommentar Eine individuelle Patientenentscheidung bezüglich der Aufbewahrung seiner Proben und Daten ist durch Aufklärung des Patienten über die mögliche Bedeutung seiner genetischen Diagnostik und ihrer Dokumentation für weitere Familienangehörige oder Nachkommen möglich. Diese Aufklärung erfolgt z. B. im Rahmen einer genetischen Beratung (Expertenmeinung).

7.5. Molekularzytogenetische Diagnostik und molekulare Tumorzytogenetik

Im Rahmen der Qualitätssicherung und Nachprüfbarkeit der Ergebnisse empfiehlt es sich, Objektträger mindestens ein Jahr zu lagern bzw. bis zur Geburt des Kindes im Falle einer Pränataldiagnostik [18, 56]. Für die molekularzytogenetische Diagnostik sind die Vorgaben des GenDG, insbesondere § 13 (1), zu beachten [28, 88]. Eine Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial nach Abschluss der Analyse ist hier nur bei entsprechender Einwilligung zur Aufbewahrung möglich.

7.6. Molekularzytogenetische Diagnostik und molekulare Tumorzytogenetik

Es sollte eine der Fragestellung angemessene Zahl von Aufnahmen, mindestens aber zwei repräsentative Meta- bzw. Interphaseaufnahmen archiviert werden. Im Falle digitaler Aufnahmen sollen für die molekularzytogenetische Diagnostik neben den Bildausdrucken die elektronischen Rohdaten einschließlich einer Sicherheitskopie (Back-up) auf einem zusätzlichen Datenträger gespeichert werden [44]. Die für die Befunderhebung relevanten Dokumente sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung des Befundes erfolgen kann.

Konsensusstärke: starker Konsens

8. Befunde

8.1.

Die Befunderstellung bedarf einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie soll eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Beurteilung Folgendes enthalten [18, 23, 44]:

- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. entsprechende rechtssichere digitale Signaturen mit personenbezogenem System-schlüssel, die den Datenschutzerfordernungen gerecht werden
- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Leiters
- Name, Vorname und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.
- Befunddatum
- Name, Vorname und Geburtsdatum, Labornummer und Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung des Patienten bzw. der Probe
- Art des eingesandten Analysematerials (z. B. EDTA-Blut, Zellen (aus Fruchtwasser, Chorionzotten, Fibroblasten), Paraffin eingebettetes Gewebe)
- Materialeingangsdatum und Entnahmedatum, wenn bekannt
- Gegebenenfalls Aktennummer des anfordernden Arztes
- Analyseauftrag bzw. Indikation
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- Methodenspezifische Angaben gemäß Statements 8.2 (Molekularzytogenetische Diagnostik und Molekulare Tumorzytogenetik) bzw. 8.5 (Molekulare Karyotypisierung)

Ergebnisübermittlung:

- Bei molekularzytogenetischer Labordiagnostik zum Nachweis konstitutioneller Chromosomenveränderungen sowie bei der molekularen Karyotypisierung muss nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen. Wenn nicht sicher ist, ob seitens der anfordernden Stelle eine Genetische Beratung angeboten werden kann, soll die untersuchende Stelle die anfordernde Stelle über entsprechende Möglichkeiten informieren [2, 28, 44]. Das Angebot der Beratung ist insbesondere bei einem auffälligen Ergebnis für eine nicht behandelbare Erkrankung verpflichtend [28].
- In der molekularzytogenetischen Tumordiagnostik erfolgt die Befundmitteilung in der Regel an den hämatologisch-onkologisch tätigen Arzt, der die Befunde der FISH-Diagnostik in Zusammenhang mit anderen Befunden dem Patienten mitteilt. Bei komplexen Sachverhalten soll dem hämatologisch-onkolo-

gisch tätigen Arzt eine Rücksprache mit dem für die FISH-Diagnostik verantwortlichen Kollegen angeboten werden. Wird im Rahmen der Untersuchung eine konstitutionelle Chromosomenaberration aufgedeckt, so sollte der Befund einen angemessenen Hinweis für den anfordernden Arzt enthalten, welche Konsequenzen sich daraus nach dem Gendiagnostikgesetz für die Betreuung des Patienten ergeben

- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. entsprechende rechtssichere digitale Signaturen mit personenbezogenem System-schlüssel, die den Datenschutzerfordernungen gerecht werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

8.2. Molekularzytogenetische Diagnostik und molekulare Tumorzytogenetik

Die schriftliche humangenetische Beurteilung nach molekularzytogenetischer Diagnostik bzw. molekularer Tumorzytogenetik soll zusätzlich zu den unter 8.1 aufgeführten Punkten folgende spezifische Angaben enthalten:

- Der verwendeten DNA-Sonden (z. B. Produktname des Herstellers)
- Hersteller bzw. Referenz
- Chromosomale Lokalisation und detektierte Zielsequenzen (Loci, Gene, Marker) [1, 3]. Für selbst hergestellte Sonden sollen die detektierten Zielsequenzen so benannt sein, dass sie mit einem üblichen Genome Browser (Ensembl, UCSC) darstellbar sind.
- Anzahl der untersuchten Metaphasen und/oder Interphasekerne [23, 44]
- In der Pränataldiagnostik Anzahl der Kulturen bzw. bei In-situ-Kultur Anzahl der Klone [44]
- Im Fall der Verwendung von hauseigenen Methoden sollen die methodischen Einschränkungen (z. B. Genauigkeit der Ergebnisse) so benannt werden, dass sie ohne Literaturstudien verstanden werden.
- Karyotyp nach FISH in der aktuellen ISCN-Nomenklatur [36]. Sofern dies nicht praktikabel oder unübersichtlich ist, kann ergänzend eine andere Darstellungsform (z. B. Tabelle) in Anlehnung an die ISCN gewählt werden [23].
- In der Regel sollten Polymorphismen nicht berichtet werden, wenn sie nicht Gegenstand der FISH-Analyse sind [2, 23].
- Das mikroskopische Ergebnis soll kurz verbal beschrieben und mit Stellungnahme zum klinischen Bezug interpretiert werden [23, 44]. Auf die methodischen Grenzen der Analyse, mögliche weiterführende Diagnostik sowie ggf. auf weiterführende Untersuchungen an weiteren Angehörigen (z. B. Elternanalyse) muss hingewiesen werden [2, 3, 23].

Konsensusstärke: starker Konsens

8.3.

Das Ergebnis der FISH sollte in der Patientenakte sowie nach Ermessen ggf. im Befundbericht durch ein repräsentatives und beschriftetes Bild der Sonde mit aberrantem Signalmuster bzw., sofern nicht praktikabel, relevante Teilergebnisse dokumentiert werden (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: starker Konsens

8.4.

Die Durchführung der molekularzytogenetischen Untersuchung soll in einem angemessenen zeitlichen Rahmen erfolgen. Dies gilt insbesondere bei Proben, welche im Rahmen einer pränatalen Diagnostik oder in Zusammenhang mit einer aktuellen Schwangerschaft analysiert werden, sowie bei Proben, von deren Untersuchungsergebnis eine schnelle und gezielte Therapieentscheidung abhängt. So sollte z. B. für eine einfache Mikrodeletionsuntersuchung ein Ergebnis pränatal nach spätestens fünf Werktagen und postnatal nach spätestens 15 Werktagen vorliegen (Expertenmeinung).

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Für die molekularzytogenetische Diagnostik hängt die Untersuchungsdauer von der Qualität des Untersuchungsmaterials (Mitoseindex, gefärbtes oder natives Präparat usw.) und der Komplexität der Untersuchung (z. B. Bruchpunkteingrenzung) ab.

8.5. Molekulare Karyotypisierung

Die schriftliche humangenetische Beurteilung nach molekularer Karyotypisierung soll zusätzlich zu den unter 8.1 aufgeführten Punkten Folgendes enthalten [5, 22, 46]:

Für die verwendeten Mikroarrays den Produktnamen des Herstellers, Mikroarray-Version, Analyse-Software (bei selbst hergestellten Mikroarrays entsprechende Angaben). Hierbei soll auch die zur Befunderstellung verwendete funktionelle Auflösung angegeben werden (z. B. „Aberrationen, die mindestens fünf Oligosonden umfassen, entsprechend durchschnittlich 50 kb“). Ebenso sollten die diagnostischen Schwellenwerte und Aberrationsdefinitionskriterien sowie die verwendete Version der Genomdarstellung (z. B. GRCh38/hg38 Dezember 2013) und weitere verwendete Datenbanken mit Versionsangabe im Befundbericht kenntlich sein.

Für die verwendete Referenz-DNA sind folgende Angaben zu machen: Herstellername und Produktname bzw. Herkunft der Referenz-DNA. Bei SNP-Arrays sind die Referenzdaten zu charakterisieren. Angabe evtl. zur Überprüfung angewandter Methoden.

Gesamtbewertung (z. B. bei unauffälligen Befunden: „keine klinisch relevante Anomalie nachgewiesen“) und Karyotyp nach der gültigen ISCN-Fassung [36]. Sofern dies nicht praktikabel oder unübersichtlich ist, kann ergänzend eine andere Darstellungsform (z. B. Tabelle) in Anlehnung an die ISCN gewählt werden. In den einschlägigen Datenbanken als nicht pathogen gelistete häufige CNVs müssen nicht im Befund erwähnt werden.

Es wird empfohlen, dass sowohl die zum Zeitpunkt der Analyse in den Datenbanken als nicht pathogen gelisteten CNVs als auch familiäre CNVs zumindest dokumentiert und auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden, da diese im Einzelfall relevant sein oder aufgrund neuer Erkenntnisse relevant werden können (siehe auch 8.3.12).

Eine klare schriftliche Beschreibung und Angabe der Größe und Lokalisation der klinisch relevanten genomischen Veränderungen sowie des verwendeten Genome Browsers/Version (z. B. Deletion von 5 Mb auf Chromosom 2q24.1 von 154,61 Mb bis 159,61 Mb, Ensembl GRCh38.p3 Dez. 2013) sowie eine klinische Interpretation: Diese soll enthalten:

- Namen der in der betroffenen Region enthaltenen Gene
- Gegebenenfalls Namen der mit diesen Genen assoziierten Syndrome/Erkrankungen
- Wenn möglich eine Einschätzung, ob das Ergebnis mit den klinischen Auffälligkeiten korreliert
- Beurteilung einer evtl. Erblichkeit
- Empfehlung einer genetischen Beratung
- Hinweise auf die methodischen Grenzen der Analyse (z. B. nicht abgedeckte Regionen wie Heterochromatin etc., fehlende Erkennung von balancierten Aberrationen, Polyploidien, bei Mosaiken fehlende Erfassung abhängig vom prozentualen Anteil der Zelllinien, epigenetische Veränderungen etc., Probleme bei unvollständiger Penetranz, im Falle von Deletionen/Deletionsvarianten die Möglichkeit einer „Demaskierung“ rezessiver Mutationen) und mögliche weiterführende Diagnostik (z. B. qPCR, FISH oder MLPA zur Verifizierung oder Segregationsanalyse; Sequenzierung des verbleibenden Allels eines deletierten Gens bei spezifischem Verdacht auf eine rezessive Erkrankung).

Konsensusstärke: starker Konsens**8.6.**

Für genomische Veränderungen unklarer klinischer Relevanz des Indexpatienten muss eine geeignete Abklärung z. B. durch entsprechende Analysen der Eltern durchgeführt oder empfohlen werden. Dabei setzt die Analyse der elterlichen Proben mit einer anderen Methode (z. B. qPCR, FISH oder MLPA) die Bestätigung der Veränderung beim Indexpatienten mit dieser Methode voraus.

Konsensusstärke: starker Konsens**8.7.**

Ergeben sich durch die molekulare Karyotypisierung deutliche Hinweise auf ein Mosaik, so sind im Befund fragliche Mosaikbefunde als solche zu kennzeichnen. Es soll auf die Notwendigkeit einer Bestätigung des Befundes durch eine geeignete unabhängige Methode hingewiesen bzw. die Bestätigung durchgeführt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Hinweise auf eine mögliche Mosaiksituation stellen sich durch abweichende Hybridisierungsratio von z. B. $-0,6$ (\log_2) statt einer \log_2 -Ratio von $-1,0$ bei heterozygoter Deletion dar (entsprechend auch z. B. Hinweise auf Trisomien und zusätzliche Markerchromosomen). In Abhängigkeit von der Art und genomischen Größe des betroffenen Abschnitts ist eine geeignete unabhängige Methode zur Bestätigung des Befundes vorzuschlagen bzw. zu verwenden, z. B. Chromosomenbandenanalyse, FISH oder qPCR [11]. MLPA und ggf. qPCR ist zur Überprüfung von Mosaikbefunden eher nicht geeignet [24].

8.8.

Bei der Befunderstellung ist darauf zu achten, dass die in der Einwilligung dokumentierten Wünsche der Ratsuchenden bezüglich der Mitteilung oder Nicht-Mitteilung von Zusatzbefunden berücksichtigt werden.

8.9.

Es besteht die Möglichkeit klinisch relevante Imbalancen bei internationalen Datenbanken wie DECIPHER oder ECARUCA zu melden. In der Regel ist dazu eine gesonderte Einwilligung der Ratsuchenden notwendig.

8.10.

Die Erstellung der Befunde sollte in angemessener Zeit erfolgen.

Kommentar Als Anhaltspunkt gelten die Vorgaben der „Constitutional array CGH best practice guidelines“ [5,23, 64]. Diese gelten für Neueinsendungen, nachdem Arbeitsrückstände z. B. durch Bearbeitung retrospektiver Fälle nach Methodenetablierung abgearbeitet wurden:

- Indexpatient, bei dem keine weiteren Abklärungen notwendig sind: 4 bis spätestens 8 Wochen nach Erhalt
- Indexpatient, für dessen weitere Abklärungen Elternmaterial vorliegt: 8 bis spätestens 12 Wochen nach Erhalt
- Wenn Elternmaterial erst nach Detektion einer Imbalance beim Indexpatienten angefordert wird: 4 bis spätestens 8 Wochen nach Erhalt des Elternmaterials
- Bei pränataler Karyotypisierung (je nachdem ob natives Material oder kultiviertes eingesetzt werden muss) 1 bis spätestens 3 Wochen nach Erhalt. Parallel ist Elternblut mitzuführen, um eine zeitnahe Beurteilung von fraglichen CNVs bezüglich der Familiarität oder Neuentstehung und auch ggf. eine mütterliche Kontamination des Untersuchungsmaterials beurteilen zu können. Zudem ist den Eltern eine Genetische Beratung zur Befundmitteilung anzubieten (siehe Punkt 8.1).

8.11.

Die Dokumentation genomischer Imbalancen umfasst unter Berücksichtigung des aktuellen Genome Builds sowohl die Größe als auch die chromosomale Lokalisation nach Vorgaben der ISCN [36] in der jeweils gültigen Fassung. Kopienzahlveränderungen, die als Varianten unter Verwendung der aktuellen Datenbanken (z. B. Database of Genomic Variants, ENSEMBL, UCSC Genome Browser etc.) zugeordnet werden, sollen ebenfalls in der Patientenakte oder in geeigneter elektronischer Form dokumentiert werden [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

8.12.

Konnten die in der Leitlinie genannten Qualitätsstandards nicht erreicht werden, muss im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden und eine Wiederholungsanalyse i. d. R. an einer neuen Patientenprobe angeboten werden [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

Literaturverzeichnis zum Modul Molekularzytogenetische Labordiagnostik

1. Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2003) Professional Standards, FISH Scoring in Oncology. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/fish_oncology.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
2. Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2007) Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Postnatal Best Practice Guidelines v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_postnatal_bp_mar2007_1.01.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
3. Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2007) Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, General Best Practice Guidelines v1.04. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_general_bp_mar2007_1.04.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
4. Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2005) Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Prenatal Diagnosis Best Practice Guidelines: Amniotic fluid v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_af_bp_oct2005_1.01.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
5. Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2011) Best Practice Guidelines, Constitutional array CGH 2011v 2.00.
6. Adams SA, Coppinger J, Saitta SC et al (2009) Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. *Genet Med* 11:314–322
7. American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guidelines&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=604. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
8. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. atlasgeneticsoncology.org. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
9. Aulehla-Scholz C, Müller-Reible CR (2003) Checkliste Humangenetik – Molekulargenetische Untersuchungen, DACH, Sektorkomitee Medizinische Laboratorien. http://www.bvdh.de/download/Checkliste_Humangenetik_Molekulargenetik.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
10. Bacher U, Haferlach C (2008) FISH in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. *medgen* 20:367–373
11. Ballif BC, Rorem EA, Sundin K et al (2006) Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. *Am J Med Genet A* 140:2757–2767
12. Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien. <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
13. Buysse K, Delle Chiaie B, Van Coster R et al (2009) Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: Lessons learned from a 1001 sample experience. *Eur J Med Genet* 52:398–403
14. CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. *MMWR*, 58, RR-6: 14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (2013) Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Methods for Medical Genetics for Clinical Laboratories, Approved Guideline, NCCLS document MM7-A. <http://www.clsi.org/>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
16. Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
17. Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory, *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>
18. DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle (2014f) Checkliste zur DIN EN ISO 15189:2014 für medizinische Laboratorien 72 CL 001.3_15189-2014, Rev. 1.2, 04.12.2014. <http://www.dakks.de/content/checkliste-zur-din-en-iso-151892014-f%C3%BCr-medizinische-laboratorien>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
20. De Gregori M, Ciccone R, Magini P et al (2007) Cryptic deletions are a common finding in „balanced“ reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet* 44:750–762
21. Delach JA, Rosengren SS, Kaplan L et al (1994) Comparison of high resolution chromosome banding and fluorescence in situ hybridization (FISH) for the laboratory evaluation of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 52:85–91
22. DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle (2015) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dakks.de/content/gremienbeschl%C3%BCsse-f%C3%BCr-den-bereich-medizinische-laboratoriumsdiagnostik>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018

23. DIN EN ISO 15189:2013 (2013) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz, Deutsche Fassung EN ISO 15189:2013.
24. E.C.A. (2012) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Guidelines Version 2.0. http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A._General_Guidelines_Version-2.0.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
25. Evans DG, Ramsden RT, Shenton A et al (2007) Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 44:424–428
26. Feenstra I, Brunner HG, van Ravenswaaij CMA (2006) Cytogenetic genotype-phenotype studies: Improving genotyping, phenotyping and data storage. *Cytogenet Genome Res* 115:231–239
27. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al (2004) Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 64:1546–1558
28. Friedman JM, Baross A, Delaney AD et al (2006) Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79:500–513
29. Gendiagnostikgesetz – Gen D (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen, Fassung vom 31.07.2009. *Bundesgesetzblatt* 50:2529–2538
30. MTA-Gesetz – MTAG (2007) Gesetz über technische Assistenten in der Medizin vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist.
31. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik – GfH (2009) Leitlinien zum pränatalen Schnelltest. *medgen* 21:393–396
32. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC et al (2009) De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 41:931–935
33. Schillhorn K, Heidemann S (2014) Gendiagnostikgesetz – ein Kommentar 076-1 für die Praxis, 3. Aufl. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg, S 44. ISBN 978386216 (überarbeitete Auflage, Online-Kommentar)
34. Haferlach C, Rieder H, Lillington DM et al (2007) Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 46:494–499
35. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111:5446–5456
36. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD et al (2007) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet* 15:525–527
37. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M (2016) ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Bd. 149. S. Karger, Basel, S 1–2
38. Tiu RV, Gondek LP, O’Keefe CL et al (2009) New lesions detected by single nucleotide polymorphism array-based chromosomal analysis have important clinical impact in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 27:5219–5226
39. Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB et al (1991) Detection of deletions and cryptic translocations in Miller-Dieker syndrome by in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 49:707–714
40. Ledbetter DH (2008) Cytogenetic technology—genotype and phenotype. *N Engl J Med* 359:1728–1730
41. Liehr T, Starke H, Weise A et al (2004) Multicolor FISH probe sets and their applications. *Histol Histopathol* 19:229–237
42. Lippi G, Banfi G, Buttarello M (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
43. Maddalena A, Bale S, Das S et al (2005) ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
44. McMullan DJ, Bonin M, Hehir-Kwa JY (2009) Molecular karyotyping of patients with unexplained mental retardation by SNP arrays: a multicenter study. *Hum Mutat* 30:1082–1092
45. Miller K, Rieder H (2012) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. http://www.dakks.de/sites/default/files/75%20CL%203%20003_Checkliste_Humangenetik-Zytogenetik_20120426_v1.0.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
46. Netzer C, Klein C, Kohlhase J et al (2009) New challenges for informed consent through whole genome array testing. *J Med Genet* 46:495–496
47. Organisation for Economic Co-operation and Development (2007) OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
48. Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
49. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR et al (2006) Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 23:444–454
50. Schwanitz G, Schubert (1999) Fluorescence in Situ Hybridization. In: Wegner R-D (Hrsg) *Diagnostic cytogenetics*. Springer, Berlin, S 305–306
51. Schwarzbraun T, Obenauf AC, Langmann A et al (2009) Predictive diagnosis of the cancer prone Li-Fraumeni syndrome by accident: new challenges through whole genome array testing. *J Med Genet* 46:341–344
52. Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://www.sgm.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
53. Shaffer LG (2001) Diagnosis of microdeletion syndromes by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Curr Protoc Hum Genet*. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0810s14>
54. Slavotinek AM (2008) Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 124:1–17
55. Speicher MR, Carter NP (2005) The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 6:782–792
56. Swerdlow S et al (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon
57. The retention and storage of pathological records and archives (2015) Guidance from The Royal College of Pathologists and the Institute of Biomedical Science, 5. Aufl., The Royal College of Pathologists, London
58. Valent P, Horny HP, Bennett JM et al (2007) Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 31:727–736
59. Ventura RA, Martin-Subero JI, Jones M et al (2006) FISH analysis for the detection of lymphoma-associated chromosomal abnormalities in routine paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 8:141–151
60. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N et al (2007) Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 15(1105):1114
61. Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K et al (2003) Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 73:1261–1270
62. Wolff DJ, Bagg A, Cooley LD et al (2007) Guidance for fluorescence in situ hybridization (FISH) testing in hematologic disorders. *J Mol Diagn* 9:134–143
63. Zahir F, Friedman JM (2007) The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: a review of current technologies and their clinical utility. *Clin Genet* 72:271–287
64. Robert Koch-Institut (2011) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. *Bundesgesundheitsbl* 54:1248–1256
65. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D et al (2012) Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 33:906–915
66. Vetro A, Bouman K, Hastings R et al (2012) The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Hum Mutat* 33:923–929
67. Warburton D, Ronemus M, Kline J et al (2014) The contribution of de novo and rare inherited copy number changes to congenital heart disease in an unselected sample of children with conotruncal defects or hypoplastic left heart disease. *Hum Genet* 133:11–27
68. Hitz MP, Lemieux-Perreault LP, Marshall C et al (2012) Rare copy number variants contribute to congenital left-sided heart disease. *Plos Genet* 8:e1002903
69. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) The use of chromosomal microarray in prenatal diagnosis. *Committee Opinion No. 581*. *Obstet Gynecol* 122:1374–1377
70. Srebniak MI, Diderich KE, Joosten M et al (2015) Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *Eur J Hum Genet*. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.193> (2015 Sep 2)
71. Hillman SC, McMullan DJ, Williams D et al (2012) Microarray comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40:385–391
72. Wapner RJ, Martin CL, Levy B et al (2012) Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367:2175–2184
73. Liao C, Li R, Fu F et al (2014) Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn* 34:858–863
74. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC et al (2014) Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities

- and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43:139–146
75. Xu HB, Yang H, Liu G et al (2014) Systematic review of accuracy of prenatal diagnosis for abnormal chromosome diseases by microarray technology. *Genet Mol Res* 13:9115–9121
 76. van Opstal D, de Vries F, Govaerts L et al (2015) Benefits and burdens of using a SNP array in pregnancies at increased risk for the common aneuploidies. *Hum Mutat* 36:319–326
 77. Papoulidis I, Sotiriadis A, Siomou E et al (2015) Routine use of Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) as standard approach for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities, Clinical experience of 1,763 prenatal cases. *Prenat Diagn*. <https://doi.org/10.1002/pd.4685> (Aug 19)
 78. Vanakker O, Vilain C, Janssens K et al (2014) Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 57:151–156
 79. Bui TH, Vetro A, Zuffardi O et al (2011) Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosome analysis necessary in the post-array CGH era? *Prenat Diagn* 31:235–243
 80. Novelli A, Grati FR, Ballarati L et al (2012) Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:384–388
 81. South ST, Lee C, Lamb AN et al (2013) ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 15:901–909
 82. Cooley LD, Lebo M, Li MM et al (2013) Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG): Laboratory Quality Assurance Committee, American College of Medical Genetics and Genomics technical standards and guidelines: microarray analysis for chromosome abnormalities in neoplastic disorders. *Genet Med* 15:484–494
 83. Heinrichs S, Li C, Look AT (2010) SNP array analysis in hematologic malignancies: avoiding false discoveries. *Blood* 115:4157–4161
 84. O’Keefe C, McDevitt MA, Maciejewski JP (2010) Copy neutral loss of heterozygosity: a novel chromosomal lesion in myeloid malignancies. *Blood* 115:2731–2739
 85. Simons A, Sikkema-Raddatz B, de Leeuw N et al (2012) Genome-wide arrays in routine diagnostics of hematological malignancies. *Hum Mutat* 3:941–948
 86. Tuna M, Knuutila S, Mills GB (2009) Uniparental disomy in cancer. *Trends Mol Med* 15:120–128
 87. Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 38:1583–1618
 88. Hook EB (1977) Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 29:94–97
 89. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (2013), Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9, ausgegeben zu Bonn am 25. Februar 2013
 90. Erlecke J, Hartmann I, Hoffmann M et al (2009) Automated detection of residual cells after sex-mismatched stem-cell transplantation - evidence for presence of disease-marker negative residual cells. *Mol Cytogenet* 2:12
 91. Ford AM, Bennett CA, Price CM et al (1998) Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:4584–4588
 92. Gale KB, Ford AM, Repp R et al (1997) Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:13950–13954
 93. Hastings R, Bown N, Tibellitti M et al (2014) Guidelines for Cytogenetic Investigations in Tumours. *E. C. A Newsl* 34:7–18
 94. Kahn F, Agarwal A, Agarwal S (2004) Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transpl* 34:1–12
 95. Schoumans J, Suela J, Hastings R et al (2016) Guidelines for Genomic Array Analysis in Acquired Haematological Neoplastic Disorders Genes Chromosomes. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/gcc.22350>
 96. E.C.A. – EUROPEAN CYTOGENETICISTS ASSOCIATION (2012) E-C-A Recommendations FISH-on-Histological-Sections-of-Solid-Tumors. *NEWSLETTER* No. 29 January 2012:28–30

Datenbanken

Database of Genomic Variants <http://projects.tcag.ca/variation/>
DECIPHER <https://decipher.sanger.ac.uk/application/>
CLINGEN <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>
ECARUCA <http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>
Ensembl <http://www.ensembl.org/index.html>
NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
UCSC Genome Browser <http://genome.ucsc.edu/>

Glossar

ACC Association for Clinical Cytogenetics
AML Akute myeloische Leukämie
BCR-ABL-Rearrangement Translokation t(9;22)(q34;q11), die auf molekularer Ebene zu einer Fusion der Gene ABL und BCR führt
CEL Chronische Eosinophilenleukämie
CGH „Comparative genomic hybridization“/vergleichende Genomhybridisierung
CNV/„copy number variant“/Kopienzahlvariante Chromosomale Kopienzahlveränderung (z. B. homozygote/heterozygote Deletion, Duplikation, Triplikation) mit einer genomischen Größe von über 1 kb, die sich nicht auf Insertionen und Deletionen von Transposon-Elementen zurückführen lässt (Wellcome Trust DECIPHER Workshop 2005). Die Definition ist neutral im Hinblick auf Pathogenität und Häufigkeit der Veränderung
CLL Chronische lymphatische Leukämie
CML Chronische myeloische Leukämie
CMPD Chronische myeloproliferative Erkrankungen
CN-LOH „Copy number neutral loss of heterozygosity“
CNV „Copy number variation“
DECIPHER Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (<http://decipher.sanger.ac.uk/>)
DNA „Deoxyribonucleic acid“/Desoxyribonukleinsäure
ECARUCA European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations (<http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>)
E. C. A. European Cytogeneticists Association
EDTA Ethylendiamintetraacetat
Ensembl Ensembl genome browser (<http://www.ensembl.org/index.html>)
FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GenDG Gendiagnostikgesetz/Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
GfH Gesellschaft für Humangenetik
ISCN International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ISH In-situ-Hybridisierung, kann radioaktiv oder über Fluoreszenz erfolgen
kb Kilobasenpaar/1000 Basenpaare
Mb Megabasenpaar/10⁶Basenpaare
mBand/MCB „Multi-color banding“/FISH-Bänderungstechniken

M-FISH Multiplex-FISH

Mitoseindex Anteil der Zellen, die sich zum Zeitpunkt der Betrachtung in der Metaphase befinden.

MLPA Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Molekulare Karyotypisierung Genomweite Kopienzahlanalyse mittels Array-CGH oder SNP-Arrays

MTA Medizinisch technische Assistentin

NCBI National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

pcp „Partial chromosome paint“/Teilchromosomenpainting

PML Promyelozytenleukämie

qPCR „Real-time quantitative polymerase chain reaction“/quantitative Polymerasekettenreaktion

SKY Spectral Karyotyping

SNP „Single nucleotide polymorphism“

STR „Short tandem repeats“

UCSC Genome Browser University of California Santa Cruz Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)

wcp „Whole chromosome paint“

Modul Zytogenetische Labordiagnostik

Modulleitung:

Konstantin Miller

Vertreter der Leitlinienkommission (ex officio):

Andreas Dufke

Mitglieder:

Barbara Fritz

Yasmin Mehraein

Dieter Kotzot

Jürgen Kunz

Gisela Raabe-Meyer

Beteiligung am modulspezifischen Delphiverfahren

- Arbeitsgemeinschaft* Pädiatrische Onkologie (APO) + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Inhalt

Einleitung

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik
8. Befunde
 - Literaturverzeichnis
 - Glossar

Einleitung

Eine zytogenetischen Postnataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer

* Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt. Eine zytogenetische Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen, von Chorionzotten und/oder von fetalen Lymphozyten. Bezüglich tumorzytogenetischer Untersuchungen wird auf das entsprechende Modul dieser Leitlinie verwiesen.

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1.

Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [4, 13, 11, 27, 8].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter muss dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [5, 10].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung.

1.2.

Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [26, 5].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt [13]. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählt die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH).

1.3.

Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Das Labor soll darüber Aufzeichnungen unterhalten.

Konsensusstärke: starker Konsens

Für Tätigkeiten im Laboratorium, insbesondere solche mit einem potenziellen Gesundheitsrisiko, ist eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und deren Ergebnis ebenso wie ggf. erforderliche Maßnahmen des Arbeitsschutzes zu dokumentieren [10]. Bei geringer Berufserfahrung sollte eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [5].

Konsensusstärke: starker Konsens

Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [10].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes [1993] wird hingewiesen.

1.4.

Der Laborleiter ist für die kontinuierliche, insbesondere fachspezifische Fortbildung des Personals verantwortlich und soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben. Die Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen ist zu dokumentieren [10].

Konsensusstärke: starker Konsens

2. Räumliche Voraussetzungen

Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten [3].

Kommentar Die Qualität der Untersuchungen darf auch bei einem erhöhten Probenaufkommen nicht beeinträchtigt sein. Dafür sind ausreichend große Räumlichkeiten und eine angemessene technische Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen sind die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen auszustatten [10].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1.

Das Laboratorium muss mit allen für die Durchführung der Diagnostik erforderlichen Ausrüstungsgegenständen ausgestattet sein. Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, soll der Einsender darüber informiert werden [10].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist die Bereitstellung wichtiger Laborgeräte in doppelter Ausführung (Back-up-Geräte) oder ersatzweise ein schriftlicher Plan, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [10].

- **3.1.1.** Für die Pränataldiagnostik sollen zur getrennten Kultivierung der beiden Zellkulturansätze wenigstens zwei Inkubatoren zur Verfügung stehen [11, 10].

Konsensusstärke: starker Konsens

3.2.

Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss – soweit notwendig und sinnvoll – eine verständliche und leicht zugängliche betriebs-spezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen [11, 27, 8].

Konsensusstärke: starker Konsens

Eine regelmäßige Wartung, die mindestens den Anweisungen des Herstellers entspricht, und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [2, 7, 10].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, sind Geräte notwendig, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge nötig [2]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [5]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren [10].

3.3.

Die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung soll mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sichergestellt sein, dass eine Karyotypbewertung auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [11].

Konsensusstärke: starker Konsens

3.4.

Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Chemikalien und Reagenzien sind in sinnvollem Maße im Labor vorrätig zu halten, um evtl. Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Eine Bestandskontrolle ist durchzuführen. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar. Beim Umgang mit Gefahrstoffen sind diese entsprechend den aktuellen Vorgaben zu kennzeichnen und das Personal ist zu unterweisen [10].

4. Präanalytik

4.1.

Jede zytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstel-

lung [13]. Die Indikationsstellung obliegt der nach GenDG verantwortlichen ärztlichen Person [13].

4.2.

Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [27].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ist dies nicht der Fall, obliegt es dem Laborleiter, diese Informationen nachträglich einzuholen.

4.3.

Die Plausibilität der angeforderten Methode in Bezug auf die angeforderte Untersuchung ist grundsätzlich zu prüfen.

Konsensusstärke: starker Konsens

4.4.

Die zytogenetische Labordiagnostik setzt die aufgeklärte Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Patientenrechte, Datenschutz etc.) voraus. Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen. Die Inanspruchnahme der genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [13, 11].

Kommentar Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer zytogenetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [13, 32, 31]. Die Einwilligung nach Aufklärung soll schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [13].

4.5.

Bei der zytogenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter durch die nach GenDG verantwortliche ärztliche Person eine durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei somatischen Chromosomenaberrationen bzw. Gendefekten ist eine Genetische Beratung nicht grundsätzlich indiziert. Auf das Leitlinienmodul Genetische Beratung wird verwiesen.

4.6.

- **4.6.1.** Vor jeder vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses hat eine Genetische Beratung gemäß GenDG durch einen entsprechend qualifizierten Arzt zu erfolgen. Auf das Leitlinienmodul Genetische Beratung wird hingewiesen. Die Schwangere ist auf den Beratungsanspruch nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes hinzuweisen. Der Inhalt der Beratung ist zu dokumentieren. Verzichtet eine Patientin im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht schriftlich zu dokumentieren [16, 13, 32, 31].

- **4.6.2.** Dem Patienten soll ggf. empfohlen werden, die Familienangehörigen auf die Möglichkeit oder Notwendigkeit einer zytogenetischen Diagnostik hinzuweisen. Das Ergebnis der genetischen Untersuchung oder Analyse darf anderen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person mitgeteilt werden [13].

4.7.

Eine zytogenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus. Sind die zu untersuchenden minderjährigen Personen bzw. nichteinwilligungsfähigen Personen auch nach einer genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen, kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen [13].

Kommentar Eine zytogenetische Untersuchung darf bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [13].

4.8.

Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [10]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [25, 5, 10]. Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [25]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Abweichungen sind z. B. falsches Probengefäß, nicht beschriftete Probengefäße, überlange Transportzeit etc. [5, 8, 10].

4.9.

Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Dies gewährleistet, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird.

5. Untersuchungsverfahren

5.1. Zytogenetische Postnataldiagnostik

Folgende Standards sollen in der zytogenetischen Postnataldiagnostik erfüllt sein, um einen vollständigen zytogenetischen Befund erheben zu können:

- **5.1.1.** Die Zahl der ausgewerteten Metaphasen soll dem Untersuchungsziel angemessen sein. Es sollen mindestens zehn Metaphasen gezählt werden [11]. Davon sollen mindestens fünf Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens zwei Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.1.1.** Bei Verdacht auf ein klinisch relevantes chromosomales Mosaik soll in Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel die Zahl der ausgewerteten Metaphasen angemessen, mindestens aber auf 30 Metaphasen [19, 1, 11] erhöht und ggf. ein weiteres Gewebe analysiert werden. Mosaik- oder Pseudomosaik, die vermutlich Artefakte darstellen, sowie nicht-klonale Beobachtungen sollen in der Regel nicht in den Karyotyp aufgenommen werden [11].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.1.2.** Zur Beurteilung gonosomaler Mosaik-Verhältnisse sind altersentsprechende Kontrolldaten heranzuziehen [18, 24, 36, 33, 38].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.1.3.** Eine Untersuchung auf uniparentale Disomie (UPD) ist angezeigt beim Vorliegen einer UPD-Symptomatik und zusätzlich: beim postnatalen Nachweis einer Mosaik-Trisomie, einer Robertson'schen Translokation, einer balancierten Translokation oder eines überzähligen Markerchromosoms mit Beteiligung der dafür relevanten Chromosomen (z. B. 6, 7, 11, 14, 15, 16 oder 20) [23].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine symptomatische paternale und/oder maternale UPD ist derzeit nur für chromosomale Regionen der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 und 20 bekannt. Die klinischen Phänotypen der verschiedenen UPD sind nach Art und Schwere der zu erwartenden Symptomatik unterschiedlich zu bewerten. Die maternale UPD 15 mit klinischem Bild eines Prader-Willi-Syndroms und die paternale UPD 15 mit Bild eines Angelman-Syndroms stellen in jedem Fall eine schwerwiegende genetische Störung dar. Die maternale UPD 7 (Silver-Russell-Syndrom), paternale UPD 11 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom), maternale UPD 14 (Pubertas präcox, Kleinwuchs, variable mentale Retardierung), paternale UPD 14 (psychomotorische Retardierung, Polyhydramnion, Glockenthorax, Skelettanomalien, Kontrakturen, Dysmorphien) zeigen eine sehr variable phänotypische Ausprägung und sind daher in ihrer klinischen Voraussagekraft eingeschränkt. Die klinische Symptomatik bei maternaler UPD 16 (IUGR, Herzfehler, Analatresie) lässt sich nicht sicher von der Symptomatik einer begleitenden Mosaik-Trisomie 16 unterscheiden. In wenigen Einzelfällen von maternaler UPD 20 (Pseudohypoparathyreoidismus) wurde bei geborenen Kindern kein entsprechender Phänotyp gefunden. Die paternale UPD 6 führt zum klinischen Bild des transienten neonatalen Diabetes.

- **5.1.2.** Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenauflösung hängen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab. Als Minimalstandard sollen ca. 400 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden (der angegebene Bandenstatus bezieht sich auf die Standard-GTG-Färbung). Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend. Bei Indikationsstellungen wie z. B. mentale Retardierung, Dysmorphien, wiederholte Aborte soll die Untersuchung auf einem Bandenstatus von mindestens 550 Banden/haploidem Chromosomensatz durchgeführt werden [11]. Alternativ ist eine Weiterführung der Untersuchung mit geeigneten anderen Methoden möglich.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.3.** Wenn die unter 5.1.1 bis 5.1.2 genannten Standards nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Postnataldiagnostik-Befundbericht mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf soll im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden. In der Beurteilung soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine weitere Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.1.4.** Im Falle komplexer chromosomaler Umbauten, aber auch im Falle eines unauffälligen Karyotyps soll die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik geprüft werden (z. B. molekularzytogenetische Diagnostik, siehe auch Leitlinie Molekulare Zytogenetik).

Konsensusstärke: starker Konsens

5.2. Zytogenetische Pränataldiagnostik

Zur Erhebung eines vollständigen zytogenetischen Pränataldiagnostik-Befundberichtes sollen folgende Standards erfüllt sein:

- **5.2.1. Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Amnionzellen**

- **5.2.1.1.** Es sollen mindestens 15 Metaphasen aus einer von wenigstens zwei unabhängig voneinander angezüchteten Amnionzellkulturen gezählt werden. Davon sollen fünf Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens zwei Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden. Bei unzureichender Anzahl von Kolonien (<5) ist auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit im Befundbericht hinzuweisen [11].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.2.1.2.** Wenn bei der Analyse der ersten Kultur ein auffälliger Befund erhoben wird, muss eine Untersuchung der zweiten Kultur erfolgen. In Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel kann auf die Analyse der zweiten Kultur dann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde oder wenn mit einer geeigneten unabhängigen Methode eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

Konsensusstärke: starker Konsens

- **5.2.1.3.** Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenauflösung hängen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab. Als minimale Bandenauflösung sollen ca. 400 Banden/

haploidem Chromosomensatz erreicht werden (die angegebene Mindestauflösung bezieht sich auf die Standard-GTG-Färbung). Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend.

Konsensusstärke: starker Konsens

Bei speziellen Fragestellungen soll die Ergänzung der zytogenetischen Untersuchung durch geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Solche Fragestellungen können zum Beispiel ein hoch auffälliger oder ein spezifisch auffälliger Ultraschallbefund sein.

- **5.2.1.4.** Bei Mosaikbefunden soll eine Klassifikation nach internationalen Kriterien erfolgen [30, 21, 12]. Mosaik- oder Pseudomosaik, die vermutlich Artefakte darstellen oder auf der Beobachtung einer Einzelzelle beruhen, sollen in der Regel nicht in den Karyotyp aufgenommen werden [11].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ist bei Verdacht auf einen Mosaikstatus für eine bestimmte Chromosomenstörung eine zytogenetische Untersuchung an einer neu gewonnenen Fruchtwasser- oder Gewebeprobe indiziert, ist eine Interphase-FISH-Analyse an nativen Zellen mit einer für das infrage stehende Chromosom bzw. mit einer für den infrage stehenden Chromosomenabschnitt spezifischen Sonde zu empfehlen [34, 35], sofern eine entsprechende Sonde und ein validiertes Verfahren zur Verfügung stehen.

- **5.2.1.5.** Zytogenetische Konstellationen in der vorgeburtlichen Diagnostik, bei denen generell das Risiko einer entsprechenden UPD bedacht werden soll, sind: der Befund einer Mosaik-Trisomie, einer Robertson'schen Translokation, einer balancierten Translokation oder eines überzähligen Markerchromosoms mit Beteiligung der relevanten Chromosomen. Bei Risiko hinsichtlich einer maternalen oder paternalen UPD 15 ist in jedem Fall eine UPD-Diagnostik indiziert. Bei Risiken bezüglich UPD 7, 11 und 14 soll in Abwägung klinischer Befunde wie z. B. des pränatalen Ultraschallbefundes und zu erwartender UPD-Symptomatik eine UPD-Diagnostik erwogen werden. Generell sollte im Falle einer zytogenetischen Risikokonstellation für eine relevante UPD (z. B. der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 oder 20) im Befundbericht auf die Möglichkeit der UPD hingewiesen werden [23, 11].

Konsensusstärke: Konsens

- **5.2.1.6.** Bei offensichtlichem Verdacht auf eine Kontamination einer Amnionzellkultur mit maternalen Zellen soll eine geeignete Untersuchung zum Ausschluss einer Befundverfälschung durchgeführt werden (siehe hierzu auch das Leitlinien-Modul Molekulargenetische Labordiagnostik).

Konsensusstärke: starker Konsens

– 5.2.2. Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Chorionzotten

– 5.2.2.1. Die zytogenetische Untersuchung von Chorionzotten erfordert sowohl die Analyse nach Direktpräparation oder Kurzzeitkultur als auch die Analyse einer Langzeitkultur [34]. An die Stelle einer Langzeitkultur kann auch eine Amnionzellkultur treten. Insgesamt sollen mindestens 15 Metaphasen ausgewertet werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Auf die Analyse der Langzeitkultur kann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde oder wenn mit einer anderen unabhängigen Methode eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

Konsensusstärke: starker Konsens

– 5.2.2.2. Falls die zytogenetischen Untersuchungen von Chorionzotten nach Direktpräparation oder Langzeitkultur erfolglos verlaufen, soll im Befundbericht auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit hingewiesen werden. Reicht das Zellmaterial nicht für eine Direktpräparation und Langzeitkultur aus, wird die zytogenetische Analyse von Zellen nach Langzeitkultur empfohlen.

Konsensusstärke: starker Konsens

– 5.2.2.3. Bezüglich der anzuwendenden Bänderungstechniken, Mosaikbefunden und Kontaminationsausschluss gelten auch bei der zytogenetischen Diagnostik aus Chorionzotten die unter 5.2.1.3 bis 5.2.1.6 gemachten Angaben [siehe auch 29, 17]. Ausnahme: Als minimal zu erreichende Bandenauflösung sollen 300 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden. Ist das erzielte Bandenstadium der Fragestellung nicht angemessen, sollen geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

– 5.2.3. Zytogenetische Pränataldiagnostik aus fetalen Lymphozyten

Für die zytogenetische Untersuchung fetaler Lymphozyten gelten grundsätzlich die Standards der zytogenetischen Pränataldiagnostik.

Konsensusstärke: starker Konsens

– 5.2.4. Zytogenetische Untersuchungen aus Abortusgewebe

Die zytogenetische Untersuchung von Chorionzotten aus Abortusgewebe wird analog zu 5.2.2 durchgeführt. Erfolgt die Analyse nur aus der Langzeitkultur oder alternativ aus einer Fibroblastenzellkultur, muss im Fall eines unauffälligen weiblichen Befundes entweder eine Kontamination mit mütterlichen Zellen ausgeschlossen werden oder im Befundbericht auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit hingewiesen werden. Als minimal zu erreichende Bandenauflösung sollen 300 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden. Ist das erzielte Bandenstadium der Fragestellung nicht angemessen, sollen geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

5.3.

Wenn die unter 5.2.1 bis 5.2.4 genannten Kriterien nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Befundbericht mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf soll im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden. In der Beurteilung soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik erforderlich ist.

Konsensusstärke: starker Konsens

6. Qualitätssicherung

6.1.

Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung entsprechend RiLiBÄK Tabelle B 5-2a durchführen und dokumentieren [31].

Kommentar Nach § 5(2) des GenDG [2009] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [28, 5, 10, 6]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden.

6.2.

Die überprüfte (Vier-Augen-Prinzip) und dokumentierte Validierung bzw. Verifizierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [5, 10].

Konsensusstärke: starker Konsens

Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicherzustellen.

Konsensusstärke: starker Konsens

6.3.

Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen nach RiLiBÄK Tabelle B5-2b [31] oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

Kommentar Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen in der von RiLiBÄK vorgegebenen Frequenz regelmäßig teilnehmen [13, 31]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen in Anlehnung an RiLiBÄK mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [8, 31]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [5, 10].

7. Postanalytik

Zytogenetische Chromosomenpräparate stellen genetische Proben im Sinne des § 3 des GenDG dar und müssen nach § 13 des GenDG nach Abschluss der Untersuchung vernichtet werden [13]. Sämtliche Metaphasen, die zur Diagnostik herangezogen wurden, müssen in Form eines Bilddokuments archiviert werden. Für Bilddokumente gelten die Aufbewahrungszeiten und -regelungen für Befunde entsprechend. Bei einer Zustimmung der betroffenen Person zur Aufbewahrung des Probenmaterials kann die Bilddokumentation auf mindestens zwei Karyogramme beschränkt werden. Von allen anderen Metaphasen sind Aufzeichnungen zu archivieren, die ein späteres Auffinden der Metaphasen auf den Präparaten sicherstellen. Das Labor hat in diesem Fall dafür Sorge zu tragen, dass bei einer Vernichtung von Präparaten vor Ablauf der Befundaufbewahrung, z. B. durch eine Änderung der Erklärung der betroffenen Person, eine vollständige Bilddokumentation erfolgt.

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Dauer der Aufbewahrung der sonstigen Dokumentation (Anforderung mit Indikation, Bearbeitungsprotokoll, Analysebogen, Bildarchivierung, Abschlussbefund) unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen. Auf die Bestimmungen des Patientenrechtegesetzes wird hingewiesen [15].

8. Befunde

Die Befunderstellung einer zytogenetischen Postnatal- und Pränataldiagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie soll eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

8.1.

Die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes soll auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen sollen klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung soll beantwortet werden. Gegebenenfalls soll 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.

8.2.

Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes Folgendes enthalten [11, 10]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. Seite 1 von 2)
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters
- Name und Adresse (Klinik, Institut) der nach GenDG die Untersuchung in Auftrag gebenden Person als Empfänger des Ergebnisses der Analyse
- Befunddatum

- Name, Vorname und Geburtsdatum (auf jeder Seite), Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. Heparin-Blut, Fruchtwasser, Chorionzotten, Gewebe)
- 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
- Für die zytogenetische Untersuchung verwendete Zellen
- Angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang
- Anzahl ausgezählter Metaphasen, Anzahl analysierter Metaphasen
- Verwendete Bänderungstechniken
- Angabe zur Bandenauflösung oder eine Bewertung der Bandenauflösung im Hinblick auf das Untersuchungsziel, falls der Standard nicht erreicht wurde;
- Angabe des Untersuchungsergebnisses als Karyotyp in der aktuellen ISCN-Nomenklatur] in der Regel ohne Angabe von Polymorphismen [37]
- 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
- Identifizierung aller Untersuchungen, die durch ein Auftragslaboratorium erstellt wurden
- An der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes
- Gegebenenfalls Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners
- Gegebenenfalls Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen
- Im Befund soll ein Hinweis auf einen evtl. telefonisch bereits durchgegebenen Befund (Erstergebnis) und eine evtl. Korrektur dieses Befundes enthalten sein
- Hinweis darauf, dass – wegen der Möglichkeit der unterschiedlichen Ausprägung eines chromosomalen Mosaiks in unterschiedlichen Geweben sowie der Möglichkeit der Selektion bestimmter Zelllinien in der Zellkultur – der Ausschluss eines chromosomalen Mosaiks grundsätzlich nicht möglich ist
- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. entsprechende rechtssichere digitale Signaturen mit personenbezogenem System Schlüssel, die den Datenschutzerfordernissen gerecht werden

Konsensusstärke: starker Konsens

Literaturverzeichnis zum Modul Zytogenetische Labordiagnostik

- Association for Clinical Cytogenetics – ACC (2007) Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Postnatal Best Practice Guidelines v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_postnatal_bp_mar2007_1.01.pdf. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- American College of Medical Genetics – ACMG (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories, General Standards and Guidelines. https://www.acmg.net/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines.aspx?hkey=8d2a38c5-97f9-4c3e-9f41-38ee683bcc84. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg. <https://www.bgw-online.de>. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Berufsgenossenschaft Chemie BGRCI (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien, Grundlagen und Handlungshilfen, Fachbereich „Rohstoffe und chemische Industrie“, BGI 850-0. <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions, MMWR, 58, RR-6: 14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- ACGS The Association for Clinical Genetic Science – ACGS (2015) Practice Guidelines: Internal Quality Control in Genetic Laboratories. http://www.acgs.uk.com/media/965435/iqc_bpg_2015_-_final.pdf. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory, Curr Protoc Hum Genet 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS (2014f) Teil-Begutachtungsbericht/Checkliste zur DIN EN ISO 15189:2014 für medizinische Laboratorien 72 CL 001.3_15189-2014 / Rev. 1.2 / 04.12.2014.
- Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS (2015) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dakks.de/content/gremienbeschl%C3%BCsse-f%C3%BCr-den-bereich-medizinische-laboratoriumsdiagnostik>. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- DIN EN ISO 15189:2014-11 (2014) Medizinische Laboratorien - Anforderungen an die Qualität und Kompetenz.
- E.C.A. (2012) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Version 2.0 E.C.A. Newsletter 29:7-25 und Specific Constitutional Cytogenetic Guidelines, E.C.A. Newsletter (30):11–19
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG (2012) Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling, Fourth Edition. Oxford University Press, Oxford, New York
- Gendiagnostikgesetz – Gen D (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen, Fassung vom 31.07.2009. Bundesgesetzblatt 50:2529–2538
- Gesetz über technische Assistenten in der Medizin –MTA-Gesetz – MTAG vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist.
- Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtgesetz) Bundesgesetzblatt 2013, 9:277-282.
- (1992) Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten (Schwangerschaftskonfliktgesetz-SCHKG). Bundesgesetzblatt I:1398–1404
- Grati FR, Grimi B, Frascoli G et al (2006) Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. Eur J Hum Genet 14:282–288
- Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M (1995) Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. Am J Hum Genet 57:1143–1150
- Hook EB (1977) Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. Am J Hum Genet 29:94–97
- Hsu LY, Yu MT, Neu RL et al (1997) Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. Prenat Diagn 17:201–242
- Hsu LY, Benn PA (1999) Revised guidelines for the diagnosis of mosaicism in amniocytes. Prenat Diagn 19:1081–1082
- McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M (2016) ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Bd. 149. S. Karger, Basel, S 1–2
- Kotzot D (2008) Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. Ultrasound Obstet Gynecol 31:100–105
- Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kühnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E (2005) Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. Hum Reprod 20:1248–1255
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 45:728–736
- Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. Genet Med 7:571–583
- Miller K, Rieder H (2012) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. http://www.dakks.de/sites/default/files/75%20CL%203%20003_Checkliste_Humangenetik-Zytogenetik_20120426_v1.0.pdf. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmg.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/iqc_EMQN.pdf. Zugriffen: 01. Sept. 2018
- Phillips OP, Tharapel AT, Lerner JL, Park VM, Wachtel SS, Shulman LP (1996) Risk of fetal mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling. Am J Obstet Gynecol 174:850–855
- Richkind KE, Risch NJ (1990) Sensitivity of chromosomal mosaicism detection by different tissue culture methods. Prenat Diagn 10:519–527
- (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 38:1583–1618
- Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission – GEKO über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsbl 2011, 54:1248–1256.
- Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA (2007) X chromosome loss and ageing. Cytogenet Genome Res 116:181–185
- Smith K, Lowther G, Maher E, Hourihan T, Wilkinson T, Wolstenholme J (1999) The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study, Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party. Prenat Diagn 19:817–826
- Van Opstal D, van den Berg C, Galjaard RJ, Los FJ (2001) Follow-up investigations in uncultured amniotic fluid cells after uncertain cytogenetic results. Prenat Diagn 21:75–80
- Wiktor AE, Van Dyke D (2005) Detection of Low Level Sex Chromosome Mosaicism in Ullrich–Turner Syndrome Patients. Am J Med Genet 138A:259–261
- Wyandt HE, Tonk VS (2014) Atlas of Human Chromosome Heteromorphisms. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London
- Zietkiewicz E, Wojda A, Witt M (2009) Cytogenetic perspective of ageing and longevity in men and women. J Appl Genet 50:261–273

Glossar

- ACC** Association for Clinical Cytogenetics
ACGS The Association for Clinical Genetic Science
ACMG American College of Medical Genetics
BGRCI Berufsgenossenschaft Chemie
CDC Centers for Disease Control and Prevention
DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH
DIN EN ISO Normenwerk auf nationaler Ebene (DIN – Deutsches Institut für Normung e. V.), europäischer Ebene (EN – Europäische Norm) und weltweiter Ebene (ISO – International Organization for Standardization) – Qualitätsmanagement-Norm
E. C. A. European Cytogeneticists Association
EMQN European Molecular Genetics Quality Network
GAH Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Anthropologie
GenDG Gendiagnostikgesetz – Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
GEKO Gendiagnostik-Kommission
GfH Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GTG-Färbung (Giemsa-Trypsin-Giemsa) spezielle Färbung zur Darstellung von G-Banden nach Behandlung mit Trypsin und nachfolgender Giemsa-Färbung

Interphase-FISH-Analyse Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung an Zellen zwischen zwei Zellteilungen

ISCN International System for Human Cytogenetic Nomenclature

MTA Medizinisch-technische Assistentin/medizinisch technischer Assistent

MTA-Gesetz Gesetz über technische Assistenten in der Medizin

QM-VA Qualitätsmanagement-System – Verfahrensanweisung

RiLiBÄK Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung

RiLiGEKO Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

SCHKG Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten (Schwangerschaftskonfliktgesetz)

SK Sektorkomitee Medizinische Laboratorien

UPD Uniparentale Disomie

Modul Tumorzytogenetische Labordiagnostik

Autoren dieser Fassung

Modulleitung:

Harald Rieder

Mitglieder:

Gudrun Göhring

Detlef Haase

Claudia Haferlach

Lana Harder

Beteiligung am modulspezifischen Delphiverfahren

- Arbeitsgemeinschaft* Pädiatrische Onkologie (APO) + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) + Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Inhalt

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
 2. Räumliche Voraussetzungen
 3. Apparative Voraussetzungen
 4. Präanalytik
 5. Untersuchungsverfahren
 6. Qualitätssicherung
 7. Postanalytik
 8. Befunde
- Literaturverzeichnis

Einleitung

Im Rahmen der hier formulierten Leitlinie ist tumorzytogenetische Diagnostik die Analyse von Metaphasechromosomen aus Zellen hämatologischer Neoplasien. Dies schließt die Analyse von Zellen aus Knochenmark, Blut, Lymphknoten und anderen Geweben ein. Ziel ist der Nachweis von somatischen Veränderungen

* Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

der Zahl oder Struktur von Chromosomen. Die Chromosomenbefunde sind von entscheidender Bedeutung bei der Diagnose, Klassifikation, Therapie und Prognoseeinschätzung der Erkrankungen.

Diese Leitlinie formuliert grundsätzliche Qualitätsforderungen an die durchführenden Laboratorien. Sie orientiert sich an den bestehenden Leitlinien zur humangenetischen Labordiagnostik in Deutschland, dem europäischen Ausland und den USA sowie den geltenden Weiterbildungsrichtlinien. Ihre Aussagen sind evidenzbasiert, d. h. durch Veröffentlichungen in einschlägigen Fachzeitschriften belegt. Es gelten die gesetzlichen Bestimmungen in aktueller Fassung sowie die aktuellen nachgeordneten Richtlinien [u. a. 4, 5, 16, 27]. Die tumorzytogenetische Diagnostik zielt auf erworbene genetische Veränderungen. Daher trifft das Genodiagnostikgesetz in der Fassung vom 24.04.2009 [17] nicht auf tumorzytogenetische Analysen zu.

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1.

Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter muss dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [1, 3, 9, 13, 27].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung [6, 12, 20].

1.2.

Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [6, 25].

Konsensusstärke: starker Konsens

Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt.

Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Zu den Voraussetzungen für die selbstständige und verantwortliche Erstellung tumorzytogenetischer Befundberichte zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf dem Gebiet der tumorzytogenetischen Diagnostik. Für Ärzte anderer Fachgebiete als Humangenetik und Naturwissenschaftler ohne Qualifikation Fach-

humangenetiker (GfH/GAH) ist eine dreijährige Tätigkeit in der Tumorzytogenetik zu fordern.

1.3.

Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Das Labor soll darüber Aufzeichnungen unterhalten. Bei geringer Berufserfahrung sollte eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Für Tätigkeiten im Laboratorium, insbesondere solche mit einem potenziellen Gesundheitsrisiko, ist eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und deren Ergebnis ebenso wie ggf. erforderliche Maßnahmen des Arbeitsschutzes zu dokumentieren.

Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [6, 9].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes wird hingewiesen [18].

1.4.

Der Laborleiter ist für die kontinuierliche, insbesondere fachspezifische Fortbildung des Personals verantwortlich und soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben. Die Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen ist zu dokumentieren [9].

Konsensusstärke: starker Konsens

2. Räumliche Voraussetzungen

Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten [13].

Kommentar Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [10, 12].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1.

Das Laboratorium muss mit allen für die Durchführung der Diagnostik erforderlichen Ausrüstungsgegenständen ausgestattet sein. Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer ge-

netischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, soll der Einsender darüber informiert werden [9].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (Back-up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [12].

3.2.

Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss – soweit notwendig und sinnvoll – eine verständliche und leicht zugängliche betriebspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen [9, 13, 27].

Konsensusstärke: starker Konsens

Eine regelmäßige Wartung, die mindestens den Anweisungen des Herstellers entspricht, und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [1, 8, 13].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [1]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [6]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3.

Die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung soll mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sichergestellt sein, dass eine Karyotypbewertung auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [13].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Aufdeckung struktureller Chromosomenveränderungen erfordert den Einsatz von Hellfeld-Mikroskopen mit einer mindestens 600-fachen Vergrößerung. Die Bildverarbeitung soll eine Auflösung von mindestens 150 Pixel/cm aufweisen.

3.4.

Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen [12, 27].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Chemikalien und Reagenzien sind in sinnvollem Maße im Labor vorrätig zu halten, um evtl. Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Eine Bestandskontrolle ist durchzuführen. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen

Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar. Beim Umgang mit Gefahrstoffen sind diese entsprechend den aktuellen Vorgaben zu kennzeichnen und das Personal ist zu unterweisen [3].

4. Präanalytik

4.1.

Jede tumorzytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt [16].

– **4.1.1.** Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [27].

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Ist dies nicht der Fall, obliegt es dem Laborleiter, diese Informationen nachträglich einzuholen.

– **4.1.2.** Bei der tumorzytogenetischen Diagnostik sollen die klinische Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose bekannt sein.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Der Nachweis einer klonalen Chromosomenaberration ist davon abhängig, dass sich die Zielzellen in Teilung befinden. Einzelne Arten von hämatologischen Neoplasien zeigen ein typisches Proliferationsverhalten. Die Wahl des Kultivierungsverfahrens hat daher Einfluss auf die Nachweisbarkeit einer Chromosomenanomalie. Mit einem auf die Zielzellen abgestimmten Kultivierungsverfahren kann die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Chromosomenanomalie erhöht werden. Die möglichst exakte klinische Diagnose ist damit Voraussetzung für die Wahl des passenden Kultivierungsverfahrens und sollte daher bei Fehlen in Erfahrung gebracht werden [22, 23, 31, 32].

4.2.

Die tumorzytogenetische 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.

Kommentar Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Aufklärung und Einwilligung vor einer tumorzytogenetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen.

4.3.

Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [12]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [6, 12, 24]. Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Pro-

be anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [24]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Abweichungen sind z. B. falsches Probengefäß, nicht beschriftete Probengefäße, überlange Transportzeit etc. [6, 9, 12].

4.4.

Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

Kommentar Es soll gewährleistet sein, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Tests sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein. In Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild kann der initiale Einsatz von molekularzytogenetischen Verfahren an Interphasezellkernen zusätzlich zur Analyse von Metaphasechromosomen erforderlich sein (z. B. AML, M3 [1,19]).

5. Untersuchungsverfahren

5.1.

Die Gewebeproben sollten in nativem Zustand kultiviert werden.

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Die proliferative Aktivität von neoplastischen Zellen kann von der Mikroumgebung abhängen. Die beste Gewähr für möglichst weitgehenden Erhalt der Mikroumgebung ist durch die Verwendung der Proben in nativem Zustand gegeben [2].

5.2.

In der Regel sollen in Abhängigkeit von der Erkrankung mindestens zwei Kulturen mit Kultivierungszeiten von 24 h und 48 h bzw. 72 h angelegt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Das Proliferationsverhalten von neoplastischen Zellen in vitro lässt sich nur annähernd vorhersagen. Im Einzelfall soll den unterschiedlichen Zellkinetiken durch unterschiedliche Kulturzeiten Rechnung getragen werden [1, 19, 22, 23, 31, 32].

5.3.

Wachstumsfaktoren und/oder andere Stimulanzen der Zellproliferation sollen, wenn möglich und sinnvoll, neben unstimulierten Kulturen zur Verbesserung des Untersuchungsergebnisses eingesetzt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Wachstumsfaktoren und/oder andere Stimulanzen können das Proliferationsverhalten begünstigen. Die Wahl des Agens muss auf den jeweiligen infrage stehenden Zelltyp abgestimmt sein [1, 11, 19].

5.4.

Für die Chromosomenanalyse muss ein geeignetes und anerkanntes Verfahren der Chromosomenbandenfärbung eingesetzt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Der Nachweis von strukturellen Chromosomenveränderungen ist ohne eine Bandenfärbung nicht möglich. Eine rein numerische Analyse ist obsolet. Zur weiteren Abklärung von mittels Chromosomenbandenfärbung nachgewiesenen Chromosomenveränderungen kann der Einsatz von molekularzytogenetischen Verfahren an Metaphasechromosomen erforderlich sein [1, 20].

5.5.

Für die Chromosomenbandenanalyse sollen, wenn möglich, mindestens 20 Metaphasen komplett hinsichtlich numerischer und struktureller Veränderungen der Chromosomen analysiert werden. Bei eindeutigem Nachweis klonaler Anomalien kann auch im Ausnahmefall eine geringere Anzahl analysierter Metaphasen akzeptiert werden.

Konsensusstärke: Konsens

Kommentar Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Chromosomenaberrationen hängt von der Anzahl der untersuchten Metaphasezellen ab. Eine Mindestzahl von 20 Metaphasen ist daher anzustreben [1, 19].

5.6.

Die Analyse soll sowohl Metaphasen von guter als auch von minderer Qualität einbeziehen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Metaphasechromosomen von hämatologischen Neoplasien sind häufig von minderer Qualität, während die Metaphasechromosomen von proliferierenden Zellen der regulären Hämatopoese eher eine gute Morphologie aufweisen. Um Chromosomenveränderungen der Neoplasien aufdecken zu können, sollte die Analyse qualitativ schlechtere Chromosomen einbeziehen [20].

6. Qualitätssicherung

6.1.

Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit und Möglichkeit – geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Labormedizin müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt werden und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet sein. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [6, 7, 12, 20, 28, 30]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden. Das Einbeziehen von Kontrollproben in

den diagnostischen Arbeitsablauf ist unverzichtbar, um eine konstante Qualität der Untersuchung sicherzustellen und zu dokumentieren. Hierbei können Untersuchungen aus Parallelkulturen oder parallel untersuchten Proben als Positivkontrollen herangezogen werden. Zusätzlich können Längsschnittuntersuchungen zu krankheitsspezifischen Aberrationsraten für die Überprüfung der Qualität des Untersuchungsverfahrens verwendet werden.

6.2.

- **6.2.1.** Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [6, 12]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicherzustellen [20].

Konsensusstärke: starker Konsens

- **6.2.2.** Der Anteil der erfolgreich durchgeführten Untersuchungen soll eine allgemein anerkannte Mindestrate nicht unterschreiten.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Eine tumorzytogenetische Untersuchung ist dann erfolgreich, wenn sich Zellen in Teilung befinden und eine ausreichende Anzahl an Metaphasen ausgewertet werden kann (s. o.). Der Anteil an erfolgreichen Untersuchungen wird von vielen Faktoren mitbestimmt. Dazu gehören u. a. die Qualität des gewonnenen Untersuchungsmaterials, die Transportbedingungen oder die Art der Neoplasie [20].

6.3.

Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

Kommentar Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [12, 20]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [6, 12].

7. Postanalytik

7.1.

Bei Chromosomenaberrationen, die nicht die Kriterien einer klonalen Veränderung erfüllen, die aber für die jeweilige infrage stehende Neoplasie typisch sind, sollen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um die Klonalität der Veränderung zu überprüfen.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Nicht klonale Veränderungen können auf spezifische Chromosomenaberrationen hinweisen. Zur Überprüfung, ob es sich um eine spezifische Chromosomenaberration handelt,

kann z. B. die Ergänzung durch molekularzytogenetische Verfahren oder die Hinzuziehung molekulargenetischer Verfahren entweder vorgenommen oder empfohlen werden [14, 15, 26].

7.2.

Können die Kriterien für eine erfolgreiche Untersuchung nicht erreicht werden, so muss im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Der Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft eines Befundes soll dem Einsender ermöglichen, den Befund richtig einzuschätzen und ggf. eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen [12, 20].

7.3.

Die Objektträger und Befundberichte müssen gemäß den gesetzlichen Bestimmungen aufbewahrt werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Die Aufbewahrungspflicht ist in der Berufsordnung der jeweiligen Ärztekammern geregelt und beträgt mindestens zehn Jahre für ärztliche Aufzeichnungen und Untersuchungspräparate. Bei Bilddokumentation aller ausgewerteten Metaphasen stellen die Objektträger selbst keine Dokumente dar und brauchen dann nur für mindestens zwei Jahre aufbewahrt werden.

7.4.

Die für die Befunderhebung relevanten Dokumente sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung des Befundes erfolgen kann.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Mindestens zwei Karyogramme eines Normalbefundes oder einer klonalen Chromosomenaberration müssen archiviert werden. Pro Subklon ist ein Karyogramm zu archivieren. Im Falle digitaler Aufnahmen sollen die elektronischen Rohdaten gespeichert werden, um die Bilddokumente auf elektronische Veränderungen der Originalbilder überprüfen zu können [1].

8. Befunde

8.1.

Der Befund soll das Untersuchungsergebnis, eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes, eine für den anfordernden Arzt verständlich formulierte Beurteilung und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

Konsensusstärke: starker Konsens

8.2.

Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes Folgendes enthalten [12, 13]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. Seite 1 von 2)
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters
- Name und Adresse (Klinik, Institut) der die Untersuchung in Auftrag gebenden Person als Empfänger des Ergebnisses der Analyse

- Befunddatum
- Name, Vorname und Geburtsdatum (auf jeder Seite), Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. Heparin-Blut, Knochenmarkspirat)
- Entnahmedatum
- Eingangsdatum
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- Für die zytogenetische Untersuchung verwendete Zellen
- Angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang
- Anzahl analysierter Metaphasen
- Verwendete Bänderungstechniken
- Angabe zur Bandenauflösung getrennt für normale und aberrante Metaphasen
- Angabe des Untersuchungsergebnisses als Karyotyp in der aktuellen ISCN-Nomenklatur in der Regel ohne Angabe von Polymorphismen (21)
- 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
- Identifizierung aller Untersuchungen, die durch ein Auftragslaboratorium erstellt wurden
- An der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes
- Gegebenenfalls Empfehlung zu weiteren Untersuchungen
- Gegebenenfalls Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen
- Im Befund soll ein Hinweis auf evtl. telefonisch bereits durchgegebene Befunde (Erstergebnisse) und eine evtl. Korrektur dieses Befundes enthalten sein
- Hinweis darauf, dass – wegen der Möglichkeit der unterschiedlichen Ausprägung eines chromosomalen Mosaiks in unterschiedlichen Geweben sowie der Möglichkeit der Selektion bestimmter Zelllinien in der Zellkultur – der Ausschluss eines chromosomalen Mosaiks grundsätzlich nicht möglich ist
- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. entsprechende rechts-sichere digitale Signaturen mit personenbezogenem System-schlüssel, die den Datenschutzanforderungen gerecht werden.

Konsensusstärke: starker Konsens

8.3.

Die Untersuchung soll innerhalb eines angemessenen Zeitraumes erfolgen.

Kommentar Tumorzytogenetische Analysen können bei schnellen und gezielten Therapieentscheidungen eine wesentliche Rolle spielen. Daher können in Abhängigkeit von der infrage stehenden Erkrankung eine beschleunigte Bearbeitung und/oder der Ein-

satz alternativer Methoden wie molekularzytogenetische Verfahren erforderlich sein [12, 20].

8.4.

Wird im Rahmen der Untersuchung eine konstitutionelle Chromosomenaberration aufgedeckt, so soll der Befund einen angemessenen Hinweis für den anfordernden Arzt enthalten, welche Konsequenzen sich daraus nach dem Gendiagnostikgesetz für die Betreuung des Patienten ergeben.

Konsensusstärke: starker Konsens

Kommentar Wenn eine konstitutionelle Aberration aufgedeckt wird, so soll der anfordernde Arzt dem Patienten eine humangenetische Beratung anbieten. Handelt es sich dabei um eine Chromosomenanomalie, die eine Bedeutung für eine Krankheit oder gesundheitliche Störung hat, die nach dem allgemeinen Stand der Wissenschaft und Technik nicht behandelbar ist, so muss der anfordernde Arzt eine Genetische Beratung anbieten.

Literaturverzeichnis

zum Modul Tumorzytogenetische Labordiagnostik

1. American Society of Human Genetics (1998) Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure, ASHG statement: Professional disclosure of familial genetic information. *Am J Hum Genet* 62:474–483
2. American College of Medical Genetics (2016) Section E6.1–6.4 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med* 18:635–642
3. Ayala F, Dewar R, Kieran M, Kalluri R (2009) Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. *Leukemia* 23:2233–2241
4. Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien. <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
5. Berufsordnungen der Landesärztekammern (unterschiedliche Ausgaben).
6. Bundesärzterordnung, letzte Änderung vom 30. Juli 2009.
7. CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions, *MMWR*, 58, RR-6: 14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
8. Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
9. Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory, *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
10. Deutsche Akkreditierungsstelle DAKkS (2014f) Checkliste zur DIN EN ISO 15189:2014 für medizinische Laboratorien. <http://www.dakks.de/content/checkliste-zur-din-en-iso-151892014-f%C3%BCr-medizinische-laboratorien>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
11. Deutsche Akkreditierungsstelle DAKkS (2015) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. http://www.dakks.de/sites/default/files/dokumente/71_sd_3_002_gremienbeschluesse_medizin_20150828_v1.4.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
12. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, Kern W, Schoch C (2006) Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: a study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. *Blood* 108:3152–3160
13. DIN EN ISO 15189 (2014) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz, Deutsche Fassung 12.
14. E C A Permanent Working Group for Cytogenetics and Society (2012) General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics, *E.C.A. Newsletter*, Bd. 29, S 8–25
15. Gebhart E, Liehr T (1999) Clonality determined by fluorescence in situ hybridization of single-cell aberrations in hematopoietic neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 113:193–194
16. Gebhart E, Liehr T, Harrer P et al (1995) Determination by interphase-FISH of the clonality of aberrant karyotypes in human hematopoietic neoplasias. *Leuk Lymphoma* 17:295–302

17. Gesetz über die berufsmäßige Ausübung der Heilkunde ohne Bestallung, letzte Änderung vom 23. Okt. 2001.
18. Gendiagnostikgesetz – Gen D (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen, Fassung vom 31.07.2009. Bundesgesetzblatt 50:2529–2538
19. Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz - MTA-G) vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist.
20. Haferlach C, Rieder H, Lillington DM et al (2007) Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 46:494–499
21. Hastings R, Howell R, Betts D, Porter S, Haferlach C, Dastugue N, Radford-Weiss I, Beverloo B, Simons A, Mellink C, Snijder S, van den Berg-de Ruiter E, Schoumans J, Espinet B, Siebert R, Couturier J, Bernheim A, Solé F, Luquet I, Stioui S, Cavani S (2013) Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics. http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/NL31_Acquired_Guidelines.pdf
22. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M (2016) ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Bd. 149. S. Karger, Basel, S 1–2
23. Knuutila S, Vuopio P, Elonen E et al (1981) Culture of bone marrow reveals more cells with chromosomal abnormalities than the direct method in patients with hematologic disorders. *Blood* 58:369–375
24. Li Y-S, Le Beau MM, Mick R, Rowley JD (1991) The proportion of abnormal karyotypes in acute leukemia samples related to method of preparation. *Cancer Genet Cytogenet* 52:93–100
25. Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
26. Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
27. Mark HF, Rehan J, Mark S, Santoro K, Zolnierz K (1998) Fluorescence in situ hybridization analysis of single-cell trisomies for determination of clonality. *Cancer Genet Cytogenet* 102:1–5
28. Miller K, Rieder H (2012) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. <http://www.dakks.de/content/checkliste-humangenetik-%E2%80%93-zytogenetische-untersuchungen-0>. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
29. Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
30. - (2011) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dt Ärztebl* 108:A2298–A2304
31. Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://www.smgm.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf. Zugegriffen: 01. Sept. 2018
32. Stewart EL, Secker-Walker LM (1986) Detection of the chromosomally abnormal clone in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 23:25–35
33. Swansbury GJ (1998) The proportion of clonal divisions varies in different hematologic malignancies. *Cancer Genet Cytogenet* 104:139–145

Korrespondenzadresse

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)
Inselkammerstr. 5, 82008 München-Unterhaching, Deutschland
www.gfhev.de

Appendix 1

Tab. 1 Liste der von den Fachgesellschaften/Verbänden benannten Mandatsträger
10 Delegierte der GfH und des BVDH, 30 Mandatsträger aus 28 Fachgesellschaften/Verbänden

Akronym	Fachgesellschaft	Mandatsträger*	Titel	Vorname	Name
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	1	Dr. rer. nat.	Wolfram	Kress
		1	Prof. Dr. Dr. med. Dr. med.	Ute Sabine	Moog Hentze
		1	Dr. rer. nat. PD Dr. rer. nat.	Anja Thomas	Weise Liehr
		1	Prof. Dr. rer. nat.	Konstantin	Miller
		1	Prof. Dr. med.	Harald	Rieder
		1	PD Dr. med.	Andreas	Dufke
		1	Dr. med.	Heinz-Dieter	Gabriel
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker	1	Prof. Dr. rer. nat.	Jürgen	Kunz
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik	1	Dr.	Gerald	Webersinke
AIO + DGHO	Arbeitsgemeinschaft** Internistische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	1	Prof. Dr. med.	Detlef	Haase
		2	Prof. Dr. med.	Karl-Anton	Kreuzer
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie	1	Prof. Dr. med.	Reinhard	Büttner
BVP	Bundesverband Deutscher Pathologen	1	Prof. Dr. med.	Thomas	Kirchner
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie	1	Prof. Dr. med.	Ruth	Knüchel-Clarke
APO + GPOH	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie + Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	1	Prof. Dr. med.	Christian	Kratz
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie	1	Prof. Dr. med.	Peter	Hammerer
BDT	Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner	1	Dr. rer. nat.	Eduard K.	Petershofen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft	1	Prof. Dr. med.	Leena	Bruckner-Tudermann
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	1	Prof. Dr. med.	Karl Oliver	Kagan
		2	Prof. Dr. med.	Michael P.	Lux
DGI	Deutsche Gesellschaft für Immungenetik	1	Prof. Dr. med.	Christian	Seidl
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	1	Prof. Dr. med.	Julia	Mayerle
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	1	Univ.-Prof. Dr. med.	Heymut	Omran
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	1	Univ.-Prof. Dr. med.	Michael	Neumaier
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	1	Prof. Dr. med.	Matthias	Vorgerd
DGNN	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie	1	Prof. Dr. med.	Til	Acker
		2	Prof. Dr. med.	Joachim	Weis
DGPGM	Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin	1	Prof. Dr. med.	Peter	Kozłowski
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	1	Prof. Dr. med.	Ulrich	Gembruch
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	1	PD Dr. med.	Tina	Buchholz
DGSPJ	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin	1	Dr. med.	Jutta	Köhler
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	1	Prof. Dr. med.	Rainer	Blaszczyk
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten	1	Prof. Dr. med.	Julia	Mayerle
DNPI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin	1	Prof. Dr. med.	Thorsten	Orlikowsky

Tab. 1 Liste der von den Fachgesellschaften/Verbänden benannten Mandatsträger
10 Delegierte der GfH und des BVDH, 30 Mandatsträger aus 28 Fachgesellschaften/Verbänden

Akronym	Fachgesellschaft	Mandatsträger*	Titel	Vorname	Name
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	1	PD Dr. med. habil. Dr. rer. medic.	Markus	Preisung
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie	1	Prof. Dr. med.	Regina	Trollmann
ÖGLMKC	Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie	1	Prof. Dr. med.	Gregor	Hörmann
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie	1	Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych.	Corinna	Bergelt
		2	Dr. phil. Dipl. Psych.	Frank	Schulz-Kindermann

* Bei den Mandatsträgern wird unterschieden zwischen 1 = Träger und 2 = Stellvertreter

** Mit dem Begriff „Arbeitsgemeinschaft“ ist immer die Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeint.

Appendix 2

Tab. 2 Grundlagen der Graduierung von Empfehlungen

Evidenzstärke	Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung
Hoch	Soll	Soll nicht/ ist nicht indiziert	Starke Empfehlung
Mäßig	Sollte	Sollte nicht	Empfehlung
Schwach	Kann/ist unklar	Kann verzichtet werden/ ist unklar	Empfehlung offen

Tab. 3 Klassifikation der Konsensusstärke

Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75–95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75 % der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Kategorie: S2k-Leitlinie

AWMF-Reg. Nr.: 078-015

Interessenkonflikte Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenskonflikt, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von PD Dr. med. Andreas Dufke geprüft und freigegeben.

Verabschiedung der S2-Leitlinie durch:

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH)

Leitlinien-Kommission

der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

PD Dr. med. Andreas Dufke, Tübingen (Sprecher)

Prof. Dr. med. Katrin Hoffmann, Halle

Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt, Frankfurt/M.

(BVDH-Delegierte)

Dr. rer. nat. Frank Oeffner, Neu-Ulm (BVDH-Delegierter)

Erstellungsdatum:

12/2018

Nächste Überprüfung geplant:

12/2023

Ansprechpartner

PD Dr. med. Andreas Dufke

Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik

Calwerstrasse 7

72076 Tübingen

Tel.: +49 7071 297 2190

Fax: +49 7071 29 5171

E-Mail: andreas.dufke@med.uni-tuebingen.de

Leitlinienkoordination:

PD Dr. med. Andreas Dufke, Tübingen