

Jahresbericht 2001/2002 zur Qualitätssicherung in der molekulargenetischen Diagnostik

Clemens Müller-Reible, Würzburg

Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS) der molekularen Diagnostik, die der Berufsverband Medizinische Genetik e.V. (BVmedgen) im Verein mit der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik vor nunmehr fast 10 Jahren ins Leben gerufen hat, sind zu einem festen Bestandteil der externen Qualitätskontrolle in genetischen Laboren geworden. Seit dem letzten Bericht in Heft 1/2001 wurden die Ringversuche (RV) fortgeführt, weitere Leitlinien veröffentlicht und 2 Workshops veranstaltet.

Ringversuche

Mit Beginn des Jahres 2002 wurde die Organisation der RVs teilweise geändert. Die Anmeldung erfolgt nunmehr ausschließlich über die Website des BVmedgen (www.bvmedgen.de), auf der auch der Jahresplan für die RVs eingesehen werden kann. Ferner hat der BVmedgen beschlossen, zur Deckung der Unkosten, die durch die Vorbereitung und Auswertung der RVs entstehen, einen Beitrag von den Teilnehmern zu erheben, der sich derzeit auf 40 Euro für Mitglieder des BVmedgen und 60 Euro für Nichtmitglieder beläuft.

Derzeit bietet der BVmedgen Ringversuche zu 11 verschiedenen Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen an (Tabelle 1). Der RV zur Zystischen Fibrose wird weiterhin in enger Zusammenarbeit mit dem European Network on Cystic Fibrosis unter der Leitung von Els Dequeker, Leuven, durchgeführt. Für den RV zur Diagnostik von Mikrodeletionen des Y-Chromosoms besteht eine Zusammenarbeit mit der European Academy of Andrology (Manuela Simoni, Münster/W). Ein RV zur Friedreich-Ataxie befindet sich in Vorbereitung (Christine Zühlke, Lübeck).

Die Tabelle 2 faßt die Ergebnisse der RVs der Jahre 2001 bzw. 2002 zusammen. Insgesamt haben 237 Labore teilgenommen - viele davon natürlich am mehreren RVs - und zusammen fast 1000 Fälle nur für Zwecke der QS analysiert. Wie auch in den vergangenen Jahren ging es dabei nicht ohne Fehler ab. In Tabelle 2 sind nur diejenigen Fehler berücksichtigt, die zu einer Fehldiagnose geführt ha-

ben, d.h. bei denen in einem schriftlichen Befund ein falsch-positives bzw. falsch-negatives Ergebnis mitgeteilt worden ist. Neben technisch-analytischen Fehlern gab es auch Probleme bei der Interpretation an sich richtiger Rohdaten (Interpretationsfehler).

Ein Vergleich zwischen den RVs ist nicht nur wegen der unterschiedlichen analytischen Methoden und der Verschiedenartigkeit der kausalen Mutationen schwierig, sondern auch, weil es bisher an einheitlichen Bewertungskriterien fehlte. Derzeit wird ein Bewertungssystem erarbeitet, das dem analytischen und dem interpretatorischen Teil gleiche Gewichtung beimißt und in Zukunft auf alle RVs angewendet werden soll. Das wird eine bessere horizontale und longitudinale Vergleichbarkeit ermöglichen. Die Fehlerraten schwanken auch innerhalb eines RVs von Jahr zu Jahr. So war z.B. der RV zu DM1 im Jahr 2000 fehlerfrei, im Jahr 2001 kam es zu je ca. 4 % Fehlern in Analytik und Interpretation bei einem hohen Anteil nicht auswertbarer Ergebnisse. Das letzte Problem betraf auch den FRA-XA-RV, in dem ebenfalls ein Southern-Blot erforderlich ist (siehe hierzu den nachfolgenden Bericht). Diese diagnostischen Ausfälle können i.S. der obigen Definition nicht als Fehler gewertet werden, weil es ja gar nicht zu einer diagnostischen Aussage gekommen ist. Dennoch sind sie im Hinblick auf eine zügige und zuverlässige Diagnostik sehr bedauerlich. Diese Ausfälle können als Hinweis darauf gewertet werden, dass es weiterhin Probleme gibt, die Qualität der Diagnostik dauerhaft auf einem hohen Standard zu halten (interne QS). Im Jahre 2003 wird der BVmedgen daher einen Workshop zu technischen Fragen der Southern-Blot-Analytik durchführen. Einzelheiten werden rechtzeitig angekündigt, Interessenten können sich schon jetzt bei mir vormerken lassen.

Leitlinien

Die Publikation von Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik spezieller Krankheiten, die einen Mindeststandard der Diagnostik definieren sollen, wurde fortgesetzt mit der

deutschsprachigen Version der „Europäischen Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik der Charcot-Marie-Tooth'schen Erkrankung des Typs 1A und der tomakulösen Neuropathie (Rautenstrauss et al. 2001 Med. Genetik 13: 309-314). Damit sind auf dem genetisch und analytisch hoch komplexen Gebiet der erblichen Neuropathien wenigstens für die häufigsten Formen diagnostische Leitlinien verfügbar. Die Reihe wird in loser Folge fortgesetzt.

Workshops

Ein wesentliches Element der RVs ist der horizontale Vergleich zwischen den Laboren, der dazu dienen soll, Defizite im eigenen diagnostischen Ablauf erkennbar zu machen. Dabei werden auch übergeordnete Probleme deutlich, die mehrere Labore betreffen, z.B. bei der Einführung neuer Methoden. Der BVmedgen regt daher die Durchführung von Workshops an, auf denen sich die Teilnehmer eines RV (sowie Gäste) über neue Entwicklungen informieren und ihre Erfahrungen austauschen können. Im Jahre 2002 haben zwei Workshops stattgefunden. Am 14./15. Juni hatten Bernhard Horsthemke und Karin Buiting nach Essen zu einem Workshop über die Diagnostik des Prader-Willi-/Angelman-Syndroms eingeladen. Vertreter von 13 Laboren haben an diesem Workshop teilgenommen. Am 28. und 29. September fand in Leipzig der zweite Workshop zur Diagnostik der Zystischen Fibrose statt, organisiert von Manfred Stuhmann-Spangenberg und Els Dequeker, der von 40 Kolleginnen und Kollegen besucht war. Zu beiden Workshops gibt es eine schriftliche Dokumentation, die bei den jeweiligen Veranstaltern angefordert werden kann.

Liste der molekulargenetisch-diagnostischen Labore

Die Adressenliste der molekulargenetisch-diagnostischen Labore und ihr jeweiliges Leistungsspektrum sind seit dem Jahre 2001 auch auf der Website des BVmedgen verfügbar (www.bvmedgen.de) und umfaßt derzeit 114 Labore. Von den Leitern dieser Labore sind 79 Mitglieder des BVmedgen. Die 35 Nichtmitglieder belegen die erfreuliche Akzeptanz der

Tab 1 Ringversuche des BVmedgen

β-Thalassämien	HBB	Bernd Dworniczak, Münster
Charcot-Marie-Tooth	CMT / HMSN	Bernd Rautenstrauß, Erlangen
Duchenne-/Becker Muskeldystrophie	DMD / BMD	C.R. Müller-Reible, Gerhard Meng, Würzburg
Fragiles X-Syndrom	FRAXA	Peter Steinbach, Ulm
Friedreich-Ataxie	FRDA	Christine Zühlke, Lübeck
Hämochromatose	HFE	H.D. Gabriel, Osnabrück
Hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinome	HNPCC	Waltraut Friedl, Bonn
Huntington-Krankheit	HD	Franco A. Laccone, Göttingen
Myotone Dystrophie 1	DM1	Manuela C. Koch, Marburg
Prader-Willi / Angelman Syndrom	PWS / AS	Bernhard Horsthemke, Essen
Spinocerebelläre Ataxien	SCA 1,2,3,6	Jörg T. Epplen, Martin Gencik, Bochum
Y-chromosomale Mikrodeletionen	AZF/DAZ	Manuela Simoni, Münster
Zystische Fibrose	CF	Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover

Tab 2 Ergebnisse der RV der Jahre 2001 / 2002

RV	Anzahl Teilnehmer	Anzahl RV-Proben	Gesamtzahl der „Fälle“	Anzahl der untersuchten Allele	Fehldiagnosen [#]	Fehlerrate (%)	Interpretationsfehler	Fehlerrate (%)
CF	49	6	294	588	9/294	3,03	6/294	2,04
CMT/HMSN	31	3	93	186	0/93	0,00	0/93	0,00
DM1	12	4	48	96	2/48	4,17	2/48	4,17
DMD/BMD	20	5	100	100	2/100	2,00	0/100	0,00
FRAXA	30	3	90	120 [§]	1/90	1,11	siehe Bericht	siehe Bericht
HFE	29	3	87	174	1/87	1,15	2/87	2,30
HD	24	5	120	240	1/120	0,83	0/120	0,00
HNPCC	14	3	42	126	1/42	2,38	7/42	16,67
PWS / AS	17	3	51	102	6/51	11,76	1/51	1,96
SCA	11	4	44	352	0/44	0,00	0/44	0,00
Gesamt	237		969					

§ = Es waren 2 männliche und 1 weibliche Probe zu untersuchen.

= Fehldiagnosen sind fehlerhafte Ergebnisse, die zu einem falschen Endbefund führen.

Liste auch in den angrenzenden Fachgebieten, die sich mit genetischer Diagnostik befassen. Die 114 Labore bieten zusammen molekulargenetische Diagnostik für 433 verschiedene Erkrankungen mit 785 verschiedenen Genloci an. Die Liste wird fortlaufend aktualisiert. Auf vielfachen Wunsch erscheint in dieser Ausgabe der Zeitschrift *medizinischengenetik* auch wieder eine Druckversion.

Korrespondenzadresse
 Prof. Dr. Clemens Müller-Reible
 Institut für Humangenetik
 Am Hubland, Biozentrum
 97074 Würzburg
 crm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Bedauerlicherweise nehmen nicht alle Labore, die in der Liste erfaßt sind, auch an den angebotenen Ringversuchen teil. Auch wenn die Teilnahme an RVs in der molekulargenetischen Diagnostik nicht zwingend vorgeschrieben ist, so ergibt sich doch aus den allgemeinen Regelungen des Sozialgesetzbuches zur Qualitätssicherung in der Medizin eine Verpflichtung zur Teilnahme an qualitätssichernden Massnahmen.

Anschließend an diesen Überblick finden Sie einen Bericht zum RV 2002 für die Diagnostik der fragilen X-Syndroms. Die darin aufgezeigten Probleme sind in vieler Hinsicht stellvertretend für alle RVs und illustrieren die typischen Probleme.