

Zur Qualität der bakteriologischen Infektionsserologie in Deutschland: eine Metaanalyse der infektiologischen Ringversuche des Jahres 2006 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM

Quality of bacteriologic infection serology in Germany: a meta-analysis of the 2006 proficiency testing trials

Abstract

The present investigation analyzes and describes the results of the German proficiency testing trials in bacteriologic infection serology in 2006. Target values and important findings of external quality control are summarized and commented. Syphilis- and borrelia-serology as well as *C. trachomatis*-antigen detection methods and molecular diagnostic tests showed good to excellent performance. Determination of protective immunity for tetanus and diphtheria and quantitative determination of ASL, ADNase, and rheumatoid factor turned out more reliable as many other quantitative ELISAs and conventional titer tests for the detection of specific antibodies. Nevertheless, problems in the quantification and standardization of such tests became obvious despite the availability of international standard preparations. Our study indicates that major difficulties persevere in the quality and performance of helicobacter-, pertussis- and chlamydia-serology clearly impairing the diagnostic reliability of such tests in the routine diagnostic laboratories.

Keywords: testing, external quality control, bacteriologic infection serology, microbiology

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt und bewertet in standardisierter Form die Ergebnisse der Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie aus dem Jahr 2006. Die Zielwerte und Ergebnisse sowie spezielle, für die Qualitätssicherung besonders bedeutsame Befunde werden zusammenfassend dargestellt und kommentiert. Für infektiologische Klassiker wie die Lues- und Borrelien-Diagnostik zeigte sich ebenso wie für die geprüften Direktnachweisverfahren (*C. trachomatis*-Antigennachweise und PCR-Verfahren) eine zufriedenstellende bis gute Ergebnisqualität. Für die Impftiterbestimmung im Rahmen der Tetanus- und Diphtherietoxoid-Antikörperdiagnostik oder für die ASL-, ADNase- und Rheumafaktorbestimmung fand sich eine bessere Vergleichbarkeit quantitativer Ergebnisse als für klassische Titertests und quantitative ELISA-Verfahren. Diese Verfahren unterliegen jedoch trotz der Verfügbarkeit von internationalen Referenzpräparationen weiterhin erheblichen methoden- und herstellerabhängigen Schwankungen. Offensichtlich problematisch bleiben die Helicobacter-, Pertussis- und Chlamydien-Serologie mit bislang relativ niedrigem Standardisierungsgrad und entsprechend eingeschränkter diagnostischer Aussagekraft unter Routinebedingungen.

Schlüsselwörter: Ringversuche, externe Qualitätskontrolle, bakteriologische Infektionsserologie, Mikrobiologie

I. Müller^{1,2}
S. Besier³
G. Hintereder⁴
V. Brade^{1,5,6}
K.-P. Hunfeld^{1,5,6}

1 INSTAND e.V., Düsseldorf, Deutschland

2 Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Nordwest Frankfurt am Main, Deutschland

3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinik, Frankfurt am Main, Deutschland

4 Zentrallabor, Universitätsklinik, Frankfurt am Main, Deutschland

5 Qualitätssicherungskommission der DGHM, Hannover, Deutschland

6 Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Nordwest Frankfurt am Main, Deutschland

Einleitung

Angesichts knapper Budgets und steigendem diagnostischen Durchsatz stehen medizinische Laboratorien in Deutschland in den nächsten Jahren weiterhin vor erheblichen Herausforderungen [1], [2]. Von den Anbietern wird dabei stets erwartet, qualifiziert befundete Laborergebnisse so zeitnah und preisgünstig wie möglich zu erbringen. Zugleich muss vor allem in der modernen Infektionsdiagnostik eine umfassende konsiliarische Beratung der klinisch tätigen Kollegen in Fragen der differenzierten Diagnostik, der Befundinterpretation und den sich daraus ableitenden Konsequenzen für die Patientenversorgung und die Therapie als wichtige ärztliche Leistung erfolgen. Die Begrenztheit der finanziellen Ressourcen bei gleichzeitig steigender Nachfrage nach qualitativ hochwertigen medizinisch-diagnostischen Laborleistungen wird Entwicklungen begünstigen, die dem Qualitätsaspekt als Kriterium bei der Verteilung knapper Mittel und als wichtigem Lenkungsinstrument immer stärkeres Gewicht verleihen [2]. Hier liegt der Rückschluss nahe, dass sich am so genannten Markt vor allem solche Anbieter von diagnostischen Tests und labormedizinischen Leistungen werden durchsetzen können, die zu niedrigen Preisen ein Optimum an Qualität anbieten [1]. In Kenntnis dieses Szenarios kommt vor allem den Ergebnissen der unabhängig von Herstellereinflüssen organisierten und wissenschaftlich orientierten externen Qualitätskontrolle in der Laboratoriumsmedizin steigende Bedeutung zu, da nur durch die Überprüfung medizinischer Leistungen über das einzelne Labor bzw. den jeweiligen Testhersteller hinaus Qualität transparent begutachtet und für die interessierte medizinische Öffentlichkeit nachvollziehbar dargestellt werden kann [3], [4]. Ringversuche sind daher nicht nur wichtiges Ergebnis der Qualitäts- und Marktüberwachung (Vigilance), wie in der einschlägigen europäischen Norm (DIN EN 14136) [5] gefordert, sondern dienen zugleich der ständigen Verbesserung der Behandlungsqualität. Die von den Laboratorien häufig werbewirksam dargestellte hohe analytische Qualität der durchgeführten Untersuchung muss dementsprechend auch durch Zertifikate belegbar sein.

Ringversuche bieten dem einzelnen teilnehmenden Labor, wie auch dem medizinischen Endverbraucher eine Möglichkeit der belegbaren Qualitätsüberprüfung der entsprechenden Leistungen und sie sind ferner ein wichtiges Instrument in wenig standardisierten Bereichen der Labormedizin, wie z.B. der infektionsserologischen Diagnostik bakterieller Krankheitserreger, um die derzeit angewandten diagnostischen Methoden herstellerunabhängig zu evaluieren und die Beurteilbarkeit ihrer diagnostischen Wertigkeit zu verbessern [3], [4]. Die vorliegende Auswertung beschreibt und bewertet in standardisierter Form die Ergebnisse der Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie aus dem Jahr 2006. Die Zielwerte und Ergebnisse sowie spezielle, für die Qualitätssicherung besonders bedeutsame Befunde werden zusammenfassend dargestellt und kommentiert. Weitergehende statistische Detailinformationen sind jedem Versuchsteilneh-

mer bereits zugegangen und spezielle herstellereinspezifische Analysen sind zudem für alle Versuche unter <http://www.instandev.de/> verfügbar. Die Auswertung ermöglicht damit wiederum eine Standortbestimmung im Hinblick auf die aktuelle Situation der infektionsserologischen Diagnostik in Deutschland. Die Ergebnisse sind natürlich mit einer gewissen Zurückhaltung zu interpretieren, da Ringversuche die Laborrealität nur mit bestimmten Einschränkungen abbilden können und gesicherte Daten über die Gesamtzahl der bakteriologisch-infektionsserologisch tätigen Laboratorien für den deutschen und europäischen Raum nicht flächendeckend vorliegen [2].

Methoden

Proben

Die verwendeten serologischen Ringversuchsproben wurden nach Einverständnis von gesunden Probanden bzw. von Patienten nach durchgemachter Infektion aus Vollblutspenden gewonnen. Zur vollständigen Koagulation wurde das Vollblut über Nacht bei 4° C gelagert. Am nächsten Tag wurde das Serum abzentrifugiert, zu 0,4 bzw. 0,5 ml aliquotiert und etikettiert. Nach Sicherstellung der mikrobiologischen Sterilität sowie negativer Testung für HIV, HBV und HCV wurden die Proben ohne stabilisierende Zusätze im Ringversuch eingesetzt [2], [3], [4]. Speziell für den *Chlamydia trachomatis*-Antigen-Nachweis aus Urin sowie den *Chlamydia trachomatis*-IFT-Direktnachweis mittels präparierter Objektträger wurden inaktivierte Zellkultur-Überstände einer *Chlamydia trachomatis*-Kultur (Stamm B, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena, Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Straube) verwendet [2].

Aufgabenstellung und Durchführung

Für jeden Parameter wurden zwei Proben an die teilnehmenden Laboratorien verschickt. Innerhalb einer Bearbeitungszeit von zehn Werktagen mussten die Proben mit kommerziellen oder „in house“-Testsystemen zum Nachweis von spezifischen Antikörpern/Antigenen analysiert und diagnostisch bewertet werden. Der Umfang der dabei geforderten Angaben (Tabelle 1) ergibt sich aus dem Richtlinienentwurf für infektionsserologische Ringversuche in der Mikrobiologie [6]. Für jeden Parameter stand den Teilnehmern ein eigener Protokollbogen zur Verfügung, auf dem die Ergebnisse dokumentiert und Angaben zu Hersteller, Reagenz, Charge, Methode und Gerät in kodierter Form vermerkt werden konnten. Fachlaboratorien waren aufgefordert, zusätzlich zu den qualitativen auch quantitative Ergebnisse als Titer oder Einheiten zu dokumentieren [2]. Die Angaben der Teilnehmer wurden anschließend EDV-technisch erfasst und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (INSTAND e.V.), Düsseldorf, statistisch betrachtet, bewertet und gegebenenfalls zertifiziert (Abbildung 1) [2], [7].

Tabelle 1: Aufgabenstellung in infektionsserologischen Ringversuchen (mod. nach INSTAND e.V., 2004)

1. Qualitativer und/oder quantitativer Nachweis von Antikörpern gegen Antigene von Mikroorganismen mit verschiedenen Testmethoden.
2. Zuordnung der spezifischen Antikörper zur IgG-, IgM-, IgA- oder IgE-Fraktion, falls im betreffenden Test möglich.
3. Qualitativer und/oder quantitativer Nachweis von Antigenen von Mikroorganismen mit verschiedenen Testmethoden.
4. Nachweis von Infektionsmarkern wie CRP, RF, Leukozyten, Neopterin u.a., soweit aussagefähig und indiziert.
5. Zusammenfassende Bewertung der Einzelergebnisse verschiedener Teste aus einer Probe nach ihrer infektiologischen, mikrobiologischen und epidemiologischen Bedeutung, soweit möglich.

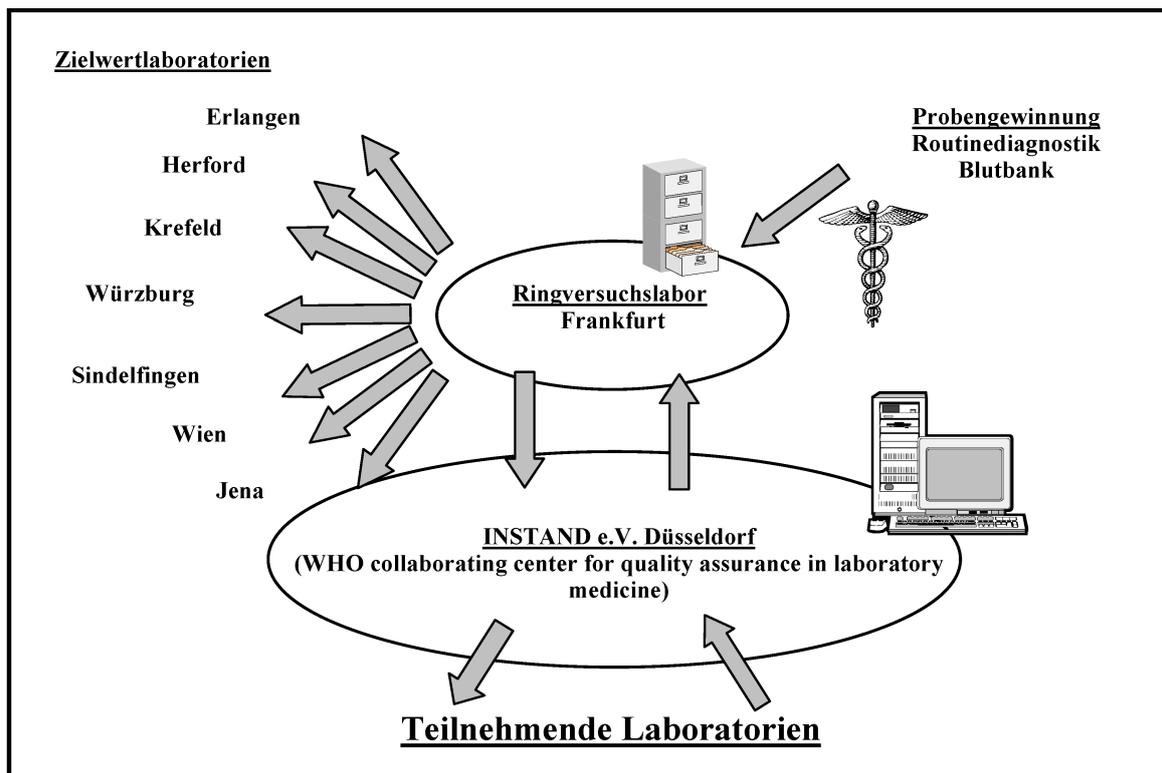


Abbildung 1: Organigramm des Infektionsserologischen Ringversuchs (mod. nach Hunfeld, et al. 2000 [2])

Zielwertfindung und Bewertungsrichtlinien

Die für die Bewertung zugrunde gelegten Zielwerte für die qualitativen (Tabelle 2) und, wenn sinnvoll, für die quantitativen Testergebnisse wurden nach den Vorgaben des Richtlinienentwurfes [6] ermittelt. Zur Ermittlung der Zielwerte wurden drei bis sieben Ergebnisse der Zielwertlaboratorien eingesetzt. Eine aktualisierte Zusammenstellung der Zielwertlaboratorien der *Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany (BISSGG)* findet sich im Anhang 1 dieser Publikation. Als qualitativer Zielwert diente der Modal der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien. Als quantitativer Zielwert wurde der Median der quantitativen Ergebnisse der Zielwertlaboratorien festgesetzt. Falls für eine Analysenmethode weder Referenzmethodenwerte noch methodenabhängige Sollwerte ermittelt werden konnten, wurde im Regelfall der Median aller für

die Ringversuchsprobe bestimmten methodenabhängigen Ergebnisse als Zielwert verwendet. Testmethoden wurden aus statistischen Gründen erst ab einer Kollektivgröße von mindestens 10 Teilnehmern zertifiziert [2]. Angaben zu den unter Ringversuchsbedingungen geltenden Grenzwerten waren im Begleitheft zum Ringversuch sowie zusätzlich direkt auf den Protokollbögen vermerkt und wurden vorab bereits als Übersicht publiziert [2], [7]. Eine aktualisierte Zusammenstellung der derzeit gültigen Grenzwerte für den infektionsserologischen Ringversuch findet sich im Anhang 2 dieser Publikation. Existierten keine speziellen Vorgaben, so kamen die Grenzwerte des jeweiligen Reagenzienherstellers zur Anwendung. In Ausnahmefällen wurde für eine Probe ggf. auch „positiv“ und „grenzwertig“ oder „negativ“ und „grenzwertig“ zugelassen. Bei voller Übereinstimmung zwischen dem Teilnehmerergebnis und dem Zielwert galt der Versuch als bestanden.

Tabelle 2: Qualitative Ergebniskategorien (nach INSTAND e.V., 2004)

Positiv:	P = größer als der jeweilige Grenzwert
Negativ:	N = kleiner als der jeweilige Grenzwert
Grenzwertig:	G = in einem definierten Bereich oberhalb oder unterhalb des „cut-off“

Quantitative Ergebnisse

Bei klassischen Titer-tests (IFT, IHAT, KBR etc.) galt der Versuch als bestanden, wenn das Teilnehmerergebnis im Bereich von ± 2 Titerstufen um den Zielwert zu liegen kam. Quantitative ELISA-Ergebnisse in internationalen Einheiten (I.E.) wurden regulär bei der Impftiterbestimmung für Antikörper gegen Tetanus- und Diphtherie-Toxoid bewertet und zertifiziert. Alle anderen quantitativen ELISA-Ergebnisse wurden zwar erfasst, eine Zertifizierung der quantitativen Ergebnisse erfolgt in den meisten Fällen wegen der unzureichenden Vergleichbarkeit verschiedener Hersteller untereinander jedoch nicht. Für die quantitative Bestimmung von CRP, Procalcitonin, Rheumafaktor, Streptokokken-O-Lysin und der Streptodornase wurde der methodenabhängige Median der Teilnehmerergebnisse als Zielwert festgelegt. Der Bewertungsbereich lag für positive Proben bei $\pm 27\%$ um den so ermittelten Zielwert. Für negative Proben wurden feste Bewertungsbereiche von 0 bis zum methodenabhängigen cut-off zugelassen [2], [6].

Ergebnisse

Teilnehmerkollektiv

Insgesamt wurden Ergebnisse von 760 verschiedenen Laboratorien bewertet, davon 662 aus Deutschland und 98 aus dem europäischen Ausland (Tabelle 3). Die Auswertung des Versuchs erfolgt wie gewohnt in Zusammenarbeit mit INSTAND e.V. Düsseldorf.

1 Antikörper gegen Tetanus-Toxoid (310)

1.1 Klinische Information

Alle Proben stammen von klinisch gesunden Blutspendern.

1.2 Ermittlung der Zielwerte

Als Zielwert galt der Modal bzw. der Median der qualitativen und quantitativen Ergebnisse aller Teilnehmer. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 4 dargestellt. Als Bewertungsbereich wurde für die **Proben 31, 32 und 61** großzügig ein Bereich von $\pm 40\%$ um den ermittelten Zielwert zugelassen. Für **Probe 62** wurde ein fester Bewertungsbereich mit einer Konzentration von 0 bis 0,1 IU/ml gewählt.

1.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für **Probe 31** und **32** ließ sich ein ausreichender Impfschutz konstatieren. Eine Auffrischimpfung sollte in ca. 5 bis 10 Jahren erfolgen. Auch der Befund für **Probe 61** belegt einen vorhandenen Immunschutz. Eine Auffrischimpfung verleiht im vorliegenden Fall langfristigen Impfschutz. Für den Spender von **Probe 62** bestand hingegen kein ausreichender Immunschutz.

Insgesamt lagen die Bestehensquoten 2006 im Bereich vergangener Ringversuche. Wie schon zuvor, zeigten sich Schwierigkeiten bei Proben mit sehr hohen bzw. niedrigen Ak-Konzentrationen (**Probe 31, Probe 61**). Die Ak-Konzentration hochpositiver Proben wird im Ringversuch dabei häufig unterbewertet, da die Teilnehmer den Linearitätsbereich ihrer ELISA-Testsysteme nicht ausreichend beachten und folglich die Seren unzureichend vorverdünnten. Im niedrigen Konzentrationsbereich zwischen 0,1 bis 0,5 IU/ml zeigten sich gleichfalls bei fast allen Herstellern Schwierigkeiten. In diesen Messbereichen besteht somit keine ausreichende Zuverlässigkeit der Testsysteme.

2 Antikörper gegen Treponema pallidum (311)

2.1 Klinische Information

Probe 31 und **61** stammten von gesunden Spendern ohne Hinweis auf eine Infektion. **Probe 32** wurde einem Patienten ca. 1 Monat nach suffizienter Therapie einer Reinfektion und **Probe 62** einem Patienten ca. 3 Monate nach suffizient behandelte Syphilisinfektion im Stadium II-III entnommen.

2.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer bzw. quantitativer Zielwert der zertifizierten Tests diente der Modal bzw. der Median der jeweiligen Testergebnisse der Zielwertlaboratorien. Die ermittelten Zielwerte und Bewertungsbereiche sowie die Bestehensquoten sind in Tabelle 5 dargestellt.

2.3 Diagnostische Gesamtbewertung

Für **Probe 31** und **62** bot die Befundkonstellation keinen Hinweis auf eine Infektion und somit keinen Anlass zum Ausschluss des Probanden als Blutspender. Sowohl für **Probe 32** wie auch für **Probe 61** war der Befund in Zusammenschau aller Testergebnisse mit einer behandlungsbedürftigen Infektion vereinbar. Die Spender sind

Tabelle 3: INSTAND-Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie

Instand Index Nr.	Untersuchungsgruppe	04/2006 Teilnehmer N=760	09/2006 Teilnehmer N=725
310	Antikörper gegen Tetanus-Toxoid	130	122
311	Antikörper gegen <i>Treponema pallidum</i>	405	373
312	Antikörper gegen <i>C. trachomatis</i>	240	217
313	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis (Ag)	85	73
314	Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i>	210	194
315	Antikörper gegen Yersinien	226	-
316	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis-IFT	48	45
317	Antikörper gegen <i>Bordetella pertussis</i>	-	151
318	Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid	112	111
320	Procalcitonin	68	65
321	Antikörper gegen Streptokokken	311	303
323	Rheumafaktor	322	314
331	Antikörper gegen Salmonellen	123	113
332	Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i>	390	360
334	Antikörper gegen <i>Helicobacter pylori</i>	196	180

Tabelle 4: Tetanus-ELISA: Darstellung qualitativer und quantitativer Zielwerte sowie der Bestehensquoten für 2006

spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N*= 101/N*=126 Zielwert [IU/ml] Bewertungsbereich	Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
		positiv 2,07 (1,24-2,90)	100 87,7	positiv 5,09 (3,05-7,13)	100 75,4	positiv 0,25 (0,15-0,35)	95,9 74,6	neg./gr./pos. - (0-0,1)	100 94,3
	Diagnostik		95,3		99,2		91,6		91,6

N* (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 5: Syphilis-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual. N=36	negativ	88,6	positiv	94,3	positiv	97,2	negativ	97,2
	TPHA qual./quant. N=137/N=98	negativ	97,2	positiv	100	positiv	98,5	negativ	97,7
	Zielwert [Titer]	-		10240		10240		-	
	Bewertungsbereich	(0-79,9)	100	(2560-40960)	92,7	(2560-40960)	91,5	(0-79,9)	98,9
	TPPA qual./quant. N=197/N=187	negativ	99	positiv	99,5	positiv	99,5	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		20480		10240		-	
spezifischer IgG-Nachweis	VDRL qual./quant. N=200/N=197	negativ	99,5	positiv	95,6	positiv	99,0	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		8		16		-	
	Bewertungsbereich	(0-0,9)	95,1	(2-32)	94,7	(4-64)	91,4	(0-0,9)	92,1
	Kardioliipin qual./quant. N=31/N=32	negativ	100	positiv	100	positiv	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		20		160		-	
	Bewertungsbereich	(0-4,9)	100	(5-80)	94,6	(40-640)	92,9	(0-4,9)	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=22	negativ	85	positiv	100	positiv	100	negativ	100
	Blot qual. N=137	negativ	99,3	positiv	99,3	positiv	100	negativ	97,1
	FTA-abs qual./quant. N=110/N=56	negativ	85,8	positiv	99,1	positiv	100	negativ	98,1
	Zielwert [Titer]	-		1280		2560		-	
spezifischer IgM-Nachweis	Bewertungsbereich	(0-4,9)	79,7	(320-5120)	83,1	(640-10240)	89,1	(0-4,9)	98,1
	ELISA qual. N=30	negativ	96,8	neg./grenzw.	87,5	grenzw./pos.	42,9	negativ	100
	Blot qual. N=148	negativ	98	neg./grenzw.	94,1	grenzw./pos.	90,6	negativ	98,6
	FTA-abs qual./quant. N=70/N=46	negativ	100	neg./grenzw./pos.	100	positiv	84,8	negativ	100
Zielwert [Titer]	-		-		80		-		
Bewertungsbereich	(0-4,9)	97,9	(0-40)	94,0	(20-320)	66,7	(0-4,9)	97,7	
	Diagnostik		94,9		86,1		93,8		98,6

N* (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

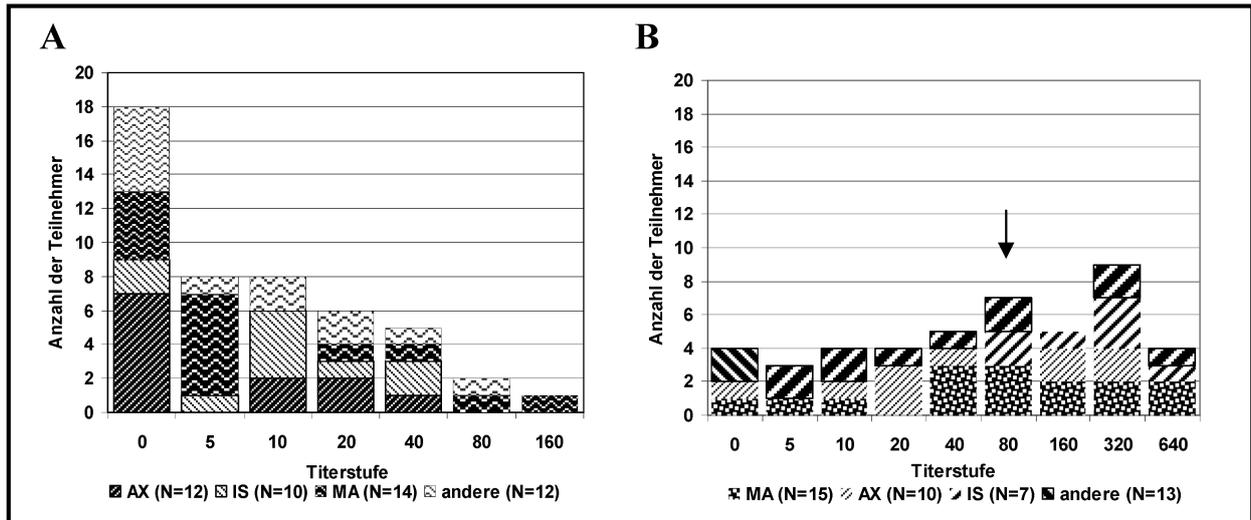


Abbildung 2: A. Herstellerabhängige Titerverteilung der Probe 32 in der quant. FTA-abs-IgM-Bestimmung (Bewertungsbereich: 0 – 40). B. Herstellerabhängige Titerverteilung der Probe 61 in der quant. FTA-abs-IgM-Bestimmung (Pfeil markiert den Zielwert). N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (AX bis MA)

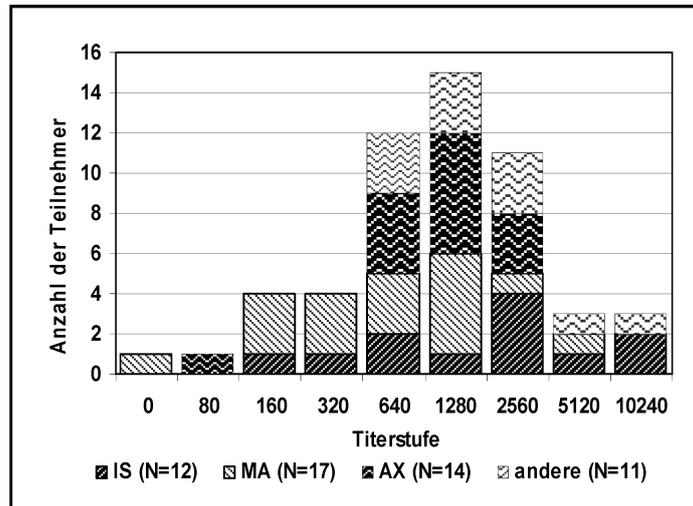


Abbildung 3: Herstellerabhängige Titerverteilung des quantitativen FTA-abs-IgG-Tests für Probe 32. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (AX bis MA)

daher nicht für eine Blutspende geeignet. Eine Befundkontrolle sollte in beiden Fällen in 3–6 Monaten erfolgen.

2.4 Kommentar

Die Ergebnisse für **Probe 32** belegen erneut, dass die IgM-Ergebnisse verschiedener Testsysteme bei einer Reinfektion sehr variabel sein können. Bei einem IgM-FTA-abs-Zielwert von 10 wurde daher großzügig ein Bewertungsbereich von 0 bis 40 zugelassen (Tabelle 5, Abbildung 2A). Auch bei der eindeutig IgM-positiven **Probe 61** mit einem IgM-FTA-abs-Titer von 80 zeigte sich eine sehr inhomogene Titerverteilung (Abbildung 2B) mit Titerangaben der Teilnehmer von 0 bis 640. Zusammen mit den ungenügenden Bestehensquoten im spezifischen IgM-ELISA für die positiven Seren (**Probe 32**: 87,5% und **Probe 61**: 42,9%) legt dies Probleme beim IgM-Nachweis offen und muss als Hinweis gewertet werden, dass weitere

Anstrengungen bei der Standardisierung solcher Tests in der Lues-Serologie notwendig sind [4]. Bessere Ergebnisse zeigt die FTA-abs-IgG-Bestimmung. Bei einem Bewertungsbereich von ± 2 Titerstufen liegt die Bestehensquote für **Probe 32** bei 83,1%. Eine mögliche strengere Bewertung mit einer Einschränkung des Bewertungsbereiches auf nur ± 1 Titerstufe um den Zielwert hätte aber auch für diesen Parameter eine um 13% schlechtere Bestehensquote von dann nur noch 70,4% zur Folge (Abbildung 3). Eine deutlich bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zeigte sich hingegen bei der quantitativen Bestimmung der Kardiolipinantikörper mittels VDRL-Assays. Obwohl Reagenzien von mehr als 4 verschiedenen Herstellern verwendet wurden und Ergebnisse von 219 Teilnehmern in die Bewertung eingingen, kamen bei einem Bewertungsbereich von ± 2 Titerstufen die quantitativen Bestehensquoten für die positiven Proben bei sehr guten 91,4 bzw. 94,7% zu liegen (Tabelle 5). Auch eine

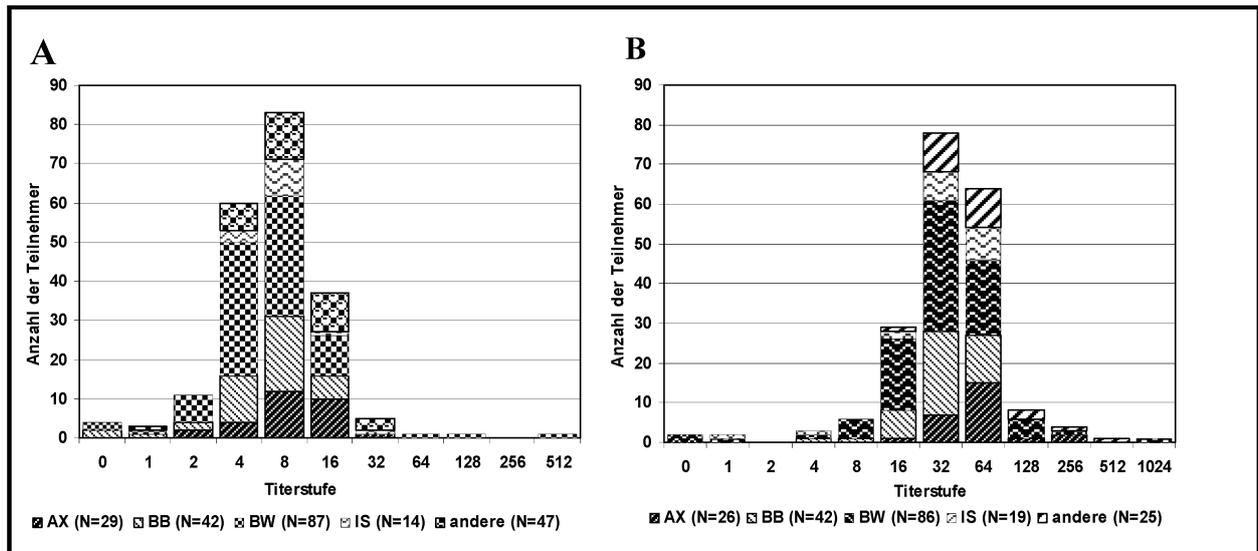


Abbildung 4: A. Herstellerabhängige Titerverteilung der quant. VDRL-Bestimmung für Probe 32; B. Herstellerabhängige Titerverteilung für Probe 61 in der VDRL-Bestimmung. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (AX bis IS)

Einengung des Bewertungsbereiches auf ± 1 Titerstufe um den Zielwert hätte die Bestehensquoten nur um wenige Prozentpunkte abgesenkt (Abbildung 4). Diese Präzision ist in der bakteriologischen Infektionsserologie bislang unerreicht und darf als vorbildhaft auch für andere Parameter gelten.

3 Antikörper gegen Chlamydia trachomatis (312)

3.1 Klinische Information

Probe 31, 32 und 61 stammten von gesunden Blutspendern. Probe 62 wurde einer Patientin ca. 4 Jahre nach kulturell gesicherter und suffizient therapierter Infektion mit *C. trachomatis* entnommen.

3.2 Zielwertermittlung

Zur Festlegung der qualitativen bzw. der quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde der Modal bzw. der Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen. Die Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 6 dargestellt.

3.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Resultate für Probe 31, 32 und 61 sprechen gegen eine Infektion mit *C. trachomatis*. Die Ergebnisse der speziesspezifischen Testmethoden für Probe 62 sind sowohl mit einer bestehenden wie auch einer zurückliegenden *C. trachomatis*-Infektion vereinbar. Interessanterweise fanden eine ganze Reihe von Teilnehmern trotz eines bereits lange zurückliegenden Infektionszeitpunktes (48 Monate) für Probe 62 noch immer positive Ergebnisse in der KBR-Bestimmung und grenzwertig positive IgA-Be-

funde mittels ELISA und MIFT. Dies belegt fortbestehende Schwierigkeiten, mit den derzeit verfügbaren Methoden in solchen Fällen bei fehlendem IgM-Nachweis den genauen Infektionszeitpunkt und die Krankheitsaktivität anhand von serologischen Einzelproben genauer festzulegen. Hierfür sind Verlaufsuntersuchungen notwendig. Insgesamt sind die Bestehensquoten dennoch erfreulich (Tabelle 6).

4 Chlamydien-Direktnachweis (Antigen-/PCR-/Enzym-Nachweise) (313)

4.1 Proben-Information

Probe 31 und 61 bestanden aus negativ für *C. trachomatis* getestetem sterilen Urin. Die positiven Urinproben 32 und 62 wurden mit $2,2 \times 10^6$ bzw. mit $4,5 \times 10^4$ IFUs einer inaktivierten *C. trachomatis*-Kultur versetzt.

4.2 Zielwertermittlung, diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Zur qualitativen Zielwertermittlung wurden die Ergebnisse der Zielwertlaboratorien mit den verschiedenen Verfahren einschließlich der PCR herangezogen. Die tabellarische Ergebnisdarstellung findet sich in Tabelle 7.

In beiden positiven Proben konnte mit allen Verfahren *C. trachomatis* nachgewiesen werden. Während die Bestehensquoten für die hochpositive Probe 32 zwischen 90,9 und 100% lagen, fielen die Bestehensquoten für die niedriger positive Probe 61 für den Antigen-Nachweis und andere diagnostische Verfahren mit 87,5 bis 88% schlechter aus. Der Nachweis mittels PCR lag hingegen bei 100% (Tabelle 7). Der direkte Nachweis von *C. trachomatis* mittels PCR ist deutlich sensitiver als mit serologi-

Tabelle 6: *C. trachomatis*-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. N=26 / N=25	negativ	96,6	negativ	100	negativ	95,7	negativ	34,8
	Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	- (0-9,9)	96,3	- (0-9,9)	100	- (0-9,9)	83,3	- (0-9,9)	34,8
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=177	negativ	100	negativ	99,5	negativ	96,5	positiv	97,7
	Blot qual. N=15	negativ	100	negativ	100	negativ	100	positiv	100
	MIFT qual./quant. N=32 / N=30	negativ	94,6	negativ	89,2	negativ	92,3	positiv	100
	Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	- (0-19,9)	80,6	- (0-19,9)	75,0	- (0-19,9)	78,3	320 (80-1280)	78,3
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=187	negativ	96,4	negativ	96,4	negativ	97,8	neg./grenzw.	90,6
	Blot qual. N=15	negativ	100	negativ	100	negativ	100	grenzw./pos	81,2
	MIFT qual./quant. N=24 / N=22	negativ	100	negativ	96,7	negativ	100	neg./grenzw./pos	100
	Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	- (0-19,9)	88,9	- (0-19,9)	88,9	- (0-19,9)	94,1	40 (0-160)	94,1
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=13	negativ	92,3	negativ	100	negativ	100	negativ	84,6
	MIFT qual./quant. N=26 / N=21	negativ	96,3	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	- (0-19,9)	91,7	- (0-19,9)	95,8	- (0-19,9)	100	- (0-19,9)	100
	Diagnostik N=211		97,3		96,8		97,5		98,5

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 7: *C. trachomatis*-Direktnachweis: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
313	ELISA Ag qual. N=26	negativ	92,6	positiv	100	negativ	100	positiv	88,0
	PCR/LCR qual. N=40	negativ	95,2	positiv	100	negativ	100	positiv	100
	Antigen und and. Verfahren qual. N=19	negativ	100	positiv	90,9	negativ	93,8	positiv	87,5
	Diagnostik N=67		95,8		97,2		96,7		93,4
316	IFT qual. N=46	negativ	91,7	positiv	91,5	negativ	91,1	positiv	97,8
	Diagnostik N=44		91,1		90,9		93,0		95,3

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

schen Methoden. Es bedarf daher in Ringversuchen im Vergleich zu den Antigennachweisen des Einsatzes deutlich geringerer Konzentrationen an IFUs, um diese Testsysteme realitätsnah evaluieren zu können. In Zukunft werden im Ringversuch für den *C. trachomatis*-Direktnachweis daher nur noch solche Ergebnisse zertifiziert, die mit Methoden zum spezifischen serologischen Antigennachweis bzw. durch Direktnachweis mittels Sondenhybridisierung ohne Amplifikation ermittelt werden. Für Teilnehmer, die wesentlich sensitivere molekularbiologische PCR-Verfahren verwenden, werden von INSTAND e.V. spezielle Ringversuche für den rein molekularbiologischen Direktnachweis angeboten (RV 530 und RV 531).

5 Chlamydia trachomatis-Direktnachweis mittels IFT (316)

5.1 Klinische Information

Um die Stabilität der Proben für den Versand zu gewährleisten, wurden die versendeten Objektträger bereits vorab fixiert. Die Objektträger der **Probe 31** und **Probe 61** wurden mit nicht infizierten Zellen aus Zellkulturen beschichtet. Die Beschichtung der Objektträger für **Probe 32** und **62** bestand aus nicht infizierten Zellen einer

Zellkultur versetzt mit *C. trachomatis* aus Kulturüberstand.

5.2 Zielwertermittlung

Zur Festlegung der qualitativen Zielwerte wurde der Modal der Teilnehmerergebnisse herangezogen.

5.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für **Probe 31** und **Probe 61** besteht kein Hinweis auf eine Infektion. Der Befund für **Probe 32** und **Probe 62** deuten auf eine Infektion mit *C. trachomatis* hin. Der neue Ringversuch für den *C. trachomatis*-Direktnachweis mittels IFT findet regen Zuspruch und wird derzeit im Durchschnitt von 46 Teilnehmern durchgeführt. Die Ergebnisse waren bisher durchweg sehr gut (Tabelle 7).

Tabelle 8: *C. pneumoniae*-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		N	Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant.	N=27 / N=26	negativ	70,0	negativ	93,3	negativ	87,0	negativ	87,0
	Zielwert [Titer]				-		-		-	
	Bewertungsbereich		(0-9,9)	70,0	(0-9,9)	96,8	(0-9,9)	91,3	(0-9,9)	95,5
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=146	positiv	96,6	negativ	94,6	positiv	98,6	negativ	97,9
	MIFT qual./quant.	N=36 / N=35	positiv	92,5	negativ	90,0	positiv	100	negativ	90,6
	Zielwert [Titer]		160		-		160		-	
	Bewertungsbereich		(40-640)	85,0	(0-19,9)	80,0	(40-640)	93,1	(0-19,9)	93,1
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=146	positiv	89,9	negativ	95,9	neg./grenzw.	76,2	negativ	92,3
	MIFT qual./quant.	N=28 / N=25	positiv	87,5	negativ	100	neg./grenzw./pos.	100	negativ	96,0
	Zielwert [Titer]		80		-		20		-	
	Bewertungsbereich		(20-320)	93,3	(0-19,9)	96,6	(0-80)	100	(0-19,9)	95,0
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=91	neg./grenzw.	80,6	negativ	95,7	negativ	57,3	negativ	96,6
	MIFT qual./quant.	N=28 / N=28	negativ	80,6	negativ	100	negativ	83,3	negativ	100
	Zielwert [Titer]		-		-		-		-	
	Bewertungsbereich		(0-19,9)	81,2	(0-19,9)	96,9	(0-19,9)	91,3	(0-19,9)	100
	Diagnostik	N=187		92,8		91,3		71,5		97,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

6 Antikörper gegen Chlamydia pneumoniae (314)

6.1 Klinische Information

Die seropositiven **Proben 31** und **61** stammten ebenso wie die seronegativen **Probe 32** und **62** von klinisch gesunden Blutspendern ohne respiratorische Infektsymptomatik. Die Entnahme bei den Spenden der negativen Proben erfolgte in den Sommermonaten.

6.2 Zielwertermittlung

Die Auswertung des speziesspezifischen IgG-ELISAs erfolgte qualitativ. Die Festlegung der qualitativen bzw. der quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde als Modal bzw. Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien festgelegt (Tabelle 8).

6.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Befundkonstellation für **Probe 31** erlaubt sowohl die Interpretation a) „serologischer Hinweis auf eine abgelaufene *C. pneumoniae*-Infektion“, als auch b) „Hinweis auf eine derzeit bestehende *C. pneumoniae*-Infektion“. Für **Probe 32** und **62** erbrachte der Befund keinen Hinweis auf eine Infektion mit *C. pneumoniae*. Für **Probe 61** wurde nur der Kommentar „Hinweis auf abgelaufene Infektion“ akzeptiert. Schwierigkeiten zeigen sich bei der spezifischen IgM-Bestimmung für **Probe 61**, da einige Testsysteme diese negativ vorgetestete Probe für spezifischen IgM-Antikörper als positiv bewerteten (herstellerabhängige Bestehensquoten zwischen 33,3 und 91,7%). In den negativen IgM-Zielwert gingen neben den Ergebnissen der Zielwertlaboratorien auch der gleichfalls negative Befund des Konsiliarlabors für Chlamydien-Diagnostik am Institut für Medizinische Mikrobiologie in Jena (Direktor: Prof. Dr. Straube) mit ein. Die Schwierigkeiten bei der

spezifischen IgM-Befundung waren ursächlich für die gleichfalls unbefriedigende diagnostische Bestehensquote von nur 71,5% (Tabelle 8).

7 Antikörper gegen Yersinien (315)

7.1 Klinische Information

Probe 31 stammte von einem Spender mit Verdacht auf reaktive Arthritis. **Probe 32** stammte von einem klinisch unauffälligen Blutspender.

7.2 Zielwertermittlung

Zur Festlegung der qualitativen bzw. der quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde der Modal bzw. der Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen (Tabelle 9).

7.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Große Probleme bereitete der Antikörpernachweis mittels klassischer Widal-Testung gegen *Y. enterocolytica*-O3 in der positiven **Probe 31**. Dies führt zu einer qualitativen Gesamtbestehensquote von nur 52% für die O3-Antigen-spezifische Bestimmung und zu einer quantitativen Gesamtbestehensquote von nur 51%. Die diagnostische Bestehensquote für **Probe 31** fällt mit 57,1% trotz guter herstellerabhängiger Gesamtbestehensquoten für den spezifischen IgG-, IgM- und IgA-Nachweis im ELISA und Immunoblot (80 bis 100%) unbefriedigend aus. Hier kam zum Tragen, dass noch immer viele Teilnehmer nicht berücksichtigen, dass bei positivem IgA-Nachweis auch an eine Yersinien-assoziierte Folgeerkrankung gedacht werden muss. Ein entsprechender Hinweis sollte sich daher auch als Kommentar im Befund für den klinisch tätigen Kollegen wiederfinden. Als richtige Bewertungen wurde daher für **Probe 31** die Bewertungen a) „Hinweis

Tabelle 9: Yersinien-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		N	Probe 31		Probe 32	
			Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	Y. enter.03 qual./quant.	N=50 / N=45	grenzw./pos.	52,9	negativ	96,0
	Zielwert [Titer]		200		-	
	Bewertungsbereich		(100-400)	54,2	(0-50)	95,6
	Y. enter.09 qual./quant.	N=49 / N=45	negativ	90,0	negativ	91,8
	Zielwert [Titer]		-		-	
	Bewertungsbereich		(0-50)	89,1	(0-50)	91,1
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=111	positiv	98,2	negativ	80,2
	Blot qual.	N=140	positiv	98,6	negativ	97,9
	Diagnostik	N=205		57,3		92,4
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=31	negativ	83,9	negativ	96,8
	Blot qual.	N=151	positiv	96	negativ	99,3
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=121	positiv	95	negativ	97,5
	Blot qual.	N=151	positiv	96	negativ	99,3
	Diagnostik	N=205		57,3		92,4

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 10: *Bordetella pertussis*-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

Bor. Pertussis 317			Probe 61		Probe 62	
		N	Bewertung	Bestehens-quoten	Bewertung	Bestehens-quoten
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=120	positiv	94,2	positiv	88,3
	Blot qual.	N=44	positiv	91,1	positiv	65,9
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=110	negativ	98,2	negativ	98,2
	Blot qual.	N=19	negativ	100	negativ	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=119	negativ	95,8	negativ	96,6
	Blot qual.	N=46	neg./grenzw.	87,0	negativ	80,4
	Diagnostik	N=141		90,1		78,9

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

für eine Yersinien-assoziierte Folgeerkrankung“ alleine oder b) in Kombination mit der Bemerkung „Hinweis auf zurückliegende Infektion“ zugelassen. Nicht akzeptierte Bewertungsangaben für den klinischen Kommentar verteilen sich wie folgt: „Hinweis für eine akute Infektion“: 38%, „kein Hinweis für eine Infektion“: 4%, weitere 4% „Hinweis auf zurückliegende Infektion“ als alleinigen Kommentar und weitere 2% verzichten ganz auf eine diagnostische Bewertung dieser Probe. Die Ergebniskonstellation für **Probe 32** ergab hingegen keinen serologischen Hinweis für eine Infektion.

8 Antikörper gegen *Bordetella pertussis* (317)

8.1 Klinische Information

Die **Proben 61** und **62** wurden zwei jugendlichen Blutspendern ohne aktuellen klinischen Befund, aber mit stattgehabter Impfprophylaxe für *B. pertussis* im Kindesalter entnommen.

8.2 Zielwertermittlung

Zur Festlegung der qualitativen Zielwerte für die zertifizierten Tests wurde der Modal der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen (Tabelle 10).

8.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Der Befund für die **Proben 61** und **62** war mit einer zurückliegenden Infektion bzw. Impfung vereinbar. Die herstellerabhängigen Bestehensquoten lagen zwischen 50 und 100%. Diagnostisch korrekt wurden beide Proben von 75,2% der Teilnehmer bewertet. Während **Probe 61** sowohl IgG-Ak gegen das PT- (Pertussis-Toxin) wie auch das filamentöse Hämagglutinin (FHL) aufwies, enthielt **Probe 62** nur IgG-Antikörper gegen FHL. Da bei isoliert FHL-IgG positiven Proben auch immer an eine unspezifische Kreuzreaktion zu denken ist [8], wurde speziell für Testsysteme, die sich primär auf das wichtigere PT-Antigen bei der Beurteilung der *B. pertussis*-Serologie stützen, auch die Bewertung „negativ“ für **Probe 62** anerkannt, um so der Entwicklung in Richtung spezifischerer Testsysteme und exakterer Bewertungen Rechnung zu tragen.

Tabelle 11: Diphtherie-Toxoid-Ak: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N=93 / N=110	positiv	98,9	neg./grenzw./pos.	98,9	positiv	98,9	positiv	95,7
	Zielwert [IU/ml]	0,63		-		1,7		0,7	
	Bewertungsbereich	(0,47-0,79)	73,2	(0-0,099)	89,3	(1,0-2,4)	77,8	(0,42-0,98)	84,3
	Diagnostik N=110		94,5		95,5		90,8		89,0

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 12: Procalcitonin: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	Alle qual. N=22	negativ	86,4	positiv	86,4	positiv	82,6	negativ	82,6
	Methode 1 semiquant. [ng/ml] N=12	< 0,5	72,7	≥ 2	80	2 ≤ X < 10	84,6	< 0,5	92,3
	Methode 2 quant. N=32								
	Zielwert [ng/ml]			14,6		5,65			
	Bewertungsbereich	(0-0,5)	100	(10,6-18,0)	96,6	(4,12-7,18)	91,4	(0-0,5)	94,3
Methode 3 quant. N=22									
Zielwert [ng/ml]			10,4		5,65				
Bewertungsbereich	(0-0,5)	100	(7,59-13,3)	92,0	(4,12-7,18)	100	(0-0,5)	100	
	Diagnostik N=50		100		98,2		70,2		95,7

Methode 1: Immunchromatographie, Methode 2: Lumineszenz-Immunoassay, Methode 3: homogener Fluoreszenz Immunoassay

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Die unterschiedlichen Antigenzusammensetzungen der verschiedenen Testsysteme werden zukünftig zur Verbesserung der Transparenz auch auf dem Protokollbogen abgebildet.

9 Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid (318)

9.1 Klinische Information

Alle vier Proben 31, 32, 61 und 62 wurden klinisch auffälligen Blutspendern entnommen.

9.2 Zielwertermittlung

Als Zielwert wurde der Modal bzw. der Median der qualitativen und quantitativen Ergebnisse der Zielwertlaboratorien festgesetzt (Tabelle 11). Der Bewertungsbereich umfasst richtlinienkonform Ergebnisse von $\pm 27\%$ um den Zielwert.

9.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Impftiterbestimmung für Probe 31 und Probe 62 ergab einen ausreichenden Impfschutz. Eine Auffrischimpfung sollte frühestens in ca. 5 (Probe 31, 62), bzw. in ca. 5–10 Jahren (Probe 61) erfolgen. Für den Spender von Probe 32 ergab die Impftiterbestimmung keinen ausreichenden Impfschutz (Bestehensquoten: 73%).

10 Procalcitonin (320)

10.1 Klinische Information

Probe 31 und 62 wurden gesunden Blutspendern entnommen. Probe 32 und 61 wurden aus den Seren gesunder Blutspender und Rückstellproben eines septischen Patienten gepoolt.

10.2 Zielwertermittlung

Als qualitative und quantitative Zielwerte wurden der Modal bzw. der Median der Teilnehmerergebnisse festgesetzt. Der Bewertungsbereich der positiven Probe lag bei $\pm 27\%$ um den so ermittelten Zielwert. Eine Konzentration ab 0,5 ng/ml gilt als positiv. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 12 zusammenfassend dargestellt.

10.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Ergebnisse für Probe 31 und Probe 62 lassen eine lokale bakterielle Infektion möglich erscheinen, eine systemische Infektion (Sepsis) ist jedoch unwahrscheinlich. Für Probe 32 wurden zwei diagnostische Kommentare zugelassen: a) „ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines Schocks“ und b) „eine systemischen Entzündungsreaktion (Sepsis) ist wahrscheinlich, sofern keine anderen Gründe bekannt sind“. Die quantitativen Ergebnisse der positiven Probe 32 zerfallen interessanterweise in Abhängigkeit vom benutzten Analysengerät (Luminometer [Liaison] bzw.

Tabelle 13: Streptokokken-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
Streptokokken-O-Lysin	Methode 1 qual./quant.	N=24 / N=17	positiv	87,5	negativ	100	neg./grenzw./pos	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		300		-		-		-	
	Bewertungsbereich		(200-400)	88,9	(0-199)	100	(0-300)	100	(0-199)	100
	Methode 2 qual./quant.	N=30 / N=66	positiv	93,3	negativ	96,7	positiv	96,7	negativ	100
	Zielwert [Titer]		338		-		310		-	
Bewertungsbereich		(247-429)	95,7	(0-199)	98,6	(226-394)	98,4	(0-199)	98,4	
Streptokokken-O-Lysin	Methode 3 qual./quant.	N=29 / N=63	neg./grenzw./pos.	100	negativ	100	neg./grenzw./pos.	100	negativ	96,3
	Zielwert [Titer]		202		-		202		-	
	Bewertungsbereich		(147-256)	96,4	(0-199)	100	(147-257)	94,4	(0-199)	100
	Methode 4 qual./quant.	N=64 / N=147	positiv	100	negativ	100	positiv	92,1	negativ	98,4
	Zielwert [Titer]		392		-		300		-	
Bewertungsbereich		(286-498)	90,8	(0-199)	97,4	(219-381)	83,7	(0-199)	98,6	
o. ausr. Angaben		N=30	positiv	60,0	negativ	93,3	positiv	66,7	negativ	96,7
Streptodornase	Methode 2 qual./quant.	N=28 / N=52	positiv	96,2	negativ	96,2	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		591		-		-		-	
	Bewertungsbereich		(449-733)	89,5	(0-199)	50,9	(0-199)	100	(0-199)	100
	Methode 3 qual./quant.	N=15 / N=20	positiv	100	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		873		-		-		-	
Bewertungsbereich		(637-1109)	88,9	(0-199)	100	(0-199)	100	(0-199)	100	
o. ausr. Angaben qual./quant.		N=39 / N=28	positiv	100	negativ	100	negativ	97,4	negativ	94,7
Zielwert [Titer]		800		-		-		-		
Bewertungsbereich		(400-1600)	89,7	(0-199)	89,7	(0-199)	97,8	(0-199)	97,8	

Methode 1: Latex Partikel Agglutination, Methode 2: Endpunkt Nephelometrie, Methode 3: Kinetische Nephelometrie, Methode 4: Turbidimetrische Immunpräzipitation
N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Kryptor [Brahms]) in zwei Kollektive mit deutlich voneinander abweichenden Mittelwerten (14,6 bzw. 10,4 ng/ml). Eine Auswertung im angestrebten 27%-Bereich über beide Kollektive war daher nicht möglich. Deshalb erfolgt eine getrennte Bewertung. Dies soll jedoch die Ausnahme bleiben. Es wird angestrebt, weiterhin einen gemeinsamen Zielwert für alle quantitativen Methoden anzuwenden, um so Bestrebungen in Richtung einer einheitlichen Standardisierung der verschiedenen Testsysteme zu unterstützen. Die Ergebnisse für **Probe 61** waren mit einer systemischen Entzündungsreaktion vereinbar. Für die quantitative Bewertung ließ sich im Gegensatz zur Auswertung im Frühjahr 2006 über alle Methoden ein gemeinsamer Bewertungsbereich festlegen. Trotz guter quantitativer Bestehensquoten zwischen 84,6 und 100% fielen die Ergebnisse für diagnostische Bewertung mit 70,2% schlechter als erwartet aus.

11 Antikörper gegen Streptokokken (321)

11.1 Klinische Information

Probe 32 und **62** stammten von klinisch unauffälligen Blutspendern. **Probe 31** wurde aus Seren eines Patienten mit Z. n. Streptokokkenangina und eines gesunden Blutspenders gepoolt. **Probe 61** stammte von einem Spender nach zurückliegender Streptokokkeninfektion.

11.2 Zielwertermittlung

Die quantitative Auswertung erfolgte methodenabhängig. Als qualitative und quantitative Zielwerte wurden metho-

denabhängig der Modal bzw. Median der jeweiligen Teilnehmerergebnisse bestimmt. Der qualitative Bewertungsbereich wurde für positive Proben mit jeweils $\pm 27\%$ um den methodenabhängigen Zielwert festgelegt. Die Zielwerte, Bewertungsbereiche sowie die Bestehensquoten sind in Tabelle 13 zusammenfassend dargestellt.

11.3 Testergebnisse und Kommentar zu den Testergebnissen

Wie schon häufiger beobachtet, ergaben sich bei der Streptokokken-O-Lysin-Bestimmung mittels kinetischer Nephelometrie deutlich niedrigere Werte als mit allen anderen Methoden (siehe Tabelle 13, **Probe 31** und **Probe 62**). Ursache ist nach Angaben des Herstellers (Beckmann) die Verwendung einer rekombinanten Antigenpräparation. Dies führte bei niedrig positiven Proben im Vergleich zu den anderen Reagenzienherstellern auch qualitativ zu diskrepanten Ergebnissen. Daher musste auch in der qualitativen Bewertung für Methode 3 (kinetische Nephelometrie) sowohl für **Probe 31** wie auch für **Probe 61** die Bewertung „negativ/grenzwertig/positiv“ zugelassen werden. Mit derartig diskrepanten Ergebnissen muss bei ähnlich gelagerter Probenkonstellation auch im Laboralltag gerechnet werden.

12 Rheumafaktor (323)

12.1 Klinische Information

Probe 31, **61** und **62** stammten von gesunden Blutspendern. **Probe 32** wurde aus Seren eines Patienten mit

Tabelle 14: Rheumafaktor-Bestimmung: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
Rheumafaktor	Methode 1 qual./quant. N=33 / N=6	neg./grenzw.	94,4	positiv	94,4	neg./grenzw.	96,7	positiv	96,7
	Zielwert [Titer]			40				80	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	87,5	(20-80)	87,5	(0-19,9)	100	(20-320)	100
	Methode 2 qual./quant. N=28 / N=67	neg./grenzw.	95,8	positiv	95,8	neg./grenzw.	96,8	positiv	100
	Zielwert [Titer]			74,9				30,6	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	97,3	(54,7-95,1)	98,6	(0-19,9)	98,3	(22,3-38,9)	84,7
	Methode 3 qual./quant. N=22 / N=48	neg./grenzw.	96,0	positiv	100	neg./grenzw.	89,5	positiv	100
	Zielwert [Titer]			34,1				43,3	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	95,1	(24,9-43,3)	78,0	(0-19,9)	87,0	(31,6-55,0)	87,0
	Methode 4 qual./quant. N=61 / N=178	neg./grenzw.	90,0	positiv	96,7	neg./grenzw.	88,7	positiv	95,2
	Zielwert [Titer]			36,0				29	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	91,8	(26,3-45,7)	82,0	(0-19,9)	95,4	(21,1-36,9)	86,7
	o. ausr. Angaben qual. N=39	neg./grenzw.	97,0	positiv	81,8	neg./grenzw.	93,2	positiv	97,8

Methode 1: Latex Partikel Agglutination, Methode 2: Endpunkt Nephelometrie, Methode 3: Kinetische Nephelometrie, Methode 4: Turbidimetrische Immunpräzipitation
N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

bekannter rheumatoider Arthritis sowie eines gesunden Blutspenders gepoolt.

12.2 Zielwertbestimmung

Die quantitative Bewertung wurde methodenabhängig vorgenommen. Die qualitativen und quantitativen Zielwerte für die positive Probe wurden als methodenabhängiger Modal bzw. Median der jeweiligen Teilnehmerergebnisse bestimmt. Als Bewertungsbereich wurde eine Range von $\pm 27\%$ um den ermittelten Zielwert festgelegt (Tabelle 14).

12.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar

Die qualitativen und quantitativen Bestehensquoten lagen zwischen 74,2 und 100% und damit im Bereich der vergangenen Ringversuche.

13 Antikörper gegen Salmonellen (331)

13.1 Klinische Information

Sowohl **Probe 31** und **32** wie auch **Probe 62** stammten von negativ vorgetesteten und klinisch gesunden Blutspendern. **Probe 61** wurde einer Patientin mit der Diagnose „chronische Polyarthrit der Fingergelenke“ entnommen. Eine Gastroenteritis oder ein Auslandsaufenthalt in der kürzer zurückliegenden Anamnese war nicht bekannt. Die Ergebnisse der Stuhlkulturen waren negativ.

13.2 Zielwertermittlung

Die qualitativen und quantitativen Zielwerte wurden als Modal bzw. Median der jeweiligen Ergebnisse der Zielwertlaboratorien ermittelt. Die Zielwerte und Bewertungsbereiche sind Tabelle 15 zu entnehmen.

13.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar

Die Ergebnisse für die **Proben 31, 32** und **62** erbrachten keinen Anhalt für eine Infektion. Bei **Probe 61** traten, bei überwiegend negativen Ergebnissen für die verschiedenen Antigene in der Salmonellen-Serologie, auch eine ganze Reihe grenzwertiger und positiver Befunde in der Widal-Testung auf, die jedoch keinem speziellen Serovar zuzuordnen waren. Zwar wurden auch grenzwertige Ergebnisse für die meisten Antigene im Widal-Test akzeptiert; dennoch muss in Kenntnis der klinischen Information eher an unspezifische Reaktionen gedacht werden. Allerdings kann bei dieser Befundkonstellation serologisch eine Salmonellen-Infektion nicht definitiv ausgeschlossen werden. Die serologischen Ergebnisse für **Probe 61** sind prinzipiell sowohl mit einer akuten wie auch mit einer schon zurückliegenden Infektion vereinbar. Daher wurde in der diagnostischen Bewertung auch ein entsprechender Hinweis erwartet. Dies deckte sich auch mit der Ergebnis- und Bewertungskonstellation der Zielwertlaboratorien.

14 Antikörper gegen Borrelia burgdorferi (332)

14.1 Klinische Information

Die **Probe 31** wurde einem Patienten mit Syphilis im Stadium I ca. 4 Jahre nach suffizienter Therapie entnommen. Ein Hinweis auf eine Lyme-Borreliose oder einen Zeckenstich in der Anamnese fand sich nicht. **Probe 32** stammte von einem Patienten mit hochpositiver Serologie bei Zustand nach therapierter Lyme-Arthritis. **Probe 61** stammte von einem gesunden Blutspender ohne Hinweis auf eine Lyme-Borreliose oder einen Zeckenstich in der Anamnese. **Probe 62** wurde von einem Patienten nach suffizient behandelte Neuroborreliose gespendet.

Tabelle 15: Salmonellen-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
S. Typhi, O-Ag	WIDAL qual./quant. N=75 / N=79	negativ	98,7	negativ	98,7	neg./grenzw.	76,4	negativ	94,4
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	81,1	(0-50)	97,2
S. Typhi, (O)H-Ag	WIDAL qual./quant. N=88 / N=91	negativ	98,9	negativ	98,9	neg./grenzw.	72,0	negativ	97,6
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	76,5	(0-50)	98,8
S. Enterit., (O)H-Ag	WIDAL qual./quant. N=80 / N=83	negativ	97,5	negativ	98,8	neg./grenzw.	87,2	negativ	91,0
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	98,8	(0-50)	97,7	(0-100)	92,5	(0-50)	93,7
Salmonellen O-Ag, Gr. A	WIDAL qual./quant. N=32 / N=35	negativ	97,1	negativ	97,1	neg./grenzw.	86,7	negativ	96,7
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	93,8	(0-50)	100
Salmonellen O-Ag, Gr. B	WIDAL qual./quant. N=38 / N=40	negativ	97,6	negativ	97,6	neg./grenzw.	76,5	negativ	97,1
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	81,1	(0-50)	100
Salmonellen parat. B (O)H-Ag	WIDAL qual./quant. N=83 / N=88	negativ	98,9	negativ	98,9	negativ	85,9	negativ	97,4
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	99,0	(0-50)	99,0	(0-50)	86,4	(0-50)	98,8
Salmonellen typhim. (O)H-Ag Gr.B	WIDAL qual./quant. N=73 / N=76	negativ	98,7	negativ	98,7	neg./grenzw.	83,1	negativ	97,2
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	85,1	(0-50)	98,6
Salmonellen O-Ag, Gr. C	WIDAL qual./quant. N=32 / N=36	negativ	97,1	negativ	97,1	neg./grenzw.	75,0	negativ	82,1
	Zielwert [Titer]								
	Bewertungsbereich	(0-50)	100	(0-50)	100	(0-100)	81,2	(0-50)	87,5
ELISA	polyvalent N=14	negativ	90,9	negativ	90,9	positiv	93,8	negativ	93,8
	IgA N=12	negativ	90,9	negativ	90,9	neg./grenzw.	66,7	negativ	91,7
	Diagnostik N=103		99,1		99,1		77,0		92,0

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

14.2 Zielwertermittlung

Zur Festlegung der qualitativen bzw. der quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde der Modal bzw. der Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind zusammenfassend in Tabelle 16 dargestellt.

14.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die serologischen Befunde für **Probe 31** und **61** erbrachten keinen Hinweis auf eine Infektion. Eine Erkrankung im Frühstadium kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, so dass bei fortbestehendem klinischen Verdacht eine Kontrolluntersuchung in 2–3 Wochen erfolgen sollte. Die serologischen Ergebnisse für **Probe 32** sind mit einer Infektion im Stadium II–III (symptomatisch oder asymptomatisch) der Lyme-Borreliose vereinbar und passen gut zu den verfügbaren klinischen Informationen (Abbildung 5, Abbildung 6). Die serologischen Ergebnisse für **Probe 62** sprechen für eine Infektion (symptomatisch oder asymptomatisch) im späten Stadium der Lyme-Borreliose und passen damit zu der für den Patienten verfügbaren klinischen Information.

Die Bestehensquoten für die neu eingeführten Testsysteme wie dem Line-Blot (Quote: 83,3–100%) sowie dem CLIA-IgG (Quote: 95,5–100%) lagen im Bereich der etablierten Verfahren. Die Bestehensquote für den CLIA-IgM

erbrachte für die positiven Proben geringfügig schlechtere Ergebnisse. Hier könnte eine etwas weniger sensitive Einstellung des Testsystems zu Grunde liegen. Für weitergehende Aussagen oder Empfehlungen ist die Datenlage jedoch noch nicht ausreichend. Erwähnenswert sind die Immunoblot Ergebnisse für die VlsE-IgG positive **Probe 62** (Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10). Deutlich ist anhand der herstellereinspezifischen Immunoblot-Bandenmuster (Abbildung 9) die Verteilung der spezifischen IgG-Antikörper zu erkennen. Je nachdem welches VlsE-Antigen in welcher Menge in den jeweiligen Testsystemen repräsentiert war, konnten für den spezifischen IgG-Nachweis grenzwertige, positive oder noch negative Ergebnisse beobachtet werden (Tabelle 16, Abbildung 9).

15 Antikörper gegen Helicobacter pylori (334)

15.1 Klinische Information

Probe 31 stammte von einem Patienten nach Therapie eines Ulcus vor ca. 3–4 Monaten. **Probe 61** wurde einem Patienten nach Therapie eines Ulcus von vor ca. 1 Monat entnommen. **Probe 32** und **62** stammten beide von Blutspendern ohne bekannte klinische Symptomatik.

Tabelle 16: Borrelien-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	PHA qual./quant. N=16 / N=16	negativ	94,1	positiv	100	negativ	100	positiv	66,7
	Zielwert [Titer]	-		1280		-		320	
	Bewertungsbereich	(0-79,9)	88,9	(320-5120)	88,9	(0-79,9)	100	(80-640)	76,9
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=37	negativ	97,6	positiv	100	negativ	100	positiv	100
	Line-Immunoblot qual. N=32	negativ	93,9	positiv	97,0	negativ	100	positiv	83,3
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=256	negativ	95,9	positiv	95,5	negativ	99,6	grenzw./pos.	82
	Blot qual. N=233	negativ	97,9	positiv	97,1	negativ	96,1	grenzw./pos.	89,2
	CLIA qual. N=25	negativ	100	positiv	95,7	negativ	100	positiv	100
	IFT qual./quant. N=28 / N=26	negativ	93,5	positiv	93,5	negativ	92,0	grenzw./pos.	88
	Zielwert [Titer]	-		320		-		80	
	Bewertungsbereich	(0.-39,9)	93,5	(80-1280)	93,5	(0-39,9)	90,5	(40-320)	85,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=300	negativ	95,5	grenzw./pos.	90,7	negativ	93,4	positiv	92
	Blot qual. N=231	negativ	94,6	grenzw./pos.	95,1	negativ	95,6	positiv	89
	CLIA qual. N=27	negativ	100	grenzw./pos.	11,5	negativ	96,4	positiv	71,4
	IFT qual./quant. N=25 / N=22	negativ	85,7	grenzw./pos.	64,3	negativ	95,5	positiv	90,9
	Zielwert [Titer]	-		20		-		320	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	84,6	(10-40)	61,5	(0-19,9)	94,7	(80-1280)	78,9
	Diagnostik N=329		98,3		98,0		99,4		88,7

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

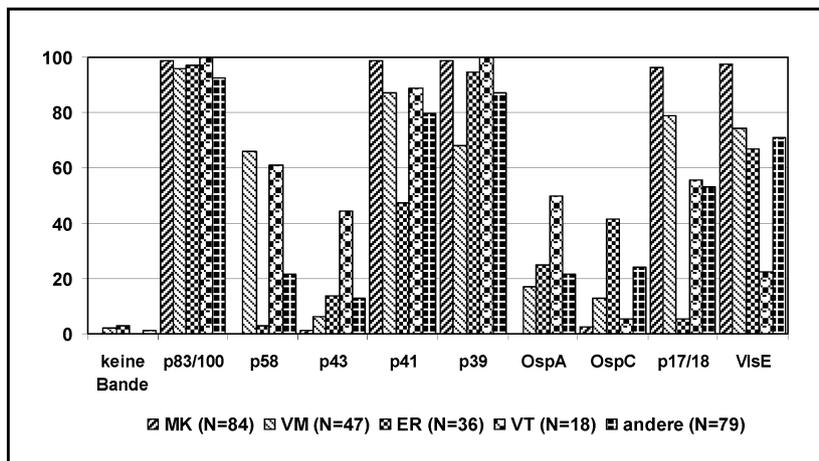


Abbildung 5: Borrelien-Serologie: Prozentuale herstellerabhängige Wiederfindungsrate der dokumentierten IgG-Immunoblotbanden für Probe 32. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (ER bis VT)

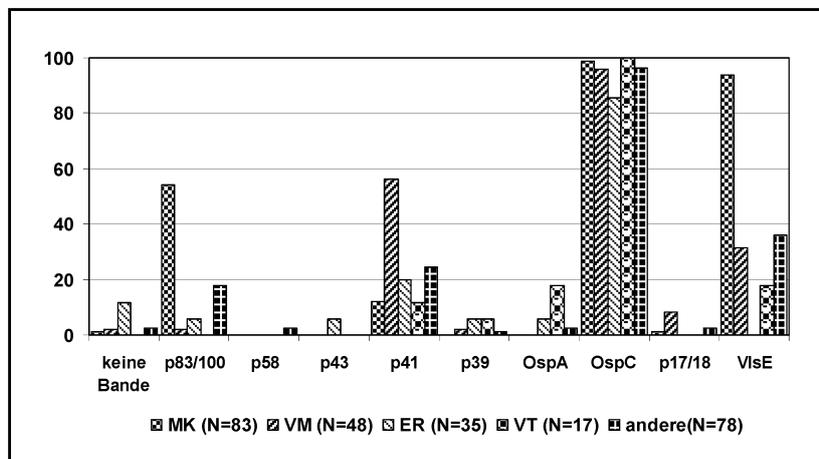


Abbildung 6: Borrelien-Serologie: Prozentuale herstellerabhängige Wiederfindungsrate der dokumentierten IgM-Immunoblotbanden für Probe 32. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (ER bis VT)

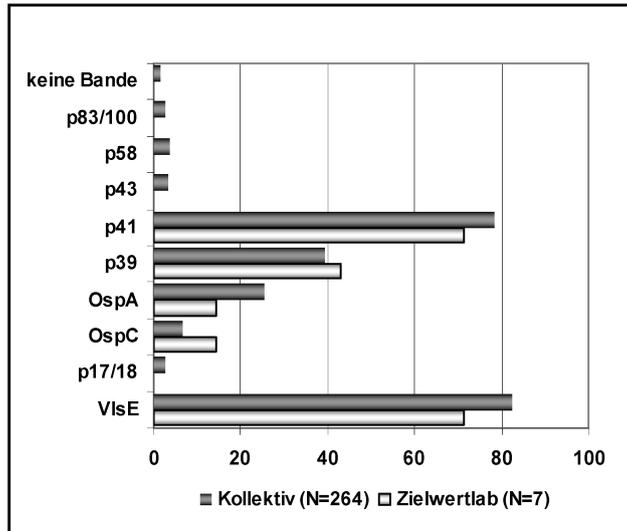


Abbildung 7: Borrelien-Serologie: Prozentuale Wiederfindungsrate der dokumentierten Borrelien spezifischen IgG-Immunoblotbanden: Ergebnisse der Zielwertlaboratorien (N=7) und des Teilnehmerkollektivs (N=264) für Probe 62

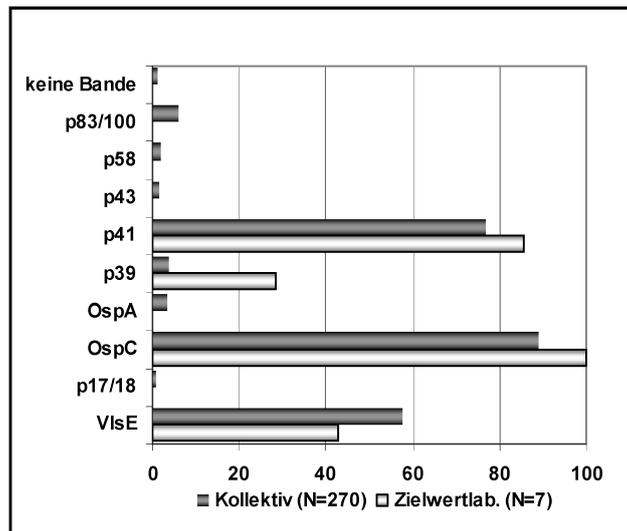


Abbildung 8: Borrelien-Serologie: Prozentuale Wiederfindungsrate der dokumentierten Borrelien spezifischen IgM-Immunoblotbanden: Ergebnisse der Zielwertlaboratorien (N=7) und des Teilnehmerkollektivs (N=270) für Probe 62

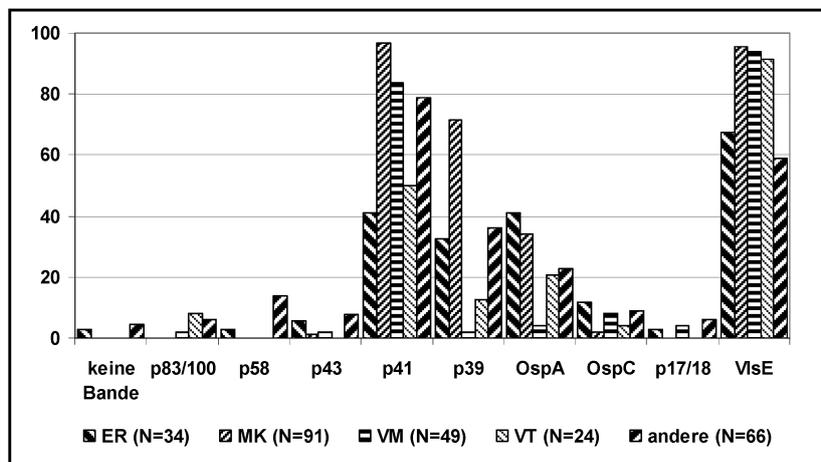


Abbildung 9: Borrelien-Serologie: Prozentuale herstellerabhängige Wiederfindungsrate der dokumentierten Borrelien spezifischen IgG-Immunoblotbanden für Probe 62. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (ER bis VT)

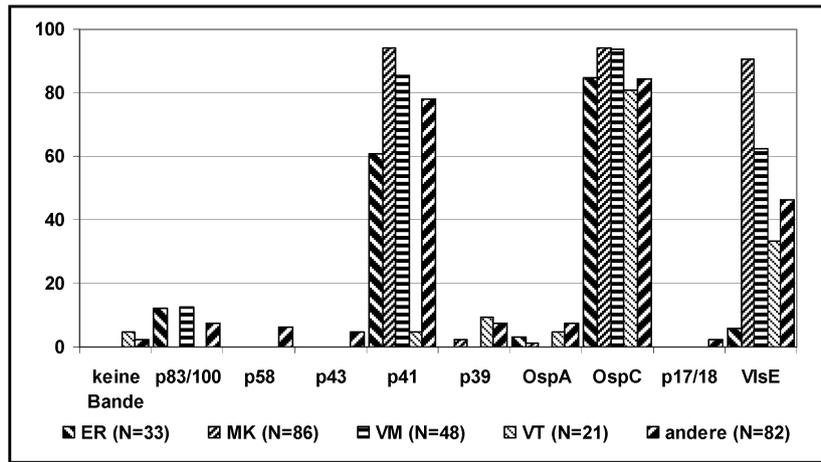


Abbildung 10: Borrelien-Serologie: Prozentuale herstellerabhängige Wiederfindungsrate der dokumentierten Borrelien spezifischen IgM-Immuno blotbanden für Probe 62. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (ER bis VT)

Tabelle 17: Helicobacter-Serologie: Darstellung der Zielwerte und Bestehensquoten 2006

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=152	positiv	99,4	negativ	94,2	positiv	100	negativ	76,4
	Blot qual.	N=109	positiv	100	negativ	93,8	positiv	99,0	negativ	87,5
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=116	grenzw./pos.	66,9	negativ	95,9	positiv	90,9	negativ	92,7
	Blot qual.	N=91	grenzw./pos.	56,2	negativ	93,7	positiv	93,0	negativ	100
Diagnostik		N=173		91,2		91,8		97,0		79,9

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

15.2 Zielwertermittlung

Die qualitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurden als Modal der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien ermittelt. Zielwerte und Bestehensquoten sind zusammenfassend in Tabelle 17 dargestellt.

15.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Sowohl der serologische Befund für **Probe 31** als auch die Ergebnisse für **Probe 61** ergaben Hinweise auf eine Infektion/Kolonisation mit *Helicobacter pylori*. Eine weitere diagnostische Abklärung ist daher zu empfehlen. Der Befund der **Probe 32** und **62** bietet keinen Anhaltspunkt für eine Infektion. Die Ergebnisse des spezifischen IgA-Antikörpernachweises für **Probe 31** wurden nicht zertifiziert. Obwohl die Ergebnisse der Zielwertlaboratorien unter Verwendung von Testsystemen vier verschiedener Hersteller durchgehend positive Ergebnisse für den IgA-Nachweis mittels ELISA (Abbildung 11) erbrachten, wurde wegen der inhomogenen Ergebnisverteilung vor allem auch im Immunoblot (Abbildung 12) auf eine Zertifizierung der IgA-Bestimmung für diese Probe verzichtet. In Tabelle 17 sind die anhand der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien festgelegten Zielwerte grau unterlegt. Zudem werden die daraus resultierenden Bestehensquoten dargestellt, die sich bei richtlinienkonformer Zertifizierung

der Probe ergeben hätten. Erneut wurde so die bereits in vergangenen Ringversuchen auffällige unbefriedigende Standardisierung und Vergleichbarkeit bei der IgA-Bestimmung in der Helicobacter-Serologie offensichtlich [9]. Dieses Problem tritt vor allem bei Proben mit niedrigen IgA-Konzentrationen testabhängig auf (Tabelle 17).

Diskussion

Nach wie vor stellen infektionsserologische Untersuchungen in der medizinischen Mikrobiologie und Laboratoriumsmedizin gängige, relativ einfach durchzuführende Verfahren der Infektionsdiagnostik dar. Immerhin wurde in der EU nach Schätzungen der European Diagnostics Manufacturers Association (EDMA) allein in 2006 mehr als 1 Mrd. Euro in der infektionsimmunologischen Diagnostik umgesetzt [10]. Die Qualität solcher Methoden im diagnostischen Routinelabor wird allerdings immer wieder kritisch hinterfragt, zumal flächendeckende Untersuchungen zur Verlässlichkeit, Häufigkeit und Art der durchgeführten infektionsserologischen Tests in Deutschland und Europa fehlen. In den wenigen veröffentlichten Studien zur externen Qualitätssicherung in der Infektionsserologie ließen sich dann auch erhebliche Assay- und Labor-spezifische Variabilitäten von Testergebnissen in diesem Bereich feststellen [3], [4]. Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten Resultate für die verschiedenen Parameter bestätigen diese Ergebnisse

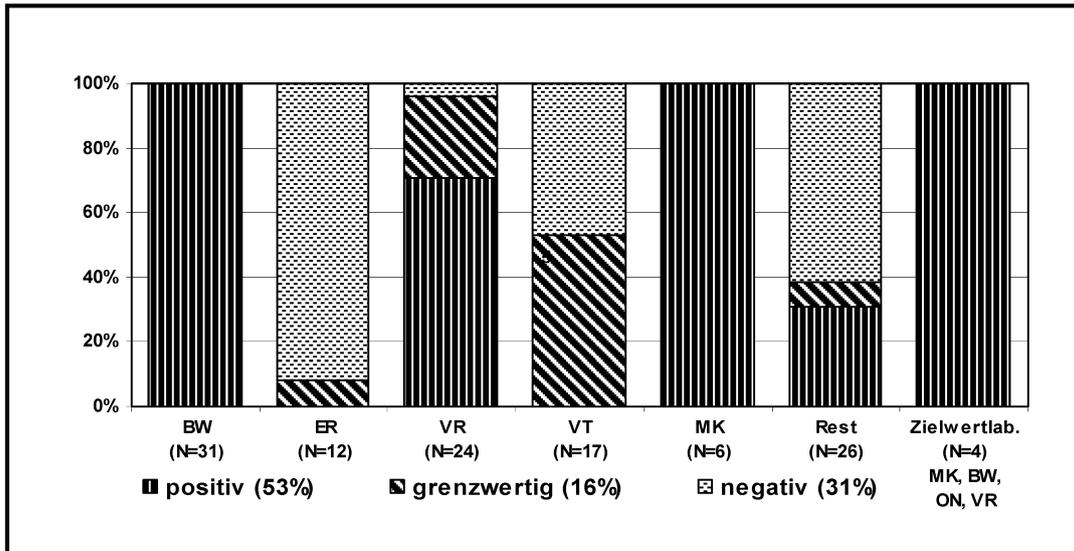


Abbildung 11: Herstellerabhängige Ergebnisse versus Ergebnisse der Zielwertlaboratorien für Probe 31 Helicobacter ELISA IgA. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (BW bis VT)

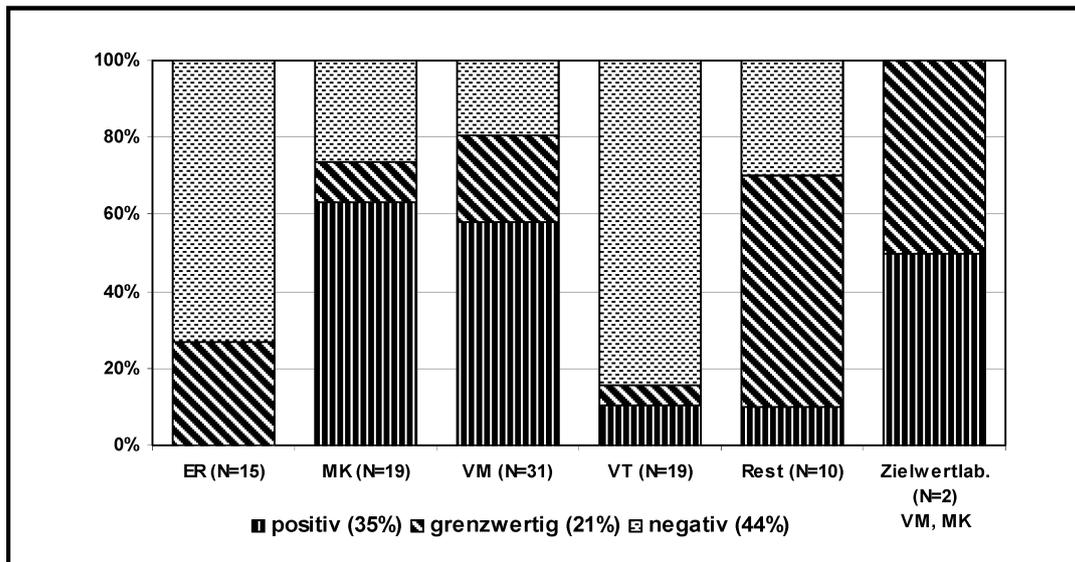


Abbildung 12: Herstellerabhängige Ergebnisse versus Ergebnisse der Zielwertlaboratorien für Probe 31 im IgA-Immunoblot. N: Teilnehmerzahl der dargestellten Hersteller, Hersteller werden durch einen Zweibuchstabencode abgekürzt (BW bis VT)

im Wesentlichen und unterstreichen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen externen Qualitätssicherung in der bakteriologischen Infektionsserologie. Die hier erhobenen Befunde für die geprüften Parameter lassen sich in Bezug auf die Ergebnisqualität in drei unterschiedliche Kategorien einteilen:

In der ersten Kategorie finden sich die infektionsserologischen Klassiker, d.h. die Lues- und Borrelien-Serologie, die bis auf gelegentliche Ausreißer und fortbestehende Probleme in der IgM-Diagnostik ebenso wie die geprüften Direktnachweisverfahren (Antigennachweise, PCR-Verfahren) eine überwiegend gute Ergebnisqualität (Abbildung 13, Tabelle 14: Durchschnittliche Bestehensquoten für die Ringversuche der Lues- und Borrelien-Serologie der letzten Jahre) zeigen. Die exzellente Präzision in Teilen der Syphilisdiagnostik (z.B. TPPA, VDRL-Test, Abbildung

13, Abbildung 4) ist in der bakteriologischen Infektionsserologie bislang unerreicht und vorbildhaft auch für andere Parameter.

In der zweiten Kategorie finden sich relativ gut standardisierte Verfahren, wie die Impftiterbestimmung für Tetanus- und Diphtherietoxoid-Antikörper und z.T. automatisierte Methoden für die ASL-, ADNase- und Rheumafaktorbestimmung. Diese Assays erlauben zwar eine relativ bessere Vergleichbarkeit qualitativer und quantitativer Ergebnisse als klassische Titertests und andere quantitative ELISA-Verfahren in den weniger standardisierten Bereichen der bakteriologischen Infektionsserologie. Sie unterliegen aber trotz der Verfügbarkeit von internationalen Referenzpräparationen erheblichen methoden- und herstellerabhängigen Schwankungen, die im Allgemeinen deutlicher ausfallen, als dies aus anderen klassischen

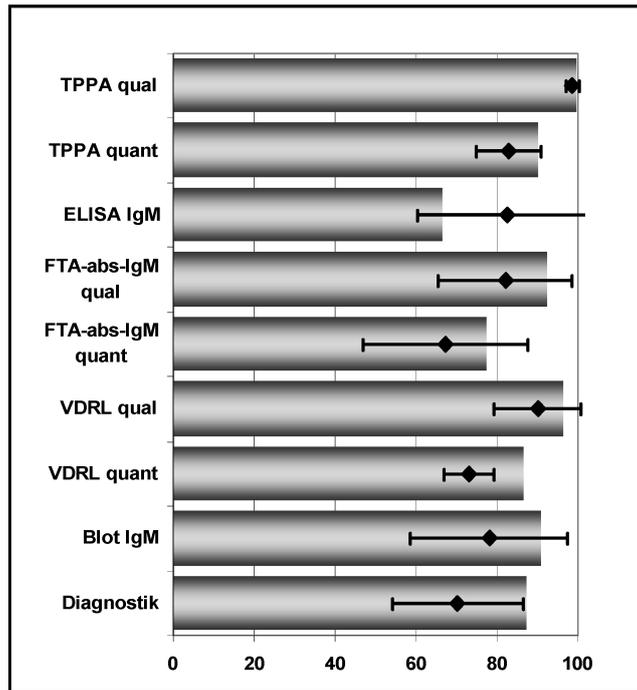


Abbildung 13: Gegenüberstellung der methodenabhängigen Gesamtbestehensquoten in der Lues-Serologie: a) Mittelwerte Proben des Jahrs 2006 (Balken) und b) der Mittelwerte aus den Proben aller 14 Ringversuche aus den Jahren 2000 bis 2006 (Raute mit Standardabweichung)

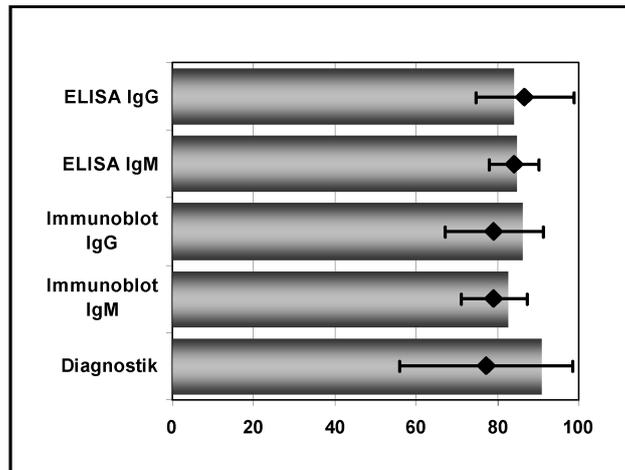


Abbildung 14: Gegenüberstellung der methodenabhängigen Gesamtbestehensquoten in der Borrelien-Serologie: a) Mittelwerte Proben des Jahrs 2006 (Balken) und b) der Mittelwerte aus den Proben aller 14 Ringversuche aus den Jahren 2000 bis 2006 (Raute mit Standardabweichung)

Bereichen der Laboratoriumsmedizin, wie der Klinischen Chemie, bekannt ist (Tabelle 4: Tetanus-Ak-Bestimmung und Tabelle 11: Diphtherie-Ak-Bestimmung). Als Beispiel für einen relativ präzise quantifizierbaren Parameter darf das Procalcitonin gelten, wobei hier das bisher eingeschränkte Spektrum an Reagenzienherstellern begünstigend zum Tragen kommen dürfte (Tabelle 12: Procalcitonin).

Mit weitem Abstand folgen in der dritten Kategorie schließlich die Parameter mit relativ niedrigem Standardisierungsgrad und entsprechend eingeschränkter diagnostischer Aussagekraft wie die Helicobakter-, Pertussis- und Chlamydien-Serologie mit bislang doch eher geringer

Vergleichbarkeit für die qualitativen und quantitativen Ergebnisse verschiedener Assays und Laboratorien (Tabelle 6 und Tabelle 8: Chlamydien-Serologie, Tabelle 10: Pertussis-Serologie).

Wie in Abbildung 13, Abbildung 14 (Durchschnittliche Bestehensquoten für die Ringversuche der Lues- und Borrelien-Serologie der letzten Jahre) gezeigt, fallen die Ergebnisse dieses Jahres in den Erwartungsbereich der letzten Jahre.

Verbesserungen sind offensichtlich, wenn überhaupt, nur in kleinen Schritten möglich (Abbildung 15). Auch die vorhandene Akkreditierung von Laboratorien hat offensichtlich einen geringeren Einfluss auf die Ergebnisquali-

Tabelle 18: Borrelien-Serologie: Vergleichende Darstellung der Bestehensquoten für akkreditierte und nichtakkreditierte Laboratorien für die Ringversuche 2000 bis 2006

		Anzahl Laboratorien	Anzahl Ergebnisse		Mittelwert	Standab	Range
ELISA IgG	n. akk.	475	2684	85,5 %	85,3 %	12,2 %	59,6 %-98,8 %
	akk.	58	426	91,5 %	90,3 %	12,1 %	60,9 %-100,0 %
ELISA IgM	n. akk.	519	3265	83,5 %	72,8 %	6,3 %	59,0 %-84,8 %
	akk.	60	493	90,7 %	71,9 %	5,4 %	59,0 %-79,7 %
Blot IgG	n. akk.	470	2727	79,3 %	78,6 %	11,9 %	60,1 %-97,1 %
	akk.	55	431	85,5 %	84,4 %	13,4 %	50,0 %-100,0 %
Blot IgM	n. akk.	501	2753	80,1 %	79,5 %	7,9 %	63,9 %-89,3 %
	akk.	55	440	84,8 %	83,3 %	8,5 %	70,0 %-95,2 %
Diagnostik	n. akk.	535	3258	78,9 %	77,6 %	20,7 %	14,7 %-96,9 %
	akk.	59	510	85,1 %	81,0 %	19,9 %	18,2 %-96,4 %

n. akk. (nicht akkreditiert), akk. (akkreditiert)

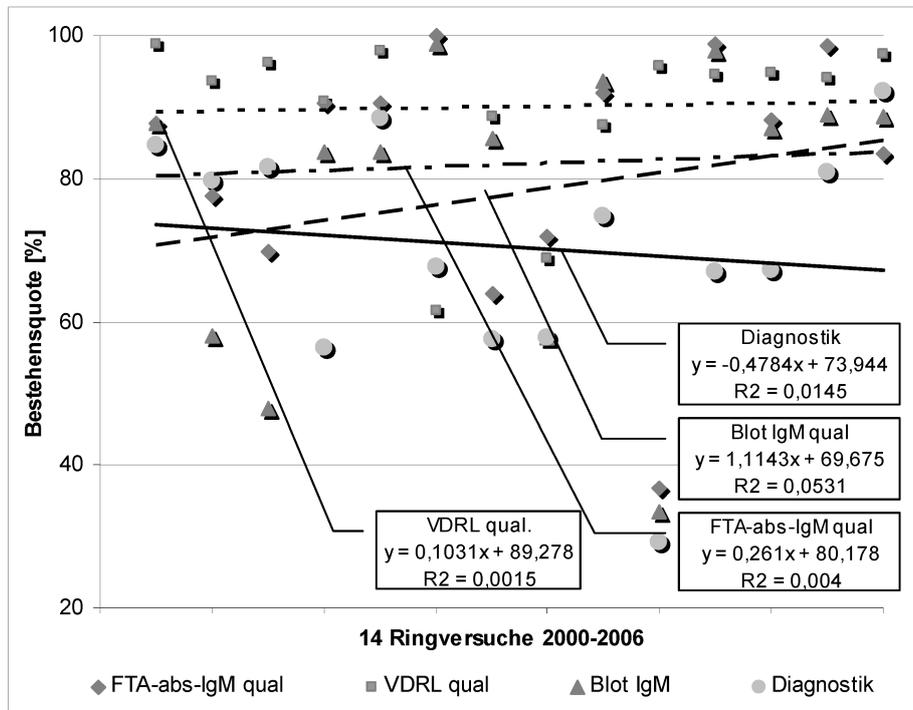


Abbildung 15: Trendgraphen: Darstellung der Bestehensquoten in zeitlicher Abfolge für ausgewählte Parameter der Lues-Serologie der Jahre 2000 bis 2006 sowie der daraus abgeleiteten linearen Regression für die einzelnen Untersuchungsparameter (y =) zur Beurteilung der Qualitätsentwicklung im Beobachtungszeitraum. Positive Steigung: tendentielle Verbesserung, negative Steigung: tendentielle Verschlechterung, der Qualität. R² : Bestimmtheitsmaß der linearen Regression.

tät als die Art und der Standardisierungsgrad des jeweiligen Untersuchungsparameters (Tabelle 18: Bestehensquoten akkreditierter versus nichtakkreditierter Laboratorien im Ringversuch Borrelien-Serologie) [11]. Dies liegt zum einen in der methodischen Begrenztheit der derzeit etablierten biologischen Testverfahren in der Infektionsserologie und zum anderen am Fehlen allgemein zugänglicher und gut evaluierter Kalibrations- und Referenzmaterialien. Auch bleibt festzustellen, dass die derzeitigen Marktbedingungen für In-vitro-Diagnostika eine Entwicklung hin zu besserer Standardisierung und höherer Ergebnisqualität für eine ganze Reihe der von uns geprüften Parameter nicht sonderlich befördern.

Während in den USA ein durch die Food and Drug Organization (FDA) und das Center for Devices and Radiological Health unabhängig kontrolliertes, komplexes regulatorischen System für die Zulassung neuer In-vitro-Diagnostika existiert, fehlt eine obligatorische unabhängige klinische Prüfung solcher Assays in Europa weitgehend [4]. Hierzulande werden, bis auf wenige Ausnahmen, entsprechend der Vorgaben der in vitro Diagnostika-Richtlinie lediglich die zuvor von den Herstellern erhobenen firmeneigenen Leistungsdaten zur Anwendbarkeit und Produktsicherheit nach Aktenlage durch sogenannte benannte Stellen geprüft [12]. So sind beispielsweise in Deutschland zurzeit Reagenzien ganz unterschiedlicher Qualität von mehr als

40 verschiedenen Herstellern für die Lues-Diagnostik auf dem Markt [4]. Ringversuche und nachgeschaltete Metaanalysen der Ergebnisse haben in den letzten Jahren kontinuierlich fortbestehende Probleme hinsichtlich der Testqualität, der Standardisierung und der Beurteilung von gängigen infektionsserologischen Testverfahren offengelegt [3], [4]. Externe Qualitätskontrollstudien im Rahmen der durch unabhängige Organisationen durchgeführten Ringversuche sind deshalb wichtiges Instrument der Qualitäts- und Marktüberwachung (Vigilance), wie in den einschlägigen europäischen Normen (DIN EN 14136) [5] gefordert. Ihnen kommt im freien Spiel der Kräfte auf dem Diagnostikmarkt auch weiterhin entscheidende Bedeutung zu. Fortbestehende Probleme oder gar Mängel in der Diagnostik sollen dabei nicht nur offengelegt und transparent diskutiert werden, sondern zugleich Problemlösungen anstoßen, die letztlich sowohl in den einzelnen Laboratorien, als auch hinsichtlich der technischen und regulatorischen Entwicklungen des Marktes eine ständige Verbesserung der Behandlungsqualität zum Ziel haben.

Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2009-1/lab000004.shtml>

1. GMS-lab-BISSG-Liste.pdf (52 KB)
Zusammenstellung der Zielwertlaboratorien der Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany (BISSGG)
2. GMS-lab-cut-off-Werte.pdf (85 KB)
Zusammenstellung der derzeit gültigen Grenzwerte für den infektionsserologischen Ringversuch

Literatur

1. Vogt W. Total Quality Management in der Laboratoriumsmedizin. Z ärztl Fortbildung Qualitätssicherung. 1998;92:717-21.
2. Hunfeld KP, Brade V. Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie – Standortbestimmung und Auswertung des Ringversuchs X/1999. Der Mikrobiologe. 2000;10:135-44.
3. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagedorn H-J, Schörner C, Mühlischlegel F, Brade V. Quality of Lyme disease serology Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report. Wien Klin Wochenschr. 2002;114(13-14):591-600.
4. Müller I, Brade V, Hagedorn HJ, Straube E, Schoerner C, Frosch M, Hlobil H, Stanek G, Hunfeld K-P. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the German infection serology proficiency testing program. J Clin Microbiol. 2006;44:1335-41. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1335-1341.2006
5. DIN EN 14136:2004-8 (D) Verwendung externer Qualitätssicherungsprogramme bei der Bewertung der Durchführung von Untersuchungsverfahren in der In-vitro-Diagnostik; Deutsche Fassung EN 14136:2004.
6. Entwurf der zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften für die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung auf dem Gebiet der Medizinischen Mikrobiologie B SPEZIELLER TEIL II Ringversuche in der Infektionsserologie. INSTAND Informationen. 2004;1:2-6.
7. Hunfeld KP, Müller I, Brade V. Externe Qualitätskontrolle in der bakteriologischen Infektionsserologie: Ringversuchsauswertung September 2001. Der Mikrobiologe. 2002;12:96-108.
8. Wichelhaus TA, Hunfeld K-P, Brade V. Pertussis. In: Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose. 7. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2008. p. 1627-9.
9. Müller I, Hunfeld, KP, Brade V. Bakteriologisch infektionsserologischer Ringversuch März 2003: Ergebnisse und Kommentare. Der Mikrobiologe. 2004;14:139-50.
10. European Diagnostic Manufacturer Association. European IVD market estimates 2004. EDMA; 2006 [zitiert 20. Juni 2009]. Available from: <http://www.bivda.co.uk/LinkClick.aspx?fileticket=Q1B%2BBamupKI%3D&tabid=1008&mid=1456&language=en-GB>
11. Müller I, Hunfeld KP, Brade V. Ist Laborqualität messbar? Eine vergleichende Ergebnisanalyse akkreditierter und nicht akkreditierter Laboratorien im bakteriologisch-infektionsserologischen Ringversuch. 57. Kongress der DGHM; Göttingen; 2005. Biospektrum 34. ISSN 0947-0867.
12. Richtlinie 98/79EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft [DE]. 1998:L331/1. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:331:0001:0037:DE:PDF> [zitiert 20 Juni 2009]

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. K.-P. Hunfeld, MPH
Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus
Nordwest, Steinbacher Hohl 2-26, 60488 Frankfurt/Main,
Deutschland
K.Hunfeld@em.uni-frankfurt.de

Bitte zitieren als

Müller I, Besier S, Hintereder G, Brade V, Hunfeld KP. Zur Qualität der bakteriologischen Infektionsserologie in Deutschland: eine Metaanalyse der infektions-serologischen Ringversuche des Jahres 2006 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM. GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2009;1:Doc04.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2009-1/lab000004.shtml>

Veröffentlicht: 20.10.2009

Copyright

©2009 Müller et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.