

Ergebnisse des bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND-Ringversuchs 2010: Eine zusammenfassende Analyse – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Results of the 2010 INSTAND proficiency testing trials for bacteriologic infection serology: a summary report

Abstract

External quality assessment schemes (EQUAS) in medical diagnostic laboratories are established as external elements of quality assurance in order to maintain reliability under continuously improving analytical results. Especially for serological diagnostics of infection, the individual quality standard regarding the overall interpretation of analytical findings resulting in a high class therapeutic recommendation shall be improved further. In this paper the encouraging findings of the EQUAS 2010 for bacteriologic infection serology performed by INSTAND, Germany are summarized in a standardized format and commented in our current publication.

Our results confirm the importance of continuous quality control measures, and disclose a considerable need for improvement in certain areas.

Keywords: external quality assessment, bacteriologic infection serology, microbiology

Zusammenfassung

Ringversuche haben sich im medizinisch diagnostischen Labor als externes Element der Qualitätssicherung zur Sicherung und kontinuierlichen Verbesserung von Analyseergebnissen etabliert. Insbesondere bei infektionsserologischen Fragestellungen soll gleichzeitig der individuelle Leistungsstand bezüglich der Zusammenführung unterschiedlicher Befundkonstellationen zu einer hochwertigen diagnostischen Aussage trainiert werden. Die insgesamt erfreulichen Ergebnisse der bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND-Ringversuche 2010 werden hier in standardisierter Form zusammengefasst und kommentiert.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer kontinuierlichen Qualitätsüberprüfung und legen ein nach wie vor erhebliches Verbesserungspotential in bestimmten Bereichen offen.

Schlüsselwörter: Ringversuch, externe Qualitätskontrolle, bakteriologische Infektionsserologie, Mikrobiologie

1 Einleitung

Laborleistungstests haben sich als externes Element der Qualitätssicherung bewährt und tragen im medizinischen Laboratorium zur Sicherstellung zuverlässiger Laborana-

lysen bei. Die kontinuierliche Überprüfung spezifischer Tests führt zur Verbesserung der Analysen und deren Bewertung, Ringversuche sind damit entscheidend für eine zuverlässige Diagnostik als elementarer Baustein in der Patientenversorgung [1], [2], [3].

D. Maneg¹

I. Müller^{1,2}

K.-P. Hunfeld^{1,2,3}

1 Zentralinstitut für
Labormedizin, Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene,
Krankenhaus Nordwest,
Frankfurt am Main,
Deutschland

2 INSTAND e.V., Düsseldorf,
Deutschland

3 Qualitätssicherungskommission
der DGHM, Hannover,
Deutschland

Die Teilnahme an Ringversuchen ermöglicht es medizinischen Laboren ihren aktuellen Leistungsstand abzurufen, um Schwerpunkte in der Weiterentwicklung zu definieren. Neben dem Bedarf an messtechnischer oder testspezifischer Optimierung können so auch Lücken z.B. in der Personalschulung erkannt werden. Ringversuche fördern darüber hinaus das Vertrauen in die eigenen Test- und Messverfahren, so dass Labore durch die Umsetzung der RiliBäk Anforderungen [1] auch von der Bestätigung ihrer Qualitätssicherungssysteme profitieren.

Der übergeordnete Vergleich von Messergebnissen verschiedener Labore ermöglicht die unabhängige Darstellung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden. Die Liberalisierung der europäischen *In-vitro*-Diagnostika hat zu einer Vielfalt an serologischen Assays mit teilweise großer Heterogenität bezüglich Sensitivität und Spezifität geführt. Dem Interlaborvergleich ergebnisrelevanter Messwerte kommt somit eine zunehmende Bedeutung hinsichtlich der frühzeitigen Erfassung von Trends und herstellereigenschaften zu [2] und wirkt als regulatorisches Instrument rein ökonomischen Entscheidungen zur Erhaltung eines hohen Qualitätsstandards entgegen. Infektionsserologische Nachweismethoden haben ihren festen Stellenwert im medizinischen Routinelabor bei der Diagnostik von anspruchsvollen und schwer anzüchtbaren Organismen. Über die Identifizierung des Erregers hinaus können z.T. weitere differenzialdiagnostische Aussagen über das Infektionsstadium als Grundlage einer qualifizierten Therapieempfehlung getroffen werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Ermittlung von Impftitern und einer Abschätzung des Impfschutzes.

2 Methoden

2.1 Probengewinnung, Durchführung und Bewertung

Für die serologischen Ringversuche wurde Serum verwendet, das mit dem Einverständnis von Blutspendern oder Probanden nach durchgemachter Infektion hergestellt und wie beschrieben [4], [5], [6] weiterverarbeitet wurde. Für den *Chlamydia trachomatis*-Antigen-Nachweis aus Urin sowie den *Chlamydia trachomatis*-IFT-Direktnachweis auf präparierten Objektträgern, wurden inaktivierte Zellkultur-Überstände einer *Chlamydia trachomatis*-Kultur (Stamm B, bereitgestellt vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena, Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Straube) verwendet [5].

2.2 Durchführung und Bewertung der Ringversuche

Für jeden infektionsserologischen Parameter wurden zwei Proben an die teilnehmenden Laboratorien versendet. Die meisten Ringversuche wurden halbjährlich (April und November) durchgeführt, für Yersinien-, Pertussis-, Cam-

pylobacter-, Mycoplasmen- und Coxiellen-Serologie wurde nur ein Ringversuch angeboten (Tabelle 1).

Der Umfang der dabei geforderten Angaben ergibt sich aus der momentan gültigen Praxis zur Auswertung der bei INSTAND durchgeführten bakteriologisch-infektionsserologischen Ringversuche [2] und der RiliBäk [1]. Die Angaben der Teilnehmer wurden EDV-technisch erfasst und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. (INSTAND e. V.), Düsseldorf, statistisch ausgewertet und gegebenenfalls zertifiziert [1].

Zielwertfindung und Bewertungsrichtlinien wurden nach den Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen [1] und der Verfahrensanweisung von INSTAND e. V. für die Durchführung infektionsserologischer Ringversuche [3] ermittelt und sind ausführlich in [4] zu finden. Die Ermittlung der Sollwerte beruht dabei auf einem Konsensergebnis von drei bis neun Zielwertlaboratorien. Eine aktualisierte Zusammenstellung der Zielwertlaboratorien der Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany (BISSGG) wird im Anhang 1 veröffentlicht. Angaben zu den unter Ringversuchsbedingungen geltenden Grenzwerten waren im Begleitheft zum Ringversuch und auf den Protokollbögen vermerkt und wurden bereits mehrfach als Übersicht publiziert [4], [7].

3 Ergebnisse

Die Proben 31/32 wurden für den Ringversuch April und Proben 62/63 für November 2010 versendet und in Zusammenarbeit mit INSTAND e. V. Düsseldorf ausgewertet. Den Auswertungen der Ringversuche in 2010 liegen Ergebnisse von 894 Einsendern, die an mindestens einem der Ringversuche teilgenommen haben, zugrunde. 705 der Teilnehmer stammen aus Deutschland und 189 Teilnehmer kamen aus ausländischen Laboren. Eine Analyse-spezifische Verteilung ist in Tabelle 1 dargestellt.

3.1 Antikörper gegen Tetanus-Toxoid (310)

3.1.1 Ermittlung der Zielwerte

Als Zielwert galt der Modalwert der qualitativen bzw. der Median der quantitativen Ergebnisse aller Zielwertlaboratorien. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 2 dargestellt. Für die Proben 32, 61 und 62 wurde als Bewertungsbereich eine Schwankungsbreite von $\pm 40\%$ um den ermittelten Zielwert zugelassen. Für Probe 31 wurde ein fester Bewertungsbereich mit einer Konzentration von 0 bis 0,099 IU/ml gewählt.

3.1.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Alle Proben stammten von klinisch gesunden Blutspendern. Die Tetanus-Schutzimpfung des Spenders von

Tabelle 1: INSTAND-Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie

Instand Index Nr.	Untersuchungsgruppe	04/2010 Teilnehmer N=894	09/2010 Teilnehmer N=894
310	Antikörper gegen Tetanus-Toxoid	145	137
311	Antikörper gegen <i>Treponema pallidum</i>	450	436
312	Antikörper gegen <i>C. trachomatis</i>	255	250
313	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis (Ag)	40	37
314	Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i>	230	217
315	Antikörper gegen Yersinien	232	-
316	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis-IFT	43	34
317	Antikörper gegen <i>Bordetella pertussis</i>	-	195
318	Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid	130	124
319	<i>Campylobacter</i> -Serologie	99	-
320	Procalcitonin	184	186
321	Antikörper gegen Streptokokken	362	362
323	Rheumafaktor	255	234
324	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	227
325	<i>Coxiella burnetii</i>	-	88
331	Antikörper gegen Salmonellen	126	122
332	Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i>	397	377
334	Antikörper gegen <i>Helicobacter pylori</i>	213	207

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 2: Tetanus ELISA: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben aus dem Jahr 2010

spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N=132/N=123 Zielwert [IU/ml] Bewertungsbereich	Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
		neg./gw./pos	99,2	positiv 3,50	98,3	positiv 2,4 (1,48 - 3,31)	100	positiv 3,7 (2,27-5,06)	100
		(0,0-0,099)	94,4	(2,10- 4,9)	81,8		79,7		82,0
	Diagnostik N=132		96,3		88,1		92,2		99,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Probe 31 lag bereits mehr als 15 Jahre zurück. Entsprechend konnte bei diesem Spender kein ausreichender Immunschutz festgestellt werden und eine Auffrischimpfung sollte umgehend erfolgen. Bei den Proben 32, 61 und 62 ließ sich ein ausreichender Immunschutz nachweisen. Eine Auffrischung wird frühestens in 5 bis 10 Jahren empfohlen.

Die teilnehmenden Laboratorien verwendeten durchgängig ELISA-Testsysteme. Die Bestehensquoten im qualitativen Bereich liegen im Trend der Vorjahre bei nahezu 100%. Im Bereich der quantitativen Analytik ist jedoch weiterhin eine starke Variabilität festzustellen. Zwar werden negative Proben gut erkannt und richtig interpretiert (Bestehensquote Probe 31 quant./Diagnostik 94/96%), doch zeigen sich im qualitativen Ergebnisbereich herstellerabhängige Schwankungen, die zu Beste-

ehensquoten von nur 58–97% führen (Probe 32, 61, 62). Häufig kann diese Heterogenität einem hohen bzw. niedrigem quantitativen Ergebnisbereich (>1 bzw. <0,1) zugeordnet werden. Diese Tendenz konnte in den vergangenen Jahren wiederholt beobachtet werden [4], [7], [8] und führt zu Fehlinterpretationen hinsichtlich der diagnostischen Bewertung und somit zu unpräzisen Impfpfehlungen.

3.2 Antikörper gegen *Treponema pallidum* (311)

3.2.1 Klinische Information

Probe 31 und 62 stammten von klinisch gesunden Blutspendern ohne serologischen Hinweis auf eine Infektion.

Tabelle 3: Lues-Diagnostik: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchproben des Jahres 2010

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual. N=111	negativ	98,2	positiv	96,4	positiv	93,9	negativ	92,7
	TPHA qual./quant. N=152 / N=105	negativ	96,2	positiv	91,0	positiv	96,5	negativ	98,8
	Zielwert [Titer]	-		320		320		-	
	Bewertungsbereich	(0-79,9)	98,1	(80-1280)	93,3	(80-1280)	88,6	(0-79,9)	100
	TPPA qual./quant. N=191 / N=193	negativ	98,0	positiv	98,5	positiv	97,7	negativ	97,7
	Zielwert [Titer]	-		640		640		-	
Bewertungsbereich	(0-79,9)	99,5	(160-2560)	96,5	(160-2560)	95,6	(0-79,9)	98,4	
VDRL qual./quant. N=117 / N=201	Zielwert [Titer]	negativ	98,2	neg./gw.	86,0	negativ	84,8	negativ	99,0
	Bewertungsbereich	(0-0,990)	93,7	(0-1)	90,3	(0-0,990)	86,2	(0-0,990)	97,4
	Kardioliipin qual./quant. N=27 / N=28	negativ	100	neg./gw.	100	negativ	95,8	negativ	91,7
Zielwert [Titer]	-		-		-		-		
Bewertungsbereich	(0-4,90)	100	(0-5,00)	100	(0-4,99)	96,2	(0-4,99)	88,5	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=42	negativ	78,0	positiv	80,5	positiv	97,6	negativ	97,6
	Blot qual. N=160	negativ	94,5	positiv	95,7	positiv	100	negativ	98,7
	FTA-abs qual./quant. N=109 / N=52	negativ	95,6	positiv	98,2	positiv	98,1	negativ	95,1
Zielwert [Titer]	-		160		160		-		
Bewertungsbereich	(0-4,9)	96,2	(40-640)	83,0	(40-640)	82,4	(0-4,99)	100	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=37	negativ	97,5	negativ	90,0	negativ	97,1	negativ	97,0
	Blot qual. N=169	negativ	97,7	negativ	96,0	negativ	98,2	negativ	97,5
	FTA-abs qual./quant. N=71 / N=47	negativ	94,6	negativ	94,6	negativ	98,5	negativ	100
Zielwert [Titer]	-		-		-		-		
Bewertungsbereich	(0-4,9)	100	(0-4,9)	91,7	(0-4,9)	95,6	(0-4,9)	100	
Diagnostik	N=341		98,6		78,5		81,1		94,9

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Bei den Proben 32 und 61 handelt es sich jeweils um eine latente nicht behandlungsbedürftige Infektion: Probe 32 stammt von einem Blutspender, der sich bereits vor mehreren Jahren einer erfolgreichen Syphilistherapie unterzogen hatte; Probe 61 wurde einem Patienten (Syphilis Stadium I) ca. 4-5 Jahre nach suffizienter Therapie entnommen.

3.2.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer Zielwert diente der Modal, als quantitativer Zielwert der Median der von den Zielwertlaboratorien ermittelten Testergebnisse. Zielwerte, Bewertungsbereiche (± 2 Titerstufen) sowie Bestehensquoten können Tabelle 3 entnommen werden.

3.2.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Bei den Spendern von Probe 31 und 62 lag serologisch kein Hinweis auf eine Infektion vor; ihr Blut ist somit zur Transfusion geeignet. Die Befundkonstellation der Proben 32 und 61 spricht für eine latente nicht behandlungsbedürftige Syphilisinfektion, die jeweiligen Probanden sind entsprechend der aktuellen Richtlinien [9] nicht als Blutspender qualifiziert. Die serologische Diagnostik zeichnete sich durch einen positiven Suchtest bei negativem VDRL und spez. IgM-Nachweis aus, der spez. IgG-Nachweis war positiv als Ausdruck einer Seronarbe nach suffizienter Therapie.

Wie bereits in den vergangenen Jahren konnte auch in 2010 das hohe Niveau der Syphilisdiagnostik (Bestehensquoten 77-100%) bestätigt werden und besonders die

etablierten Testverfahren (TPHA, TPPA und KBR) zeigen einen gleichbleibend und probenunabhängigen Standardisierungsgrad. Der VDRL-Test zeigte in den vergangenen Jahren bei der quantitativen Auswertung eine große Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit durchschnittlichen Bestehensquoten von über 90% [7], rückblickend wurden jedoch bereits in den letzten Jahren Schwierigkeiten bei der richtigen Einstufung von grenzwertigen bzw. schwach positiven Proben beobachtet. Bei der diesjährigen Auswertung wird dies durch eine Bestehensquote für die negativen Proben von qual. 98/99% und entsprechend für die Proben mit Latenzstadium von lediglich 86/85% verdeutlicht.

Die komplexe Stufendiagnostik und die teilweise anspruchsvolle Zusammensetzung von Einzelergebnissen stellt oft eine Herausforderung dar, die sich besonders in der Bewertung einer Therapienotwendigkeit aber auch in einer Beurteilung hinsichtlich der Zulassung als Blutspender ausdrückt. So liegen die Bestehensquoten in der diagnostischen Gesamtbewertung bei *negativen* Proben wie auch in den vergangenen Jahren in den meisten Fällen deutlich über 95%.

Die diagnostische Bewertung von Proben mit *positivem* Suchtest, insbesondere mit einer Syphilis Z. n. Therapie in Kombination mit einer Beurteilung hinsichtlich der Zulassung als qualifiziertem Blutspender liegt deutlich darunter (Probe 32/61 79%/81%). Diese Ergebnisse sind teilweise mit dem variablen Bild einer latenten Infektion zu erklären (grenzwertig/schwach positiver VDRL), ca. 10% der Einsender dokumentierten einen unklaren Befund bzw. die Notwendigkeit weiterer Kontrollen. Bei der hier diskutierten Befundkonstellation ist insbesondere bei der Ablesung des VDRL-Tests auf einen direkten Ver-

gleich der Partikelstärke gegenüber der Negativkontrolle zu achten und alle Einzelergebnisse (z.B. klassenspezifische Immunantwort) in die Befundinterpretation einzubeziehen. Nicht zufriedenstellend ist dabei der Anteil der Einsender, die Probe 32 (12%) und Probe 61 (10%) als behandlungsbedürftig bzw. zur Transfusion geeignet einstufen. Auch im Hinblick auf eine von 2010 bis 2012 um >40% gestiegene Zahl der Syphilis-Meldungen (Männern und Frauen) und einer Inzidenz von 5,4 pro 100.000 Einwohnern in 2012 (RKI Nov. 2013), sind weitere Anstrengungen wünschenswert.

Nach der im RV 2009 bereitgestellten Probe 62 mit latentem Infektionsstatus und einer erreichten diagnostischen Gesamtbewertung von nur 70% wurden in 2010 erneut 2 Proben (32/61) mit ähnlichen Charakteristika versendet die mit einer deutlichen Verbesserung der Quoten (+10%) bewertet werden konnten (32/61 79/81%).

3.3 Antikörper gegen Chlamydia trachomatis (312)

3.3.1 Ermittlung der Zielwerte

Die qualitativen und quantitativen Zielwerte der Tests wurden aus dem Modal bzw. Median der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien ermittelt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

3.3.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Probe 31, 32 und 61 stammten von einem gesunden Blutspender ohne Hinweis auf eine Infektion. Probe 62 wurde vom Konsiliarlabor für Chlamydien (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Direktor: Prof. Dr. med. E. Straube) zur Verfügung gestellt und stammte von einer Patientin mit einer molekularbiologisch gesicherten, behandelten (Re-?) Infektion vor ca. 3 Monaten. Die Probe zeigte schwach positive Befunde als Ausdruck einer zurückliegenden Infektion und wurde bei schwacher Reaktivität großzügig bewertet (Bestehensquote 83–100%).

3.4 Chlamydia trachomatis-Direktnachweis (ELISA/Sondenhybridisierung/Enzym-Nachweise) (313)

3.4.1 Ermittlung der Zielwerte

Die Ermittlung der qualitativen Zielwerte erfolgte mithilfe der von den Zielwertlaboratorien (N=3–4) gemessenen Werte. Es wurden in diesem Ringversuch nur noch Verfahren zertifiziert, die ohne DNA-Amplifikationstechniken auskommen. Zielwerte und Bestehensquoten können Tabelle 5 entnommen werden.

3.4.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Proben 31 und 62 in diesem Ringversuch bestanden aus für *Chlamydia trachomatis* negativ getestetem sterilen Urin. Die positiven Proben 32 und 61 wurden mit $1,5 \times 10^4$ IFUs bzw. $1,5 \times 10^3$ IFUs aus einer inaktivierten *Chlamydia trachomatis*-Kultur (Prof. Straube, Uni Jena) versetzt.

Die Bestehensquoten für die negativen Proben 31 und 62 war für alle Verfahren mit 88–100% sehr gut. Die beiden positiven Proben zeigen dagegen eine deutliche Heterogenität der Methoden auf, der sich in einem breiteren Bewertungsbereich von 40–100% ausdrückt. Auffällig ist das im Vergleich der Vorjahre etwas weniger gute Abschneiden der Verfahren zum Antigennachweis mittels Sondenhybridisierung mit einer Quote von 89–100% im Vergleich zu den Ergebnissen 2008/9 mit 100% über alle Proben [7], [10].

3.5 Chlamydia trachomatis-Direktnachweis mittels IFT (316)

3.5.1 Probeninformation

Die Objektträger von Probe 31 und 62 wurden mit nicht infizierten Zellen aus Zellkultur (HL-60-Zellen) beschichtet. Bei den positiven Proben 32 und 61 wurden die Objektträger mit Zellen aus Zellkultur versetzt mit *Chlamydia trachomatis* aus Kulturüberstand (Prof. Straube, Uni Jena) beschichtet. Für Probe 32 befanden sich ca. $1,8 \times 10^4$ IFUs, bei Probe 61 $2,3 \times 10^4$ IFUs auf den Objektträgern. Alle Objektträger wurden vor dem Versand fixiert, um eine ausreichende Stabilität zu gewährleisten.

3.5.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer Zielwert diente der Modal aller Teilnehmerergebnisse. Zielwert und Bestehensquoten können Tabelle 5 entnommen werden.

3.5.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Sowohl die Bestehensquoten für die Analytik (75–97%) als auch die klinische Bewertung (74 bis 100%) liegen etwas unter den Vorjahresergebnissen.

3.6 Antikörper gegen C. pneumoniae (314)

3.6.1 Ermittlung der Zielwerte

Für die qualitativen und quantitativen Zielwerte wurde der Modal bzw. Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien verwendet (Tabelle 6).

Tabelle 4: *Chlamydia trachomatis*-Ak-Nachweis: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

		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=18 / N=18	negativ	100	neg./Eigenh	93,8	negativ	100	negativ.	100
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-9,90)	100	(0-9,9)	94,1	(0-9,9)	100	(0-9,9)	100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=192	negativ	99,5	negativ	99,0	negativ	100	neg./ gw./pos.	100
	Blot qual. N=28	negativ	100	negativ	100	negativ	100	neg./ gw./pos.	100
	MIFT qual./quant. N=35 / N=33	negativ	87,2	negativ	87,2	negativ	93,5	neg./ gw./pos.	96,8
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	82,9	(0-19,9)	80,0	(0-19,9)	86,7	(0-80,0)	83,3
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=197	negativ	99,5	negativ	98,5	negativ	99,5	negativ	98,5
	Blot qual. N=26	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=28 / N=28	negativ	96,9	negativ	87,5	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	96,2	(0-19,9)	92,3	(0-19,9)	95,7	(0-19,9)	95,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=18	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=25 / N=22	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	95,8
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	95,8
	Diagnostik N=219		97,8		97,3		99,5		97,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 5: *Chlamydia trachomatis*-Direktnachweis: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

		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=15	negativ	92,3	positiv	76,9	positiv	100	negativ	87,5
	PCR/LCR qual. N=15	negativ	100	positiv	88,9	positiv	91,7	negativ	91,7
	Antigen und and. Verfahren qual. N=6	negativ	100	positiv	40	positiv	100	negativ	100
	Diagnostik N=24		95,8		91,7		95,8		95,8
316	IFT qual. N=32	negativ	91,7	positiv	97,2	gw./pos.	75,0	negativ	96,4
	Diagnostik N=31		94,1		97,1		74,1		100

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 6: *Chlamydia pneumoniae*-Ak-Nachweis: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

		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=24 / N=24	negativ.	100	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-9,9)	96,0	(0-9,9)	100	(0-9,9)	100	(0-9,9)	100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=163	negativ	95,3	positiv	87,6	negativ	97,5	negativ	100
	Blot N=27	negativ	96,3	gw./pos.	51,9	negativ	100	negativ.	92,6
	MIFT qual./quant. N=39 / N=38	negativ	97,6	positiv	90,5	negativ	94,3	negativ	94,3
	Zielwert [Titer]	-		160		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	87,8	(40-640)	95,1	(0-19,9)	88,2	(0-19,9)	88,2
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=156	negativ.	98,1	negativ	96,2	negativ	99,3	negativ	100
	Blot N=25	negativ.	100	negativ	80,0	negativ.	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=28 / N=25	negativ	100	negativ	87,1	negativ.	96,0	negativ	96,0
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	96,3	(0-19,9)	88,9	(0-19,9)	95,7	(0-19,9)	95,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=100	negativ.	68,0	negativ	98,1	negativ	79,4	negativ	99,0
	MIFT qual./quant. N=29 / N=28	negativ	90,0	negativ	100	negativ	96,3	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-	
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	86,7	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100
	Diagnostik N=202		84,8		87,8		92,7		97,9

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

3.6.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Alle Proben wurden klinisch gesunden Blutspendern entnommen. Für Probe 31, 61 und 62 ergab sich aus der Analytik kein Hinweis auf eine akute *C. pneumoniae*-In-

fektion. Der Befund von Probe 32 mit einem isolierten Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern spricht für eine abgelaufene Infektion mit IgG-Seronarbe, die sich besser im ELISA und MIFT darstellen ließ. Trotz großzügiger Wertung des IgG-Blots (positiv/grenzwertig) wurde hier nur eine Bestehensquote von 52% erreicht.

Tabelle 7: Yersinien-spezifischer AK-Nachweis: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

			Probe 31		Probe 32	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	Y. enter.03 qual./quant. N=30 / N=27	Zielwert [Titer]	negativ	96,7	negativ	86,7
		Bewertungsbereich	-		-	
			(0-99,0)	96,3	(0-99,9)	96,3
	Y. enter.09 qual./quant. N=30 / N=27	Zielwert [Titer]	negativ	100	negativ	96,7
		Bewertungsbereich	-		-	
			(0-99,0)	100	(0-99,0)	96,3
spezifischer IgG-Nachweis	Y. pseudotub. qual./quant. N=27 / N=25	Zielwert [Titer]	negativ	100	negativ	100
		Bewertungsbereich	-		-	
			(0-99,0)	100	(0-99,0)	100
	ELISA qual. N=119		positiv	98,3	positiv	95,8
	Blot qual. N=147		positiv	97,3	positiv	98,0
	Diagnostik N=221			75,1		86,0
N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)						

Die analytischen Bestehensquoten sind durchweg zufriedenstellend und liegen im Ergebnisbereich der vergangenen Jahre. Trotz einer ansonsten eindeutig negativen Analytik für die Proben 31, 61 und 62 liegt die diagnostische Gesamtbewertung nur bei 85–98% und damit unter den Erwartungen.

3.7 Antikörper gegen Yersinien (315)

3.7.1 Ermittlung der Zielwerte

Die Festlegung der qualitativen Zielwerte erfolgte mittels Modal der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien (Tabelle 7). Bei den negativen Proben wurde für die quantitativen Angaben ein Bewertungsbereich von 0 bis zum Cutoff-Titer von <100 zugelassen.

3.7.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Proben 31 und 32 wurden klinisch gesunden Blutspendern entnommen. Beide Proben zeigten einen isolierten IgG-Nachweis bei negativem Widal-Test, IgM- und IgA-Nachweisen (Für Probe 32 wurden auch IgA negative bzw. grenzwertige Ergebnisse zugelassen). Die Befundkonstellation beider Proben spricht diagnostisch somit für eine zurückliegende Yersinien-Infektion mit IgG-Seronegarität.

Die Bestehensquoten für die Widal-Reaktion haben sich mit 87–100% leicht verbessert gegenüber den Werten der Vorjahre. Für den spezifischen Antikörpernachweis mittels ELISA bzw. Immunoblot konnte im Bereich der IgG- und IgM-Antikörper ein sehr guter Bestehensbereich von 96–100% ermittelt werden. Der Nachweis von spezifischem IgA ist dagegen mit 76–85% im ELISA bzw. 82–87% im Immunoblot nicht zufriedenstellend und liegt deutlich unter den Werten der vergangenen Jahre. Aufgrund des schwach reaktiven Ergebnisses der IgA-Bestimmung

kam es zu Fehlinterpretationen bezüglich des Infektionsstatus was sich in der diagnostischen Bewertung mit einer Quote von nur 75,1% (Probe 31) widerspiegelt. Zwar ist die Rolle des IgA-Antikörpers im Verlauf einer Yersinien-Infektion noch nicht abschließend geklärt, bei negativem Widal-Test und negativem IgM-Nachweis konnte nur aufgrund der schwachen IgA-Reaktivität ein Hinweis auf akute bzw. frische Infektion nicht für die Bewertung zugelassen werden. Ein Hinweis auf eine Folgeerkrankung wurde aber bei der Bewertung akzeptiert. Dennoch ergab sich lediglich eine Bestehensquote von 86%. Die hier diskutierte Befundkonstellation unterstreicht die ergänzende Rolle des ELISA bei der Diagnostik einer akuten Yersinien-Infektion. Im Besonderen aber soll die Bedeutung bei der Abklärung chronisch entzündlicher Prozesse hervorgehoben werden.

3.8 Antikörper gegen Bordetella pertussis (317)

3.8.1 Ermittlung der Zielwerte

Die qualitativen Zielwerte der Tests wurden aus dem Modal der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien ermittelt (Tabelle 8), zusätzlich ging noch die Analyse des Referenzentrums mit ein. Quantitative Angaben wurden wissenschaftlich ausgewertet [11], aber nicht zertifiziert.

3.8.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Bei Probe 61 handelte es sich um die aktuelle internationale Referenzpräparation der WHO für Pertussis. Die Probe wurde von Herrn Prof. Dr. med. Wirsing v. König im Rahmen einer Studie zur Überprüfung kommerziell verfügbarer serologischer Testsysteme [11] zur Verfügung gestellt. Die Referenzprobe enthält spezifische Antikörper

Tabelle 8: *Bordetella pertussis*-spezifischer Ak-Nachweis: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

Bor. Pertussis 317		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA (PT+ FHA) qual. N=111	positiv	97,3	negativ	98,2
	ELISA (PT) qual. N=47	positiv	100	negativ	100
	Blot qual. N=63	positiv	98,4	negativ	95,2
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=113	negativ	96,5	negativ	96,5
	Blot qual. N=11	negativ	100	negativ	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA (PT+ FHA) qual. N=110	positiv	82,7	negativ	94,6
	ELISA (PT) qual. N=46	gw./pos.	65,2	negativ	86,9
	Blot qual. N=64	positiv	96,9	negativ	98,4
Diagnostik N=184			99,5		95,6

peraktivitäten gegen folgende Antigene: IgG-anti PT (106 IU/ml), IgG-anti FHA (122 IU/ml), IgA-anti PT (18 IU/ml), IgA-anti FHA (86 IU/ml) und IgM-anti FHA/PT (0 IU/ml). Probe 62 wurde von einem klinisch gesunden Blutspender mit einer pertussis-spezifischen Antikörperverteilung im niedrigen Konzentrationsbereich gewonnen. In vergleichenden Messungen zum oben genannten WHO Standard wurde die Probe folgendermaßen charakterisiert: IgG-anti PT (<2 IU/ml), IgG-anti FHA (2 IU/ml), IgA-anti PT (<2 IU/ml) und IgA-anti FHA (2 IU/ml).

Bei sehr gut vorcharakterisiertem Probenmaterial zerfielen die IgG-ELISA im Hinblick auf die quantitativen Resultate im Wesentlichen in zwei Kollektive: solche die quantitative Ergebnisse offensichtlich in IU/ml berichten und andere die artifizielle assay-spezifische Units verwenden. An eine einheitliche Zertifizierung war daher nicht zu denken.

Die Ergebnisse für IgA-Antikörper fielen, wie schon zuvor beobachtet, insgesamt wieder wesentlich variabler als für IgG-Antikörper aus. Die Bewertung war dabei jedoch unproblematisch mit Bestehensquoten von 65–100%.

Die diagnostische Aussage quantitativer Testergebnisse unter Routinebedingungen ist mit Blick auf die Heterogenitäten innerhalb und zwischen den Testkollektiven ausgesprochen zweifelhaft. Lediglich 37% der Teilnehmer verwendeten die von den EU Referenzlaboratorien empfohlenen PT ELISAs, die eine quantitative Angabe in IU/ml erlauben. Nach aktueller Literaturlage ist eine aussagekräftige Interpretation der Pertussis-Serologie derzeit nur auf Grundlage solider quantitativer Angaben möglich. Entsprechend sind die m. H. von polyvalenten ELISA bzw. Immunoblots gewonnenen quantitativen Aussagen kritisch zu hinterfragen [11].

Eine weitere Standardisierung und zunehmende Vergleichbarkeit der kommerziellen Tests ist deshalb weiterhin anzustreben. Trotz der angesprochenen Schwierigkeiten konnte eine sehr gute diagnostische Gesamtbewertung (99,5/95,6%) erzielt werden, die Werte liegen damit deutlich über dem Vorjahresniveau.

Ein Test zur zuverlässigen Unterscheidung von Impfantwort und Antikörperbildung ist nach wie vor nicht verfügbar, deshalb werden unter Routinebedingungen auch weiterhin altersabhängige CutOff-Grenzen empfohlen,

eventuell unter Einbezug der Impfanamnese. Eine sichere Aussage zur Immunität kann aufgrund des diagnostizierten Titers nicht gegeben werden.

3.9 Antikörper gegen Diphtherietoxoid (318)

3.9.1 Ermittlung der Zielwerte

Alle Proben stammen von gesunden klinisch unauffälligen Blutspendern. Als qualitativer bzw. quantitativer Zielwert galt der Modal bzw. Median der Ergebnisse der Zielwertlaboratorien. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 9 dargestellt. Für Probe 32 wurde ein fester Bewertungsbereich mit Konzentrationen von 0 bis 0,099 IE/ml gewählt. Für die Proben 31, 61 und 62 wurde ein Bewertungsbereich mit einer Schwankungsbreite von $\pm 40\%$ um den ermittelten Zielwert zugelassen.

3.9.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für Probe 32 konnte kein ausreichender Immunschutz ermittelt werden. Bei allen anderen Proben war ein ausreichend hoher Impftiter vorhanden, eine Impfung sollte frühestens in 5 Jahren (Probe 32, 61, 62) bzw. in 5 bis 10 Jahren (Probe 62) empfohlen werden. Die Bestehensquoten für die qualitativen Ergebnisse und die klinische Bewertung waren mit 98,2% sehr gut. Die quantitative Analytik fiel mit einer Bestehensquote von 86–93% noch leicht besser als die bereits guten Vorjahresergebnisse aus [7], [10]. Auch die diagnostische Gesamtbewertung bereitet, wie bereits in den letzten Ringversuchsauswertungen beschrieben, keine Schwierigkeiten und führt zu einer korrekten Einschätzung des Immunstatus mit einer Bestehensquote von 97,4–99,1.

Tabelle 9: Diphtherie-Toxoid-Ak: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N=108 / N=124	positiv	98,2	neg./gw./pos	98,2	positiv	98,1	positiv	98,1
	Zielwert [IU/ml]	0,360		--		0,4		0,8	
	Bewertungsbereich	(0,21-0,50)	86,0	(0,0-0,099)	93,0	(0,22-0,50)	86,6	(0,5-1,11)	85,7
	Diagnostik N=121		97,6		98,4		97,4		99,1

Tabelle 10: Campylobacter-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

Campylobacter-Serologie 319		Probe 31		Probe 32	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. N=27 / N=25	gw./positiv	66,7	gw./positiv	81,5
	Zielwert [Titer]	20-		40	
	Bewertungsbereich	(10-80)	62,1	(10-160)	82,8
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=44	gw./positiv	59,1	gw./positiv	93,2
	Blot qual. N=29	neg./gw.	93,1	gw./positiv	79,3
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=10	neg./gw.	90,0	neg./gw.	80,0
spezifischer IgA-Nachweis	Blot qual. N=30	neg./gw.	93,3	neg./gw.	96,7
	Diagnostik N=96		43,8		79,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

3.10 Campylobacter (319)

3.10.1 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitative bzw. quantitative Zielwerte wurde der Modal bzw. Median der Teilnehmerergebnisse verwendet. Für die positive Probe 31 und die negative Probe 61 (mit messbaren Werten, die allerdings unterhalb des Cutoffs lagen) war ein Bewertungsbereich von 27% um den Zielwert zulässig, für die Proben 32 und 62 ein Bereich von 0 bis zum Cutoff-Wert von 0,5 ng/ml (Tabelle 10).

3.10.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Beide Proben (31/32) stammten von Patienten mit kurzfristig zurückliegender kulturell gesicherter Campylobacter-Infektion (Probe 31: kulturbestätigte *Campylobacter lari*-Infektion). Sie wurden den Patienten 5–7 Wochen nach Infektion entnommen und wiesen neben einer grenzwertig/positiven KBR IgG-Antikörper auf. Die testabhängigen serologischen Gesamtbestehensquoten liegen bei eindeutiger klinischer Diagnose und klaren konventionellen mikrobiologischen Befunden nur zwischen 59 und 97%. Bei der klinischen Bewertung wurden bereits großzügig alle Hinweise auf eine Infektion anerkannt. Nach wie vor wird mit den verfügbaren kommerziellen Testsystemen nur ein enges Spektrum der großen antigenetischen Diversität des Erregers abgebildet. Den Herstellern ist es bisher nicht gelungen durch weitere Optimierung der antigenen Komponenten eine weitere Spreizung der Messergebnisse zu erreichen und damit akute Infektionen zuverlässig von unspezifischen KBR und ELISA

IgG-Titern abzugrenzen (21% der gesunden Blutspendern weisen einen KBR von 1:≥5 auf, der entsprechende IgG-Anteil liegt vermutlich noch darüber). Die Befunde zeigen die Grenzen eines serologischen Nachweises zur sicheren Abgrenzung einer akuten Campylobacter-Infektionen auf und stellen den diagnostischen Stellenwert für die Akutdiagnostik weiterhin in Frage.

3.11 Procalcitonin (320)

3.11.1 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitative bzw. quantitative Zielwerte wurde der Modal bzw. Median der Teilnehmerergebnisse verwendet. Für die positive Probe 31 und die negative Probe 61 (mit messbaren Werten, die allerdings unterhalb des Cutoffs lagen) war ein Bewertungsbereich von 27% um den Zielwert zulässig, für die Proben 32 und 62 ein Bereich von 0 bis zum Cutoff-Wert von 0,5 ng/ml (Tabelle 11).

3.11.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die negativen Proben 31 und 61 stammen von gesunden Blutspendern. Die Proben 32 und 62 wurden mit Rückstellproben von septischen Intensivpatienten gepoolt, die Zielwerte der Proben lag für Probe 32 bei 2,8 ng/dl und Probe 62 bei 1,3 ng/dl.

Procalcitonin hat seinen Stellenwert als Parameter in der frühzeitigen Diagnostik systemisch infektiöser Prozesse verfestigt, was sich in der kontinuierlich steigenden Teilnehmerzahl zeigt.

Tabelle 11: Procalcitonin: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchproben des Jahres 2010

		N	Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	Alle qual.	N=55	negativ	96,5	positiv	94,7	negativ	92,5	positiv	86,8
	Methode 1 semiquant. [ng/ml]	N=24	< 0,5	92,0	≥ 0,2 - < 2	96,0	< 0,5	95,7	0,5 - < 2	87,0
	Methode 2 quant.	N=77								
	Zielwert [ng/ml]				2,8				1,3	
	Bewertungsbereich		(0 - 0,5)	98,6	(2,2 - 3,3)	93,3	(0 - 0,5)	100	(0,98 - 1,64)	92,5
	Methode 3 quant.	N=29								
Zielwert [ng/ml]					2,8			1,3		
Bewertungsbereich		(0 - 0,5)	100	(2,2 - 3,3)	75,0	(0 - 0,5)	100	(0,98 - 1,64)	92,3	
Diagnostik		N=139		96,3		80,9		96,3		78,6

Methode 1: Immunchromatographie, **Methode 2:** Lumineszenz-Immunoassay, **Methode 3:** homogener Fluoreszenz Immunoassay
N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Die Bestehensquoten der negativen Proben liegen wie auch in den Vorjahren bei 93–100% und korrelieren damit sehr gut mit der diagnostischen Gesamtbewertung von 96,3%.

Die Ergebnisse der positiven Proben 32 (Zielwert 2,8: systemische Infektion wahrscheinlich) und 62 (Zielwert 1,3: Hinweis für systemische Infektion) machen auch in diesem Jahr starke herstellerabhängige Schwankungen deutlich, so dass eine Gesamtauswertung über alle Methoden wiederholt nicht möglich war. Die Gründe hierfür wurden bereits im Vorjahresbericht ausführlich diskutiert [10], eine einheitliche und vergleichbare Bestimmung von Procalcitonin ist weiterhin anzustreben. Die diagnostische Bewertung von 79% bzw. 81% liegt etwa im Bereich der vorangegangenen Ergebnisse, könnte jedoch auf Grundlage der guten analytischen Bestehensquoten durch eine Vereinheitlichung der Analytik bezüglich der diagnostischen Aussage deutlich darüber liegen.

3.12 Antikörper gegen Streptokokken (321)

3.12.1 Ermittlung der Zielwerte

Die Ermittlung der Zielwerte für die qualitative Bestimmung von Anti-Streptolysin-O und Anti-Streptodornase (DNase B)-Antikörpern erfolgte methodenabhängig. Der Modal bzw. der Median der Teilnehmerergebnisse wurde für jede Methode separat ermittelt und bei positiven Proben ein Bewertungsbereich von $\pm 27\%$ um den Zielwert zugelassen (Tabelle 12).

3.12.2 Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten der diesjährigen Ringversuchsergebnisse zur Ermittlung der spezifischen Immunglobulintiter gegen Streptodornase und Streptokokken O-Lysin lagen alle im Bereich von 60–100% und damit deutlich über Vorjahresniveau. Probe 62 wurde methodenunabhängig negativ bewertet. Ein positiver Streptokokken-O-Lysin-Nachweis wurde für Probe 32 und 61 erwartet, die Bewertung der Probe 31 wurde großzügig ausgelegt mit negativ, grenzwertig und positiv. Für die Streptolysin-O Bestimmung mittels kinetischer Nephelometrie (Methode

3) wurde erneut ein breiter Akzeptanzbereich zugelassen. Die Gründe hierfür wurden bereits diskutiert [4], [7].

3.13 Rheumafaktor (323)

3.13.1 Klinische Information

Proben 31, 32, 61 und 62 stammen von klinisch gesunden Blutspendern.

3.13.2 Ermittlung der Zielwerte

Die Bewertung des Ringversuchs erfolgte methodenabhängig. Die qualitativen bzw. quantitativen Zielwerte wurden für die einzelnen Methoden aus Modal bzw. Median der Teilnehmerergebnisse berechnet und bei positiven Proben ein Bewertungsbereich von $\pm 27\%$ um den Zielwert zugelassen (Tabelle 13).

3.13.3 Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten des Ringversuchs 2010 liegen bei 83–100% und damit deutlich über dem Vorjahresbereich (40–100%). Auch Probe 61, die im negativ/grenzwertigen Bereich zu bewerten war, erzielte über alle Methoden eine Quote von 90–100% und zeichnet sich damit durch eine deutliche Steigerung im Vergleich zu den Ergebnissen in 2009 aus.

3.14 Antikörper gegen Mycoplasma pneumoniae (324)

3.14.1 Ermittlung der Zielwerte

Zur Festlegung der qualitativen bzw. quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde der Modal bzw. Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 12: Streptokokken-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

			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=15 / N=9	neg./gw/pos	100	positiv	93,3	positiv	60	negativ	100
	Zielwert [Titer]		200		400-		200-		(0-199)	
	Bewertungsbereich		(100-400)	77,8	(200-800)	77,8	(100-400)	100	(0-199)	100
	Methode 2 qual./quant.	N=30 / N=57	neg./gw/pos	100	positiv	93,3	positiv	100	negativ	100
Zielwert [Titer]		256		403		322-		(0-199)		
Bewertungsbereich		(187-325)	98,3	(294-512)	96,6	(242-403)	98,2	(0-199)	98,2	
Methode 3 qual./quant.	N=20 / N=54	neg./gw/pos	100	positiv	100	neg./gw/pos	100	negativ	100	
Zielwert [Titer]		154		304		200-		(0-199)		
Bewertungsbereich		(112-196)	100	(222-386)	97,9	(150-250)	88,5	(0-199)	100	
Methode 4 qual./quant.	N=103 / N=207	neg./gw/pos	100	positiv	97,2	positiv	97,9	negativ	99,0	
Zielwert [Titer]		154		419		299-		(0-199)		
Bewertungsbereich		(112-196)	95,0	305-532	75,5	(224-374)	96,9	(0-199)	98,4	
Streptodornase	Methode 1 qual./quant.	N=13 / N=16	positiv	84,6	negativ	100	positiv	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		800		-		300-		-	
	Bewertungsbereich		(400-1600)	94,5	(0-199)	93,3	(200-600)	92,9	(0-199)	100
	Methode 2 qual./quant.	N=40 / N=66	positiv	97,3	negativ	100	positiv	97,6	negativ	100
	Zielwert [Titer]		682-		-		271-		-	
	Bewertungsbereich		(497-866)	95,5	(0-199)	92,7	(203-338)	100	(0-199)	100
Methode 3 qual./quant.	N=11 / N=18	positiv	100	negativ	100	negativ	90,9	negativ	100	
Zielwert [Titer]		787		-		-		-		
Bewertungsbereich		(574-999)	100	(0-199)	100	(0-199)	88,2	(0-199)	100	

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

Tabelle 13: Rheumafaktor-Bestimmung: Darstellung der qualitativen und quantitativen methodenabhängigen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
Rheumafaktor	Methode 1 qual./quant.	N=15 / N=8	neg./grenzw.	94,4	positiv	94,4	neg./grenzw.	91,7	neg./grenzw.	83,3
	Zielwert [Titer]				80				-	
	Bewertungsbereich		(0-19,9)	100	(40-160)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	88,9
	Methode 2 qual./quant.	N=23 / N=47	neg./grenzw.	95,8	positiv	91,7	neg./grenzw.	100	neg./grenzw.	100
	Zielwert [Titer]				117				-	
	Bewertungsbereich		(0-19,9)	96,2	(85-149)	92,3	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100
	Methode 3 qual./quant.	N=12 / N=24	neg./grenzw.	100	positiv	100	neg./grenzw.	100	grenzw./pos.	91,7
	Zielwert [Titer]				79				21,9	
	Bewertungsbereich		(0-19,9)	96,3	(52-100)	100	(0-19,9)	90,5	(15,7-28)	85,7
	Methode 4 qual./quant.	N=58 / N=142	neg./grenzw.	96,0	positiv	100	neg./grenzw.	98,5	neg./grenzw.	84,6
	Zielwert [Titer]				87,5				-	
	Bewertungsbereich		(0-19,9)	97,3	(63,8-111)	92,0	(0-19,9)	97,8	(0-19,9)	94,8

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

Tabelle 14: *Mycoplasma pneumoniae*-Antikörper-Bestimmung: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

		Probe 61		Probe 62	
Mycoplasma pneumoniae 324		Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. N=24 / N=25	negativ	100	negativ	87,0
	Zielwert [Titer]	-		-	
	Bewertungsbereich	(0,0-19,9)	100	(0,0-19,9)	84,0
	PHA qual./quant. N=33 / N=38	neg./gw.	90,9	gw./positiv	81,8
Zielwert [Titer]	-		80		
Bewertungsbereich	(0-40)	97,4	(40-160)	81,6	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=160	neg./gw.	86,9	gw./positiv	73,8
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=176	negativ	97,7	negativ	97,2
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=123	negativ	99,2	negativ	98,4
	Diagnostik N=206		99,5		68,3

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

3.14.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die in den vergangenen Jahren seit Einführung des Ringversuches kontinuierlich steigende Teilnehmerzahl auf 227 in 2010 ermöglicht zunehmend eine zuverlässige Auswertung und Interpretation der Testergebnisse.

Probe 61 wurde einem jungen Studenten in den Sommermonaten entnommen. Probe 62 wurde von einem kommerziellen Hersteller zur Verfügung gestellt und sollte einen deutlichen Durchseuchungstiter aufweisen. Wie in den vergangenen Versuchen zeigte sich aber eine erhebliche Heterogenität der im Markt befindlichen Testsysteme bei gleichzeitig fehlendem Goldstandard der serologischen Diagnostik. Ganz offensichtlich ist sogar die IgG-Bestimmung so uneinheitlich, dass sich selbst die Frage nach einer Durchseuchung (Positivität für spezifische IgG-Antikörper) im Teilnehmerfeld nicht eindeutig beantworten lässt, die unpräzise Definition der ELISA CutOff Grenzen ist hierfür als eine Ursache zu nennen. In enger Abstimmung mit dem Konsiliarzentrum für Mycoplasmen (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Direktor: Prof. Dr. E. Jacobs) wurde daher großzügig bewertet. Allerdings wecken die Ergebnisse der letzten Versuche erhebliche Zweifel an der generellen Routinetauglichkeit der Mykoplasmen-serologie, zumal eindeutig definierte Antigene und standardisierte Testansätze vielfach fehlen.

Wie bereits in den Vorjahren berichtet, zeichnen sich die Testsysteme zur Diagnostik von *M. pneumoniae* durch eine hohe Bestehensquote bei negativen Proben von 87–100% und einer diagnostischen Gesamtbewertung von 99,5% bei der negativen Probe 61 aus. Die Beurteilung und Interpretation von zurückliegenden Infektionen liefert auch bei großzügiger Bewertung keine belastbaren Ergebnisse, was sich in der Quote der diagnostischen Gesamtbewertung für Probe 62 mit 68% widerspiegelt.

3.15 Antikörper gegen *Coxiella burnetii* (325)

3.15.1 Ermittlung der Zielwerte

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 15 dargestellt.

3.15.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Einsenderzahl konnte auch in diesem Jahr nochmals leicht auf 88 Teilnehmer gesteigert werden. Probe 62 stammte von einem negativ getesteten Blutspender ohne klinische Auffälligkeiten, es fand sich kein serologischer Hinweis für eine Infektion, die Probe wurde entsprechend mit einem Bestehensbereich von 87–100% negativ be-

wertet. Die diagnostische Gesamtbewertung liegt bei 98,7% und damit leicht unter dem Vorjahreswert. Probe 61 war ein Folgeserum der bereits 2009 eingesetzten Probe und stammte von einem Patienten mit *Z. n.* akuter *C. burnetii*-Infektion vor ca. 6 Monaten. Mit einem KBR-Titer von 20 (Median), IgG-Phase-II-Titer von 320 (Median IFT) und IgG-Phase-I-Titer von 80 (Median IFT) und schwach reaktiven IgM Nachweisen ist der Befund nach wie vor mit einem schon einige Zeit zurückliegenden Infektionszeitpunkt vereinbar. Mit einer Bestehensquote von 78–100% für die Analytik und einer Quote von 84,7% in der diagnostischen Aussage konnte der Vorjahreswert noch leicht verbessert werden.

3.16 Antikörper gegen Salmonellen (331)

3.16.1 Ermittlung der Zielwerte

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

3.16.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Probe 31 wurde einer Patientin ca. 9 Wochen nach einer akuten Gastroenteritis durch kulturell bestätigte *S. enterica*, Subspezies *enterica*, Serovar Enteritidis [1,9.12: (g,m): -] entnommen. Konsequenterweise konnten auch nur die entsprechenden korrespondierenden serologischen Befundkonstellationen in der Widaltestung anerkannt werden. Proben 32, 61 und 62 stammten von klinisch gesunden Spendern ohne Hinweise auf eine Gastroenteritis in der Anamnese. Die Befunde des Teilnehmerfeldes zeigen deutlich die Grenzen der serologischen Diagnostik beim Nachweis akuter Salmonellen-Infektionen auf (Bestehensquoten: 37–97%).

Trotz der zufriedenstellenden Gesamtbewertung wird bei der detaillierten Auswertung der Ergebnisse von 2009 und 2010 die Schwierigkeit einer zuverlässigen Abgrenzung von akuten Salmonellen-Infektionen ausschließlich anhand von Patientenseren sehr deutlich.

Die Immunantwort bei einer Salmonelleninfektion unterliegt besonderen Schwankungen, die abhängig ist vom Stadium der Infektion aber auch von dem der Infektion zugrunde liegenden Serovar. Die in der Widal-Reaktion nachgewiesenen O- bzw. H-Agglutinine werden nicht von jedem Serovar gleichermaßen ausgebildet, bei *S. Paratyphi*-Infektionen erfolgt der Anstieg der O-Agglutinine im akuten Stadium der Erkrankung z.B. weniger zuverlässig als bei *S. Typhi*, auch durch eine antibiotische Behandlung kann der Titerverlauf vermindert werden oder ausbleiben. Weiterhin sollten sich die in den Testverfahren eingesetzten Antigensuspensionen nach der Prävalenz der jeweiligen Region richten, eventuelle Auslandsaufenthalte soll-

Tabelle 15: *Coxiella burnetii*-Antikörper-Bestimmung: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

<i>Coxiella burnetii</i> 325			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant.	N=28 N=28	neg./gw./pos. 20	100	negativ -	96,4
	Zielwert [Titer]		(10-40)	77,8	(0-19,9)	96,4
	Bewertungsbereich					
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA Phase I qual.	N=23	negativ	95,7	negativ	100
	ELISA Phase II qual.	N=29	positiv	100	negativ	100
	IFT Phase I qual./quant.	N=32 / N=37	neg./gw./pos. 80	100	negativ -	87,1
	Zielwert [Titer]		(20-320)	77,8	(0-79,9)	97,1
	Bewertungsbereich					
	IFT Phase II qual./quant.	N=33 / N=38	positiv 320	96,9	negativ -	90,9
spezifischer IgM-Nachweis	Zielwert [Titer]		(80-1280)	94,7	(0-79,9)	97,4
	Bewertungsbereich					
	ELISA qual.	N=34	negativ	82,3	negativ	100
Diagnostik	IFT Phase I qual./quant.	N=30 / N=34	neg/gw./pos. -	100	negativ -	96,7
	Zielwert [Titer]		(0-80)	82,4	(0-19,9)	100
	Bewertungsbereich					
Diagnostik		N=75		84,7		98,7

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Tabelle 16: Salmonellen-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen methodenabhängigen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
S. Typhi O-Ag	WIDAL qual./quant.	N=71 / N=73	gw./pos. 400	39,5	negativ	97,4	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		(100-1600)	37,0	(0-99)	98,8	(0-99,9)	100	(0-99,9)	100
	Bewertungsbereich									
S. Typhi (O)H-Ag	WIDAL qual./quant.	N=73 / N=74	neg./gw.	85,5	negativ	97,4	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		(0-100)	83,8	(0-99)	96,2	(0-99,9)	100	(0-99,9)	100
	Bewertungsbereich									
S. Enterit. (O)H-Ag	WIDAL qual./quant.	N=61 / N=65	gw./pos. 400	70,6	negativ	94,1	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		(100-1600)	73,2	(0-99)	93,0	(0-99,9)	100	(0-99,9)	98,3
	Bewertungsbereich									
Salmonellen O-Ag, Gr. A	WIDAL qual./quant.	N=35 / N=37	negativ	88,9	negativ	97,2	negativ	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]		(0-99)	94,9	(0-99)	100	(0-99)	100	(0-99)	96,7
	Bewertungsbereich									
Salmonellen O-Ag, Gr. B	WIDAL qual./quant.	N=38 / N=42	negativ	79,5	negativ	100	negativ	97,2	negativ	97,1
	Zielwert [Titer]		(0-99)	84,1	(0-99)	100	(0-99)	97,4	(0-99)	92,3
	Bewertungsbereich									
Salmonellen parat. B (O)H- Ag	WIDAL qual./quant.	N=70 / N=72	negativ	90,5	negativ	98,6	negativ	100	negativ	95,5
	Zielwert [Titer]		(0-99)	92,2	(0-99)	100	(0-99,9)	98,5	(0-99,9)	97,0
	Bewertungsbereich									
Salmonellen typhim. (O)H-Ag Gr.B	WIDAL qual./quant.	N=54 / N=57	negativ	88,3	negativ	98,3	negativ	100	negativ	89,4
	Zielwert [Titer]		(0-99)	85,5	(0-99)	98,4	(0-99,9)	100	(0-99,9)	88,2
	Bewertungsbereich									
Salmonellen O-Ag, Gr. C	WIDAL qual./quant.	N=30 / N=32	negativ	96,8	negativ	100	negativ	96,4	negativ	96,4
	Zielwert [Titer]		(0-99)	97,0	(0-99)	100	(0-99,9)	96,8	(0-99,9)	96,8
	Bewertungsbereich									
ELISA	polyvalent	N=29	positiv	100	negativ	80,0	negativ	96,3	neg/gw	74,1
	IgA	N=23	positiv	95,7	negativ	100	negativ	100	negativ	68,2
	Diagnostik	N=111		77,8		90,6		98,1		93,3

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

ten deshalb in die Patientenanamnese mit einbezogen werden.

Das mitunter sehr variable diagnostische Bild der Widal-Reaktion wird zusätzlich von verschiedensten Kreuzreaktivitäten auch anderer Salmonella Serovare geprägt. Aber auch O-Antigene von *Enterobacteriaceae* können für unspezifischen Reaktionsausfälle verantwortlich sein, so besitzen je nach Region 2–3% der Bevölkerung einen O-Agglutinin-Titer von 1:50, für die H-Agglutinine liegt der entsprechende Wert bei 1–2%. Neben der erwähnten Kreuzreaktivität spielen sowohl latente oder manifest durchgemachte Infektionen wie auch verbleibende Impftiter

eine Rolle und müssen bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden.

Aufgrund der Möglichkeit einer Teilautomatisierung werden zunehmend Widal-Systeme im Mikrotiterverfahren bevorzugt. Der reduzierte Einsatz von Serum wird gerade bei der Diagnostik von schwach positiven bzw. grenzwertigen Proben mit einem Verlust an Sensitivität deutlich. Das von den Herstellern empfohlene Testschema (Röhrchen/Platte) sollte unbedingt eingehalten werden. Allein basierend auf die Serodiagnostik kann eine zuverlässige Abgrenzung von akuten Salmonelleninfektionen und eine eindeutige Zuordnung schwierig sein. Die Widal-

Tabelle 17: Borrelien-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen methodenabhängigen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die 4 Ringversuchsproben des Jahres 2010

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifische polyvalente Testsysteme	PHA qual./quant. N=9 / N=11	positiv 2560	88,9	negativ -	77,8	negativ -	100	positiv 640-	100
	Zielwert [Titer]	(640-10240)	80	(0-79,9)	80	(0-79,9)	81,8	160 - 2560	72,7
	Bewertungsbereich								
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=26	positiv	93,3	negativ	93,3	negativ	100	positiv	18,2
	Line-Immunoblot qual. N=25	positiv	88,5	negativ	92,3	negativ	100	positiv	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=257	positiv	98,5	negativ	98,5	negativ	98,8	positiv	97,2
	Blot qual. N=267	positiv	99,6	negativ	79,2	negativ	97,7	positiv	96,2
	CLIA qual. N=49	positiv	95,7	negativ	95,7	negativ	100	positiv	100
	MIFT qual./quant. N=14 / N=14	positiv 160-	92,9	negativ -	100	negativ -	78,6	gw./pos. 80	57,1
	Bewertungsbereich	(40-640)	92,3	(0-39,9)	92,3	(0-39,9)	78,6	(20-160)	50,0
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=278	neg./gw	93,5	negativ	82,8	negativ	96,3	neg./gw.	96,0
	Blot qual. N=260	neg./gw	96,9	negativ	61,2	negativ	98,8	neg./gw.	92,5
	CLIA qual. N=56	neg./gw.	90,6	negativ	90,6	negativ	98,2	neg./gw.	94,7
	MIFT qual./quant. N=14 / N=12	neg./gw.	71,4	negativ -	85,7	negativ -	84,6	neg./gw.	76,9
	Zielwert [Titer]	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bewertungsbereich	(0-20,0)	63,6	(0-19,9)	81,8	(0-19,9)	84,6	(0-20,0)	84,6
	Diagnostik N=340		93,1		77,3		98,8		84,7

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Reaktion sollte deshalb nur als zusätzliches diagnostisches Mittel eingesetzt werden, um eine Salmonellen-Infektion abzusichern, kann aber keinesfalls den direkten Erregernachweis ersetzen.

Die Ergebnisse der ELISA-Systeme liegen etwa im Vorjahresbereich mit einer erfreulichen Verbesserung in der IgA-Bestimmung (Bestehensquote 96–100%), lediglich Probe 62 bereitete im ELISA Schwierigkeiten, was zu mäßigen Bestehensquoten von (polyv. 74%; IgA 68%) führte.

3.17 Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* (332)

3.17.1 Ermittlung der Zielwerte

Zur Festlegung der qualitativen bzw. quantitativen Zielwerte der zertifizierten Tests wurde der Modal bzw. Median der Testergebnisse der Zielwertlaboratorien herangezogen. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Aufschlüsselung der Bandenmuster für die IgG- und IgM-Immunoblots können den Abbildungen 1 und 2 entnommen werden.

3.17.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Probe 31 wurde einer Patientin ca. 1 Jahre nach Therapie eines schon länger bestehenden Lymphozytoms entnommen und erbrachte positive Ergebnisse für spezifische IgG-Antikörper in ELISA und Immunoblot bei weitgehend negativem Ausfall der IgM-Antikörpertests (ELISA-IgG: positiv, ELISA-IgM: negativ, IFT-IgG Titer [Median]: 160, IFT-IgM: negativ, IgG-Immunoblot: positiv für: p83/p100, p58, p41, p39, p17/p18, VIsE, IgM-Immunoblot: negativ/grenzwertig: keine Bande in cut-off-Intensität bzw. nur

p41). Die Bestehensquoten sind bei eindeutiger Befundkonstellation der Proben insgesamt zufriedenstellend (Gesamtbestehensquoten: ELISA und Immunoblot: 76–100%). Probe 32 stammte von einer klinisch völlig unauffälligen Spenderin ohne Hinweise auf eine Lyme-Borreliose oder auf Zeckenstiche in der Anamnese. Alle Zielwertlaboratorien und die weit überwiegende Zahl der Teilnehmer erzielten für diese Probe negative Ergebnisse im ELISA und Immunoblot. Allerdings hatten einzelne Hersteller mit falsch reaktiven Befunden zu kämpfen und erzielten vermehrt isoliert reaktive IgM-ELISA- und Immunoblotergebnisse (vor allem OspC). Eine graphische Darstellung der herstellerabhängigen Wiederfindungsrate der Blotbanden für Probe 31 ist in Abbildung 1 dargestellt. Die klinische Bewertung beider Proben bereitete keine wesentlichen Probleme (Bestehensquoten: 77,3–93,1%), aufgrund des falsch positiven IgM-Nachweises diagnostizierten jedoch 21,3% der Teilnehmer eine frühe Borrelien-Infektion.

Probe 61 zeigte keinen serologischen Hinweis auf eine Infektion und wurde einem klinisch gesunden Blutspender ohne bekannten Zeckenstich in der Anamnese entnommen. Probe 62 wurde einem Patienten mit Z. n. mehreren Zeckenstichen ohne klinische Symptome entnommen (subklinische Infektion/Seronarbe). Die Bestehensquoten für die allermeisten Testsysteme sind bei eindeutiger Befundkonstellation der Proben insgesamt erfreulich (Gesamtbestehensquoten: ELISA und Immunoblot: 90–100%). Auffällig ist die qualitative Bestehensquote für den polyvalenten ELISA (Probe 62, siehe Tabelle 17) von nur 18,2%. Die testspezifische Antigenkomposition hat bei der Wiederfindung der antigenspezifischen Immunantwort in dieser Probe offensichtlich zu erheblichen Problemen geführt. Die Wiederfindungsrate für die verschiedenen Antigene im Immunoblot für Probe 62 ist in Abbildung 2 dargestellt. Die klinische Bewertung beider Proben bereitete keine wesentlichen Probleme (Bestehensquote: 98,8% bzw. 84,7%).

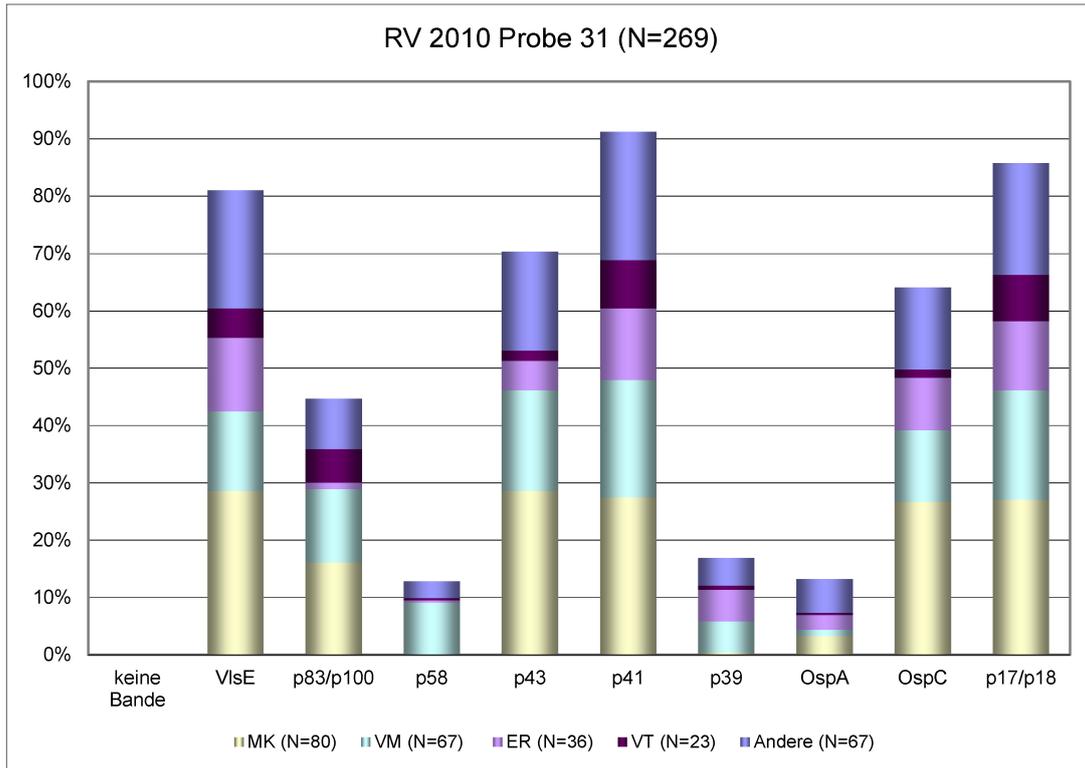


Abbildung 1: Wiederfindungsraten der dokumentierten Borrelien-IgG-Immunoblotbänder in % des Gesamtkollektivs

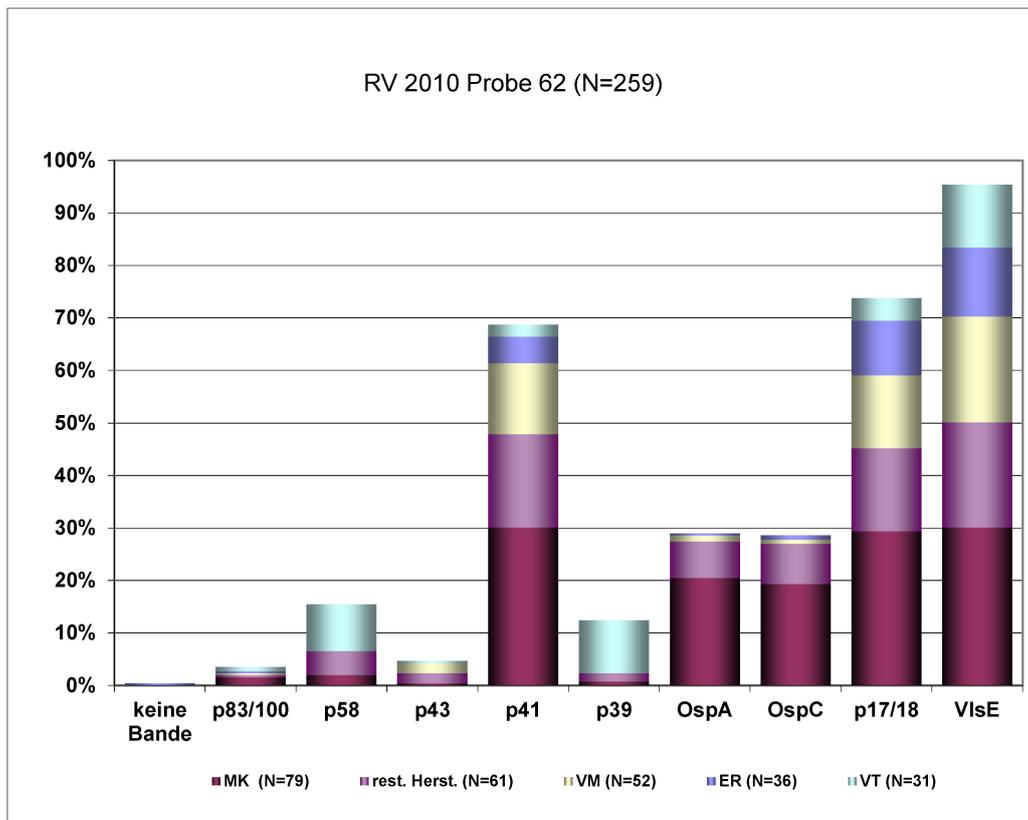


Abbildung 2: Wiederfindungsraten der dokumentierten Borrelien-IgG-Immunoblotbänder in % des Gesamtkollektivs

Die literaturbekannte Heterogenität der immobilisierten Antigenkomponenten bei IFT und Immunoblots führt auch weiterhin bei diesen Methoden zu einer großen Ergebnis-

varianz, welche jedoch nur selten mit einer Fehlinterpretation hinsichtlich der Gesamtdiagnostik zu korrelieren ist (siehe Probe 32). Vielmehr kommt es zu diskrepanten

Tabelle 18: Helicobacter-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen methodenabhängigen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2010

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=167	positiv	98,8	negativ	99,4	negativ	94,6	positiv	100
	Blot qual.	N=114	positiv	99,1	negativ	94,7	negativ	98,2	positiv	99,1
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=132	positiv	88,6	negativ	94,7	negativ	97,7	gw/pos	87,8
	Blot qual.	N=95	positiv	91,8	negativ	88,8	negativ	100	gw/pos	84,6
Diagnostik		N=190		93,8		93,3		96,2		94,1

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

Befundkonstellationen, die einer weiteren Abklärung z.B. mit Reservetests bedürfen. Insgesamt werden, wie bereits in den vergangenen Jahren, die negativen Proben eindeutiger dargestellt als grenzwertige und schwach positive Proben. Abhilfe könnten hier weitere Bestrebungen zur Festlegung von allgemeingültigen und vergleichbaren Grenzwerten mit standardisierten Verfahren unter Verwendung von internationalen Referenzpräparationen schaffen. Nach derzeitigem Stand ist mit signifikanten intertestspezifischen Varianzen zu rechnen, so dass Verlaufskontrollen herstellerabhängig und nur im Parallelansatz mit Vorseren zu befunden sind.

Eine parallele TPHA/TPPA-Bestimmung zur Ausschlussdiagnostik von Kreuzreaktivitäten einer Lues-Infektion entsprechend der MIQ Empfehlung Lyme Borreliose, wird weiterhin nur von ca. einem Drittel der Teilnehmer umgesetzt; nur so können falsch positive Borrelien Befunde bei stattgehabter Lues erkannt werden.

3.18 Antikörper gegen *Helicobacter pylori* (334)

3.18.1 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitative Zielwerte dienten die aus dem Modal der Zielwertlaboratorien ermittelten Testergebnisse. Zielwerte und Bestehensquoten können Tabelle 18 entnommen werden.

3.18.2 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Alle Proben wurden von klinisch gesunden Blutspendern gewonnen. Die Proben 32 und 61 wurden negativ bewertet, es gibt keinen serologischen Hinweis für eine *Helicobacter*-Infektion. In den Proben 31 und 62 ließen sich dagegen spezifische Immunglobuline vom Typ G als auch mit grenzwertigem Antikörpertiter für IgA nachweisen. In der diagnostischen Bewertung wurde entsprechend der Hinweis auf Infektion/Kolonisation erwartet mit der Empfehlung einer weiteren diagnostischen Abklärung. Bei konstanter Teilnehmerzahl liegen die Bestehensquoten mit 85 bis 100% für die Analytik und 93–96% für die klinische Bewertung deutlich über den Vorjahreswerten. Die sehr guten Bestehensquoten decken dabei in einem engen Bereich gleichermaßen negative wie auch die beiden positiven Proben ab, so dass hier unter Vorbehalt

eine verbesserte Standardisierung der Methoden festzustellen ist. Auch die Bestehensquote für den spezifischen IgA-Antikörper-Nachweis konnte im Vergleich zum Ringversuch 2009 weiter verbessert werden und liegt nun im Bereich von 85–100%.

4 Resümee und Diskussion

Die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen hat sich als Element der internen und externen Qualitätssicherung bewährt und trägt damit einer Verbesserung der Zuverlässigkeit von Laboranalysen im medizinischen Laboratorium bei.

Auch in diesem Jahr konnte die kontinuierlich steigende Zahl der Teilnehmer im In- und Ausland weiter übertroffen werden. Eine deutliche Zunahme ist bei Antikörper-Nachweisen gegen Streptokokken, Mykoplasmen und *B. pertussis* zu verzeichnen, für die PCT Bestimmung kann seit 2006 eine Verdopplung erfasst werden. Auch bei der Lues-Diagnostik sind in den letzten Jahren kontinuierlich steigende Teilnehmerzahlen in Folge der wachsenden epidemiologischen Bedeutung zu verzeichnen. Für die übrigen Analysen werden stabile Zahlen registriert. Eine konstante Teilnahme ist Grundvoraussetzung für unser Ziel zuverlässig aktuelle Ergebnisse zu erfassen, aber auch eine aussagekräftige Analyse von längerfristigen Trends darzustellen. Nur bei einer homogenen Teilnehmergruppe, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wird, können methodisch bedingte oder hersteller-spezifische Probleme aufgedeckt und auch die Versendung von Proben mit seltenen oder anspruchsvollen Befundkonstellationen als Bereicherung der Routinediagnostik angeboten werden.

Zusammenfassend sind die insgesamt guten Ergebnisse etwa auf Vorjahresniveau einzuordnen [7], [8], [10]. Von der Gesamtzahl liegen 7 Analyte bezüglich der mittleren diagnostischen Bestehensquote über und 9 unter den Ergebnissen für 2009. Positiv zu vermerken sind dabei insbesondere die Ergebnisse für den Nachweis von Antikörpern gegen *B. pertussis* und *H. pylori*, die mit deutlich verbesserten Quoten gewertet werden konnten. Trotz großzügiger Bewertung lag die Diagnostik der *Campylobacter*-Serologie weit unter den Vorjahreswerten (3.10.2), auch der Nachweis von Antikörpern gegen Salmonellen konnte nur bei einem geringeren Anteil der Teilnehmer gültig gewertet werden (3.16.2).

Wie bereits in den Vorjahren ist auch dieses Jahr bei vielen Analysen die Bestehensquote für negative Proben mit nahezu 100% hervorragend [10]. Als Ausnahme ist hiervon der Antikörper-Nachweis gegen *C. pneumoniae* zu nennen, die 4 Proben ohne Hinweis auf eine Infektion führten lediglich zu einer mittleren diagnostischen Quote von 91%.

Doch auch bei den positiven Proben wurde z.T. ein sehr gutes Bestehen sowohl im analytischen als auch im diagnostischen Bereich erzielt, zu nennen sind hierbei insbesondere etablierte Verfahren der Infektionsserologie zum Nachweis von Lues, *B. pertussis*, Diphtherie-Toxoid-Antikörper und der Helicobacter-Serologie.

Probleme ergaben sich insbesondere bei der Darstellung komplexer Befundkonstellationen. Auf analytischer Ebene sind nach wie vor Verfahren zum Nachweis spezifischer IgG-Antikörper überlegen. Strukturbedingt kommt es beim Nachweis der Immunglobulin-Subklassen IgA und IgM in der zweiten Detektionsebene zum Verlust an Linearität des Signals und somit zu erheblichen Einbußen der Spezifität und Sensitivität. Gerade bei der diagnostischen Abgrenzung von Latenz- oder Reinfektionsstadien sind valide Ergebnisse Voraussetzung für eine belastbare Einstufung des Infektionsstatus als Grundlage einer zuverlässigen Therapie- bzw. Impfeempfehlung. Die korrekte Zusammenführung von Ergebnissen unterschiedlicher Testsysteme zur richtigen Einordnung bzw. Abgrenzung einer Infektion stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Als Beispiel ist hier sicher die Borrelien-Diagnostik zu nennen, bei der sowohl im negativen wie auch im positiven Probenfeld Heterogenitäten in der Befundinterpretation deutlich werden. Bei Probe 62 handelte es sich um ein Spätstadium der Borrelien-Infektion, was von 85% der Einsender korrekt angegeben wurde, 10% erkannten ein Frühstadium und 3% sahen keinen Hinweis auf eine Infektion. Bei der seronegativen Probe 32 wurden 77% gültig bewertet, 21% der Teilnehmer interpretierten die Befundkonstellation als Frühstadium. Aber auch weniger komplexe Systeme bereiten u.U. Schwierigkeiten in der Zuordnung. So fanden in der Yersinien-Diagnostik (Probe 31 und 32) etwa 10% der Teilnehmer bei isoliert positivem Nachweis des spezifischen IgG und sehr guten qualitativen Bestehensquoten von 96–98% keinen Hinweis auf eine Infektion (3.7.2).

Erfreulich ist dagegen die deutlich verbesserte diagnostische Bewertung der Proben in der Syphilis-Serologie (siehe 3.2.3). Nach der nicht zufriedenstellenden Bestehensquote von 70% in 2009 wurden im diesjährigen Ringversuch erneut 2 Proben (32, 61) von Patienten mit durchgemachter Infektion versendet. Für beide Proben konnte eine um ca. 10% verbesserte Bestehensquote (79/81%) in der diagnostischen Aussage in Kombination mit dem Hinweis „Nicht zur Transfusion zugelassen“ gewertet werden.

Trotz der insgesamt guten Ergebnisse in diesem Jahr müssen weitere Bestrebungen zur Vereinheitlichung und Harmonisierung der diagnostischen Verfahren erfolgen. So könnten beispielsweise Hersteller durch die konsequente Verwendung von internationalen Referenzpräpa-

rationen eine präzisere Einstellung von spezifischen Cutoff-Werten ermöglichen (z.B. Tetanus). Durch die Liberalisierung des europäischen Marktes und ein anhaltendes Bestreben der Automatisierung im analytischen Labor steigt daher nicht nur die Anzahl der diagnostischen Methoden an, sondern auch die Gruppe der Anbieter diversifiziert sich zunehmend. Die Bewertung von Ringversuchsergebnissen ist deshalb ein Hilfsmittel, die Einhaltung qualitativer Zulassungsanforderungen zu überprüfen. Die parallele Bewertung von neuen und herkömmlichen Methoden bietet dabei die Chance moderne und innovative diagnostische Verfahren ohne Verlust an analytischer Sicherheit in die Routinetestung einzuführen. Ringversuche tragen somit auch weiterhin substantiell zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Diagnostik und Früherkennung von Erkrankungen als Grundlage einer hochwertigen Patientenversorgung bei.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich auch im Namen der beteiligten Fachgesellschaften herzlich für die kontinuierliche und fachlich hoch qualifizierte Mitarbeit der Mitglieder und Zielwertlaboratorien der „Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany“ (BISSGG). Für nähere Informationen siehe Anhang 1.

Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2014-5/lab000012.shtml>

1. GMS-lab000012-BISSGG.pdf (9 KB)
Zielwertlaboratorien der „Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany“ (BISSGG)

Literatur

1. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. 2013. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliBAEKLabor201303b.pdf>
2. 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.
3. 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.

4. Müller I, Besier S, Hintereder G, Brade V, Hunfeld KP. Zur Qualität der bakteriologischen Infektionsserologie in Deutschland: Eine Metaanalyse der infektionsserologischen Ringversuche des Jahres 2006 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM. GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2009;1:Doc04. DOI: 10.3205/lab000004
5. Hunfeld KP, Brade V. Ringversuche in der bakteriologischen Infektionsserologie – Standortbestimmung und Auswertung des Ringversuchs X/1999. Mikrobiologie. 2000;10:135-44.
6. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagedorn HJ, 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;31(114):591-600.
7. Walch D, Müller I, Coste O, Hunfeld KP. Ergebnisse der bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND-Ringversuche 2008: Ein zusammenfassender Bericht – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2011;3:Doc02. DOI: 10.3205/lab000007
8. Coste O, Müller I, Brade V, Hunfeld KP. Ergebnisse des bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND Ringversuchs 2007: Ein zusammenfassender Bericht – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2010;2:Doc01. DOI: 10.3205/lab000005
9. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – Zweite Richtlinienanpassung 2010. Available from: <http://www.bundesaeztekammer.de/page.asp?his=0.6.3288.8357>
10. Wittek M, Müller I, Hunfeld KP. Ergebnisse des bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND-Ringversuchs 2009: Eine zusammenfassende Analyse – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2013;4:Doc02. DOI: 10.3205/lab000009
11. Riffelmann M, Hunfeld KP, Müller I, Xing D, Kennerknecht N, Wirsing von König CH. External quality assessment of pertussis serology in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Mar;32(3):421-3. DOI: 10.1007/s10096-012-1759-7
12. Wilske B, Zöller L. MIQ 12: Lyme-Borreliose. München: Urban & Fischer; 2000. (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik – MIQ; Heft 12).
13. European Diagnostic Manufacturers Association. European IVD market estimates 2004. Brussels: EDMA; 2006. Available from: <http://www.bivda.co.uk/LinkClick.aspx?fileticket=Q1B%2BBamupKI%3D&tabid=1008&mid=1456&language=en-GB>

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. K.-P. Hunfeld, MPH
 Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie &
 Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest,
 Steinbacher Hohl 2-26, 60488 Frankfurt am Main
 K.hunfeld@em.uni-frankfurt.de

Bitte zitieren als

Maneg D, Müller I, Hunfeld KP. Ergebnisse des bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND-Ringversuchs 2010: Eine zusammenfassende Analyse – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2014;5:Doc02. DOI: 10.3205/lab000012, URN: urn:nbn:de:0183-lab0000127

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2014-5/lab000012.shtml>

Veröffentlicht: 27.01.2014

Copyright

©2014 Maneg 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.