

Zur Qualität bakteriologisch-infektionsserologischer Verfahren in Deutschland: Auswertung der infektionsserologischen Ringversuche 2015 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM

Quality of bacteriologic infection serology in Germany: analysis of the 2015 proficiency testing trials

Abstract

Bacteriologic infection serology is applied to detect specific human serum antibody levels, which arise as a result of an active or latent infection with microbial pathogens. Moreover, the currently available methods to detect serum antibodies are frequently also appropriate to characterize infections as acute or past infections based on the antibody pattern of the host immune response. Unfortunately, many test kits that are currently on the market show a high variability of test results and are frequently not sufficiently standardized. External quality assessment of such assays by proficiency testing is a good approach to improve both the quality and efficiency of the used assay systems in the participating laboratories. The present report outlines and further analyses the findings of the External Quality Assessment Schemes (EQUAS) 2015 for bacteriologic infection serology performed by INSTAND e.V. (Germany).

Keywords: external quality assessment, bacteriologic infection serology, microbiology, proficiency testing

Zusammenfassung

Die bakteriologische Infektionsserologie befasst sich mit dem Nachweis spezifischer Antikörper im Patientenserum, welche als Folge einer Auseinandersetzung mit Mikroorganismen entstehen. Die für den Nachweis dieser Antikörper eingesetzten Methoden stellen das Mittel der Wahl dar, um eine akute oder zurückliegende Infektion anhand der Immunreaktion nachzuweisen. Die große Menge an auf dem Markt verfügbaren Testvarianten und deren häufig unzureichender Standardisierungsgrad macht eine externe Qualitätssicherung unbedingt notwendig. Ringversuche haben sich hierbei zur Überprüfung von Effizienz und Qualität der eingesetzten Methoden bewährt. Die vorliegende Arbeit beschreibt und analysiert die Ergebnisse der bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND Ringversuche für das Jahr 2015.

Schlüsselwörter: Ringversuch, externe Qualitätskontrolle, bakteriologische Infektionsserologie, Mikrobiologie

1 Einleitung

Die externe Qualitätssicherung, der in den einzelnen Laboratorien durchgeführten Analysen, mit Hilfe der bakteriologisch infektionsserologischen Ringversuche ist eine etablierte, in der RILIBÄK (Richtlinie der Bundesärztekammer, Teil B2, 2014) verankerte Vorgehensweise zur Si-

cherung des Qualitätsstandards und der kontinuierlichen Verbesserung von Analyseergebnissen in diesem kritischen Feld der Infektionsdiagnostik [1]. Die regelmäßige Kontrolle von Laboranalysen und die Ermittlung von damit kombinierten Befundkonstellationen sorgen für eine zuverlässige Diagnostik und effektive und erfolgreiche Patientenbetreuung. Zudem dient die Auswertung der Ergeb-

S. Rüttger¹

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 Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Qualitätssicherungskommission, Hannover, Deutschland

Tabelle 1: Parameter und Teilnehmerzahlen der Ringversuche 2015

Instand Index Nr.	Untersuchungsgruppe	05/2015 Teilnehmer N=1.067	11/2015 Teilnehmer N=1.096
310	Antikörper gegen Tetanus-Toxoid	146	139
311	Antikörper gegen <i>Treponema pallidum</i>	473	486
312	Antikörper gegen <i>C. trachomatis</i>	277	271
313	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis (Ag)	28	27
314	Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i>	227	233
315	Antikörper gegen Yersinien	253	–
316	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis-IFT	25	24
317	Antikörper gegen <i>Bordetella pertussis</i>	–	234
318	Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid	123	121
319	<i>Campylobacter</i> -Serologie	118	–
320	Procalcitonin	232	228
321	Antikörper gegen Streptokokken	372	374
323	Rheumafaktor	229	234
324	Antikörper gegen <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	308
325	Antikörper gegen <i>Coxiella burnetii</i>	–	90
331	Antikörper gegen Salmonellen	112	106
332	Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i>	451	460
334	Antikörper gegen <i>Helicobacter pylori</i>	201	195

nisse aller an den Ringversuchen teilnehmender Laboratorien besonders bei heterogenen Testsystemen der Verbesserung und Weiterentwicklung der Diagnostik. Für die hierzu notwendige Transparenz sorgt u.a. die einmal jährlich erscheinende Publikation der Ringversuchsergebnisse. In dieser Publikation werden die Ergebnisse der einzelnen Versuchsteile dokumentiert und beurteilt. Das daraus resultierende Gesamtfazit kann zur Verbesserung der Diagnostik einzelner Befundkonstellationen und zur Optimierung von angewendeten Testsystemen eingesetzt werden. Die vorliegende Publikation befasst sich in standardisierter Form mit der Auswertung und Beurteilung der Ringversuche für die bakteriologische Infektionsserologie des Jahres 2015. Die serologische Diagnostik ist nicht nur im Falle von mikrobiologisch schlecht oder langsam anzüchtbaren Erregern Mittel der Wahl, sondern dient auch der effizienten Charakterisierung des Infektionsstatus sowie dem Nachweis des Immunstatus bzw. auch der Impftiterbestimmung. Da gerade auf diesem Gebiet der Laboranalytik viele auf dem Markt existierende Testsysteme nur unzureichend standardisiert sind, wäre es in den genannten Bereichen wünschenswert, eine zunehmende Verbesserung der Vergleichbarkeit von Ergebnissen auf der Basis der erhobenen Befunde der Qualitätssicherung zu erreichen.

2 Methoden

2.1 Teilnehmerkollektiv

An den zwei Ringversuchsdurchläufen von INSTAND e.V. haben jeweils im Frühjahr und im Herbst des Jahres 2015 durchschnittlich 1.082 Laboratorien teilgenommen. Die-

ses Kollektiv setzte sich aus durchschnittlich 832 Teilnehmern aus Deutschland und 250 Teilnehmern aus dem europäischen Ausland zusammen. Die Teilnehmerzahl für die einzelnen Parameter lag mit 24 am niedrigsten für den *Chlamydia trachomatis*-IFT-Direktnachweis (Nov. 2015) und am höchsten für die Lues-Serologie mit 486 (Nov. 2015) (vgl. Tabelle 1).

2.2 Probengewinnung und Durchführung

Jedes an den INSTAND e.V. Ringversuchen teilnehmende Laboratorium erhielt, je nach Anmeldung, für die Yersinien-, Pertussis-, Mycoplasmen- und Coxiellen-Serologie einmal jährlich, für alle übrigen Parameter zweimal pro Jahr jeweils zwei Serumproben zugesandt.

Die Serumproben wurden, nach Einverständnis der Spender, aus dem Vollblut klinisch gesunder Blutspender oder von Spendern mit positiver Infektionsanamnese mittels gängiger Auftrennungsverfahren gewonnen.

Die Proben, welche für die direkten *Chlamydia trachomatis*-Nachweise verwendet wurden (*Chlamydia trachomatis*-Antigennachweis und direkter *Chlamydia trachomatis*-Immunfluoreszenztest), wurden aus steril gefiltertem Urin bzw. Urinzellsediment und inaktiviertem *Chlamydia trachomatis*-Kulturüberstand (Stamm B, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena, Prof. Dr. med. Eberhard Straube) hergestellt.

Die Proben wurden ohne anamnestische Informationen versendet [2], [3] und mussten durch die Teilnehmer innerhalb der vorgegebenen Bearbeitungszeit von 10 Werktagen mit den in ihrer Routine eingesetzten Methoden analysiert und bewertet werden. Für jeden Parameter erhielt der Teilnehmer einen individuellen Protokollbogen zur Dokumentation der erzielten Ergebnisse und

Tabelle 2: Tetanus ELISA: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)						
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N*= 110/N*=136 Zielwert (IU/ml)	positiv	94,6	positiv	100	positiv	100	positiv	99,1
	Bewertungsbereich	0,11 (0,07–0,16)	74,1	0,64 (0,38–0,89)	91,4	4,38 (2,63–6,13)	82,6	1,25 (0,75–1,75)	87,9
	Diagnostik N*=131		99,3		99,3		99,2		98,4

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

der verwendeten Testsysteme sowie deren Hersteller. Alle Ergebnisse wurden im Anschluss EDV-technisch erfasst und in Kooperation mit der Gesellschaft für Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. statistisch ausgewertet und gegebenenfalls zertifiziert [2].

2.3 Bewertungsrichtlinien und Zielwerte

Die Ermittlung der Sollwerte erfolgte anhand der im Ringversuch selbst ermittelten Ergebnisse der ausgewählten externen Referenzlaboratorien, die der Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany (BISSGG) angehören (vgl. Anhang Ringversuchsauswertung 2010) [4]. Als Zielwert für die Ringversuchsteilnehmer wurde der Modalwert der qualitativen und semiquantitativen sowie der robuste Mittelwert der quantitativen Analysen der Referenzlaboratorien bzw. aller Teilnehmer verwendet. Generell galten für die unterschiedlichen Methoden bzw. Werte folgende Vorgaben: Erst ab einem Teilnehmerkollektiv von N=8 wurden Zertifikate für die Testmethode erteilt. Methoden mit qualitativer Beurteilung wurden nur dann als bestanden anerkannt, wenn Teilnehmerergebnis und Zielwert übereinstimmten. Im Falle von semiquantitativen Werten (z.B. Titern) musste das Teilnehmerergebnis innerhalb eines Bereiches von ± 2 Titerstufen um den Zielwert liegen, um zu bestehen. Für einige qualitative Methoden wurden mehrere Ergebnisse zugelassen: so z.B. positiv und grenzwertig oder negativ und grenzwertig sowie bei einigen Proben auch negativ, grenzwertig und positiv. Auf Grund des vorhandenen und mitgeführten WHO Standards konnten für Tetanus-Toxoid-Antikörper und Diphtherie-Toxoid-Antikörper herstellerübergreifende Auswertungen vorgenommen werden. Für die übrigen Immunoassays war dies wegen der stark heterogenen, quantitativen ELISA-Ergebnisse nicht möglich. Für die quantitativen Bestimmungen der Antikörper gegen Streptokokken (321), Rheumafaktor (323) und Procalcitonin (320) wurden die Sollwerte und Bewertungsbereiche streng methodenabhängig ermittelt. Der zugelassene Bewertungsbereich für die positiven Proben betrug ca. $\pm 27\%$ um die methodenabhängigen Zielwerte, ermittelt aus den robusten Mittelwerten der Teilnehmerergebnisse. Die Teilnehmerergebnisse für die Blot-Analysen in der Borrelien- und Syphilisserologie waren weiterhin äußerst

heterogen und wurden deshalb lediglich graphisch berichtet und kommentiert, konnten allerdings nicht zertifiziert werden.

3 Ergebnisse

3.1 Antikörper gegen Tetanus-Toxoid (310)

3.1.1 Probeninformation

Die Proben 31 und 32 sowie 61 und 62 stammten von klinisch gesunden Blutspendern.

3.1.2 Ermittlung der Zielwerte

Die Zielwerte für die eingesetzten Proben wurden über die Berechnung des robusten Mittelwertes der Ergebnisse aller Teilnehmer bzw. den Modalwert der Referenzlaboratorien für die jeweiligen quantitativen bzw. qualitativen Zielwerte bestimmt. Der Bewertungsbereich aller Proben liegt in einem Bereich von $\pm 40\%$ um den zuvor ermittelten Zielwert. Die entsprechenden Zielwerte, die dazugehörigen Bewertungsbereiche und resultierende Bestehensquoten finden sich in Tabelle 2. Da für diese Bestimmung ein WHO-Standard existiert, an dem die ELISAs ausgerichtet sind, war für die Auswertung dieses Parameters kein Methodensplit notwendig.

3.1.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die eingesetzten Proben stammten von klinisch gesunden Spendern. Bei regelhafter Durchimmunisierung entsprechend den STIKO (ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut)-Vorgaben wäre bei allen Spendern von einer ausreichenden Immunität auszugehen gewesen. Basierend auf der allgemeinen Empfehlung der STIKO, welche aus einer medizinisch-epidemiologischen Nutzen-Risikoabwägung resultiert, wird eine Antikörperbestimmung vor einer Impfung nicht generell empfohlen und bleibt speziellen Indikationen wie der Abklärung des Impfschutzes bei Immunsupprimierten vorbehalten. Somit ist nach stattgehabter Grundimmunisierung die Empfehlung zu

Tabelle 3: Lues-Diagnostik: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual. N=245	positiv	99,6	negativ	99,6	positiv	98,8	negativ	98,8
	TPHA qual. N=90/N=56	positiv	98,9	negativ	100	positiv	100	negativ	100
	Zielwert [Titer]	1.280	–	–	640	–	–	–	100
	Bewertungsbereich	(320–5.120)	90,0	(0–79,9)	100	(160–2.560)	96,2	(0–79,9)	100
spezifischer IgG-Nachweis	TPPA qual. N=174/N=173	positiv	98,3	negativ	98,9	positiv	100	negativ	98,9
	Zielwert [Titer]	5.120	–	–	2.560	–	–	–	99,4
	Bewertungsbereich	(1.280–20.480)	97,1	(0–79,9)	98,9	(640–10.240)	97,1	(0–79,9)	99,4
	VDRL qual. N=201/N=199	positiv	86,5	negativ	99,0	neg./gw.	100	negativ	99,5
Zielwert [Titer]	4	–	–	–	–	–	–	–	
Bewertungsbereich	(1–16)	94,5	(0–1)	98,5	(0–1)	86,2	(0–0,99)	92,8	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=30	positiv	100	negativ	100	positiv	100	negativ	100
	Blot qual. N=163	positiv	99,4	negativ	98,7	positiv	99,4	negativ	99,4
	FTA-abs qual. N=76/N=42	positiv	98,7	negativ	96,0	positiv	97,3	negativ	87,8
Zielwert [Titer]	640	–	–	160	–	–	–	–	
Bewertungsbereich	(160–2.560)	83,3	(0–4,99)	97,6	(40–640)	80,5	(0–4,99)	92,5	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=42	gw./pos.	85,4	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	Blot qual. N=183	gw./pos.	74,7	negativ	97,6	negativ	98,9	negativ	99,4
	FTA-abs qual. N=57/N=38	gw./pos.	77,6	negativ	98,2	negativ	96,4	negativ	100
Zielwert [Titer]	40	–	–	–	–	–	–	–	
Bewertungsbereich	(10–160)	73,7	(0–4,99)	97,4	(0–4,99)	94,7	(0–4,99)	97,3	
Diagnostik N=342			92,1		96,5		76,3		96,8

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

einer Auffrischung des Impfschutzes nach etwa 10 Jahren unabhängig von der Höhe des Antikörpertiters gegen das Tetanus-Toxoid [5].

Für den Ringversuch ist die Bewertung der Impftiterbestimmung an die Vorgaben von WD Kuhlmann (1991) angelehnt [6], [7]. Gemäß diesen Richtlinien wurde für die Probe 31 und 32 demnach eine direkte Auffrischimpfung bzw. eine Impfung in 2–5 Jahren empfohlen. Bei Probe 61 und 62 sollte eine erneute Impfung erst in 5–10 Jahren erfolgen bei einem Titer ≥ 5 (P61) läge sogar eine Kontraindikation für eine Auffrischimpfung vor. Für die Bestimmung der Antikörperkonzentration im Serum wurden bei diesem Parameter ausschließlich ELISA-Testsysteme eingesetzt. Die qualitativen Bestehensquoten lagen mit 95–100% im Bereich der Vorjahre. Auch die quantitativen Bestehensquoten erreichten mit 74–91% annähernd den Standard der Vorjahre, wobei die Probe 31 mit 74,1% die niedrigste Bestehensquote aufwies. Die Probe 62 erzielte mit 98,4% die niedrigste Bestehensquote für die diagnostische Gesamtbewertung (vgl. Tabelle 2). Insgesamt ist das Ergebnis allerdings als sehr zufriedenstellend zu betrachten.

3.2 Antikörper gegen *Treponema pallidum* (311)

3.2.1 Probeninformation

Die Proben 32 und 62 stammten von klinisch unauffälligen, gesunden Spendern ohne nachweisbare Lues-Serologie. Das Serum für die positive Probe 31 wurde einem klinisch asymptomatischen Blutspender ohne bekannte Therapie im Rahmen einer Spendenvorbereitung entnommen. Das Serum für die positive Probe 61 wurde von einem Patienten mehrere Jahre, nach suffizienter Syphilis-Infektion, gewonnen (Seronarbe).

3.2.2 Ermittlung der Zielwerte

Aus den Ergebnissen der Referenzlaboratorien wurde der Modalwert bestimmt, welcher als qualitativer Zielwert festgelegt wurde. Zur Bestimmung der quantitativen Zielwerte (Titer) wurde der Median der Teilnehmerergebnisse verwendet. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind aus Tabelle 3 zu entnehmen. In Abbildung 1 und Abbildung 2 wurden die herstellereinspezifischen Reaktivitäten der Immunoblotbanden graphisch dargestellt.

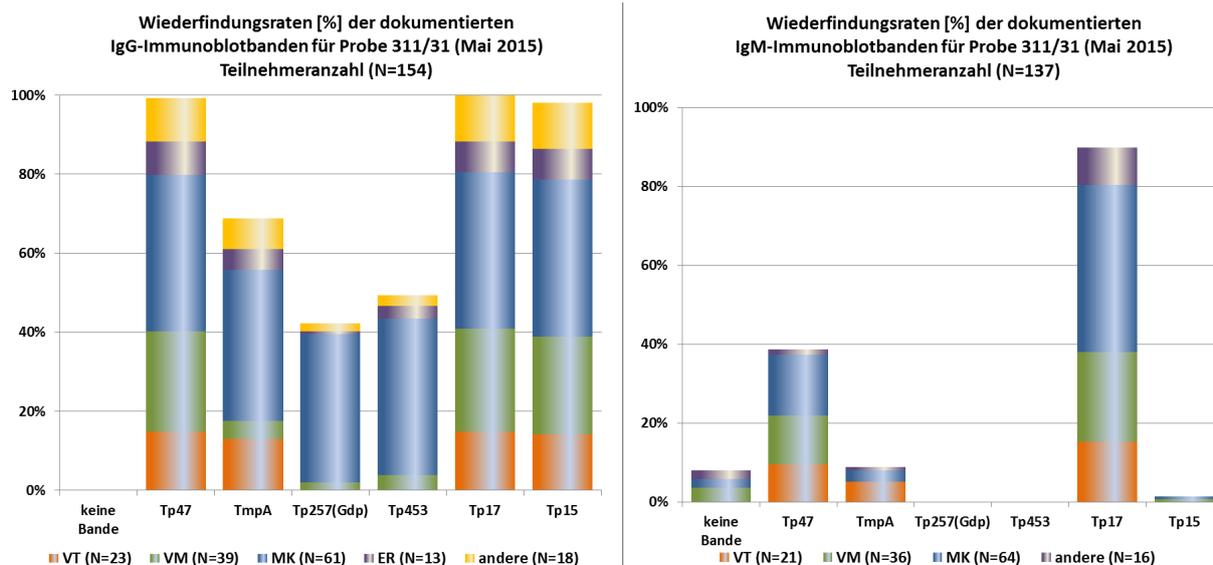


Abbildung 1: Herstellerabhängige Darstellung der reaktiven Immunoblotbänder: Wiederfindung in % für den RV Mai 2015

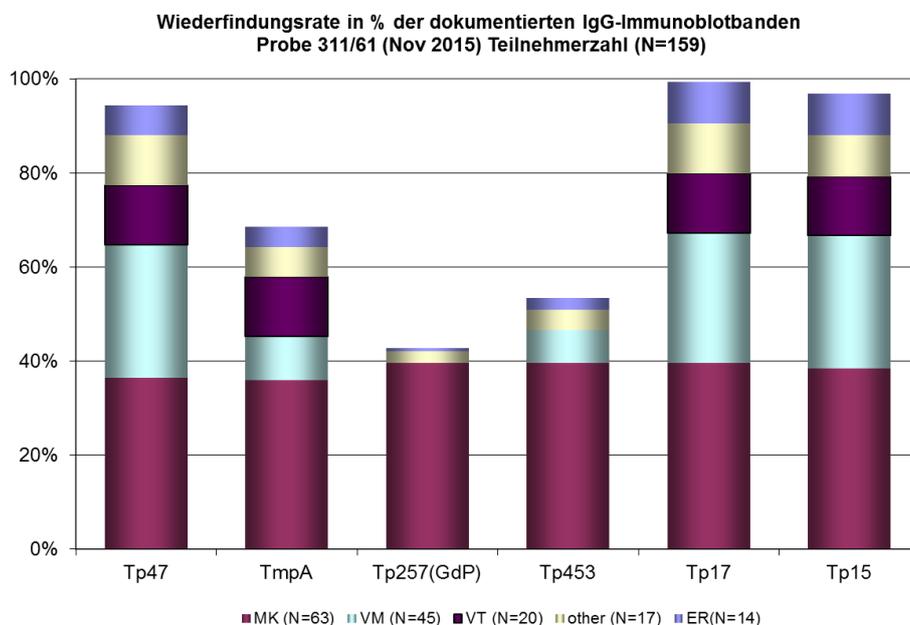


Abbildung 2: Herstellerabhängige Darstellung der Immunoblotbänder: Wiederfindung in % für den RV 311 im November 2015

3.2.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Proben 32 und 62 zeigen in der serologischen Diagnostik keinen Hinweis auf eine Infektion mit *Treponema pallidum*. Allerdings wurde die negative Probe 62 von einigen Teilnehmern auf Grund von falsch reaktiven FTA-ABS-IgG und IgM-Testergebnissen als falsch positiv bestimmt und bewertet (Bestehensquoten 75–100%). Die Befundkonstellation der Probe 31 (Zielwerte: TPPA: 5120, VDRL: 4, FTA-ABS IgG: 640 sowie positiv grenzwertigem FTA-ABS IgM: 40 und positivem IgG- bzw. positiv/grenzwertigem IgM-EIA und Blot Nachweis) sprach bei positivem VDRL und positiven IgM-Nachweisen, ohne weitere klinische Informationen, für eine latente oder aktive aber in jedem Fall für eine behandlungsbedürftige Syphilis-Infektion. Die Konstellation der Testergebnisse

der Probe 61 (Zielwerte: TPPA: 640, polyval. ELISA/IgG-ELISA: positiv, VDRL: 0–1, FTA-ABS-IgG:160, FTA-ABS-IgM und IgM-ELISA: negativ) stand für eine bestehende Seronarbe nach behandelter Infektion. Mittels graphischer Darstellung wurden, wie auch in den vergangenen Jahren, die Immunoblot-Testsysteme evaluiert und die Immunoblotbänder ausgewiesen (Abbildung 1 und Abbildung 2). Die Bestehensquoten für die unterschiedlichen serologischen Testverfahren erreichten mit 66,7 bis 100% einen ähnlichen Standard wie in den Vorjahren (vgl. Tabelle 3). Die klinische Gesamtbeurteilung der positiven Proben (Proben 32 und 61) führte wie in den Vorjahren hinsichtlich der Therapiebedürftigkeit und der Zulassung zur Blutspende in Einzelfällen zu Bewertungsschwierigkeiten. Seren, die Antikörper gegen *T. pallidum* enthalten, bedingen einen lebenslangen Ausschluss als Blutspender, weshalb die Gesamtbestehensquote von 76,3% für die

Tabelle 4: *Chlamydia trachomatis*-Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=217	negativ	98,2	positiv	96,8	negativ	99,5	positiv	97,2
	Blot qual. N=33	negativ	100	positiv	100	negativ	100	positiv	100
	MIFT qual./quant. N=27/N=26 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–19,9)	92,6 88,9	positiv 320 (80–1.280)	100 81,5	negativ – (0–19,9)	96,3 95,8	positiv 320 (80–1.280)	96,3 91,7
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=218	negativ	97,7	gw./pos.	97,7	negativ	97,2	positiv	94,0
	Blot qual. N=32	negativ	100	gw./pos.	100	negativ	100	positiv	93,5
	MIFT qual./quant. N=20/N=20 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–19,9)	100 100	positiv. 80 (20–320)	90,5 81,0	negativ – (0–19,9)	100 100	positiv 40 (20–160)	94,7 73,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=33	negativ	100	negativ	97,1	negativ	100	negativ	100
	Blot qual. N=10	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=21/N=21 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–19,9)	95,5 95,5	negativ – (0–19,9)	95,5 100	negativ – (0–19,9)	100 100	negativ – (0–19,9)	94,7 100
	Diagnostik N=244		98,0		98,0		99,2		99,6

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Probe 61 als nicht zufriedenstellend einzustufen ist. Insgesamt sind die diagnostischen Bestehensquoten für die Proben 31, 32 und 62 jedoch sehr erfreulich (92,1–96,8%).

3.3 Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* (312)

3.3.1 Probeninformation

Die Proben 31 und 61 stammten von klinisch gesunden Blutspendern ohne anamnetisch, nachweisbare *Chlamydia trachomatis*-Infektion. Probe 32 und 62 wurden Patienten nach diagnostisch, gesicherter *C. trachomatis*-Infektion entnommen.

3.3.2 Ermittlung der Zielwerte

Der ermittelte Modalwert der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien wurde als qualitativer Zielwert eingesetzt und für den quantitativen Zielwert wurde der Median aller Ringversuchsteilnehmer verwendet. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können Tabelle 4 entnommen werden.

3.3.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Bei den Proben 31 und 61 zeigte sich serologische kein Hinweis auf eine akute oder zurückliegende Infektion mit *C. trachomatis*. Die serologische Konstellation der Proben 32 und 62 konnte für eine spät akute, chronisch-aktive oder eine durchgemachten *Chlamydia trachomatis*- (Re-?) Infektion sprechen. (IgG-Nachweis: positiv und IgA-

Nachweis: grenzwertig/positiv; IgM-Nachweis negativ). Mit 98–99,2% lag die diagnostische Gesamtbewertung der negativen Proben in einem sehr zufriedenstellenden Bereich.

Die positiven Proben zeigten in der diagnostischen Gesamtbewertung mit einer Bestehensquote von 98–99,6% ein sehr gutes Ergebnis.

3.4 *Chlamydia trachomatis*-Direktnachweis (313)

3.4.1 Probeninformation

Probe 31 und 61 wurden aus *Chlamydia trachomatis* negativ vorgetestetem, sterilen Urin gewonnen. Die Proben 32 und 62 wurden aus steril gefiltertem Urin versetzt mit einer 8×10^6 IFUs/ml inaktivierten *Chlamydia trachomatis*-Kultur hergestellt wobei Probe 32: $1,52 \times 10^3$ IFUs und Probe 62: $7,6 \times 10^2$ IFUs enthielt.

3.4.2 Ermittlung der Zielwerte

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde der Konsenswert (Modalwert) aller Teilnehmer als qualitativer Zielwert eingesetzt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können der unten stehenden Tabelle 5 entnommen werden.

3.4.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die negativen Proben, ohne Hinweis auf Infektion, 31 und 61 waren die Bestehensquoten mit 75% bis 100% für alle Verfahren im zufriedenstellenden Bereich.

Tabelle 5: *Chlamydia trachomatis*-Direktnachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchproben 2015

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten (%)						
313	ELISA Ag qual.	N=7	negativ	100	positiv	71,4	negativ	100	positiv	85,7
	PCR/LCR qual.	N=11	negativ	100	positiv	100	negativ	100	positiv	90,9
	Antigen und and. Verfahren qual.	N=9	negativ	88,9	positiv	66,7	negativ	75,0	positiv	75,0
	Diagnostik	N=19		94,4		88,9		90,0		85,0
316	IFT qual.	N=22	positiv	100	negativ	91,3	negativ	100	positiv	100
	Diagnostik	N=22		100		95,7		100		95,2

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Die Ergebnisse der Testmethoden für die Proben 32 und 62, welche als bestehende *C. trachomatis*-Infektion bewertet werden muss (ELISA AG, PCR/LCR positiv) waren mit einer Bestehensquote für die Gesamtdiagnostik von ca. 95% sehr gut (vgl. Tabelle 5).

3.5 Chlamydia-trachomatis-Direktnachweis mittels IFT (316)

3.5.1 Probeninformation

Für den direkten *Chlamydia trachomatis*-Erregernachweis mittels Immunfluoreszenz mussten die Proben vor dem Versand auf Objektträgern fixiert werden. Die Objektträger der negativen Proben 32 und 61 wurden mit nicht infizierten Plattenepithelzellen eines Urinsedimentes versehen. Die Beschichtung der Objektträger für die positiven Proben 31 und 62 bestand aus Plattenepithelzellen eines Urinsediments, versetzt mit *C. trachomatis* aus Kulturüberstand (Prof. Straube, Universität Jena). Probe 31 bestand aus ca. $2,4 \times 10^5$ IFUs pro Objektträger. Probe 62 bestand aus ca. $1,8 \times 10^5$ IFUs pro Objektträger.

3.5.2 Ermittlung der Zielwerte

Die qualitativen Zielwerte wurden mittels Modal-Wert der Teilnehmerergebnisse festgesetzt. Zielwerte und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 5.

3.5.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die positiven IFT Befunde für die Proben 31 und 62, deren Ergebnis für eine akute Infektion mit dem Erreger *C. trachomatis* sprachen, wurden von 100% der Teilnehmer korrekt erkannt. Hier sei darauf hingewiesen, dass der direkte IFT auch die Serotypen A–C (Trachom) und L1–3 (Lymphogranuloma venereum) erfasst.

Die Bestehensquoten lagen auch für die negativen Proben mit 91,3 und 100% in einem sehr guten Bereich. Insgesamt zeigten die Bestehensquoten der diagnostischen Gesamtbewertung mit einem Prozentsatz von 95,2 bis 100% sehr zufriedenstellende Ergebnisse.

3.6 Antikörper gegen *C. pneumoniae* (314)

3.6.1 Probeninformation

Sowohl die seropositiven Proben 31 und 62 als auch die seronegativen Proben 32 und 61 stammten von klinisch gesunden Blutspendern ohne auffällige respiratorische Infektionssymptomatik.

3.6.2 Ermittlung der Zielwerte

Für die Ermittlung der qualitativen und quantitativen Zielwerte wurde der Modalwert bzw. der Median der Zielwertlaboratorien eingesetzt (vgl. Tabelle 6).

3.6.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Diagnostisch ließ sich bei den Proben 32 und 61 kein Hinweis auf eine Infektion mit *C. pneumoniae* nachweisen. Für die durchgeführte, serologische Diagnostik der Probe 31 (deutlicher Nachweis von IgG-, grenzwertig-positiver Nachweis von IgA-, negativer Nachweis von IgM-Antikörpern) wurde wegen des grenzwertigen Nachweises von IgA-Antikörpern für die diagnostische Gesamtbewertung zusätzlich zu dem Ergebnis einer abgelaufenen Infektion auch das Ergebnis „Hinweis auf eine Infektion mit *C. pneumoniae*“ akzeptiert. Die Probe 62 (IgG grenzwertig-positiv, IgA grenzwertig-positiv, IgM negativ) zeigte diagnostisch ebenfalls grenzwertig bis positive Ergebnisse sowohl in den IgG- als auch in den IgA-AK Testungen, so dass auch für diese Probe beide Varianten der diagnostischen Beurteilung (abgelaufene bzw. bestehende Infektion) als Ergebnisse zugelassen wurden.

Auf Grund der großzügigen Bewertung in den Bereichen ELISA und Blot wurde für die Gesamtdiagnostik aller Proben eine Bestehensquote >90% erreicht wobei die negativen Proben wie in den Vorjahren mit 98,1% und 95,3% jeweils besser abschnitten als die gleichzeitig versendeten positiven Proben.

Tabelle 6: *Chlamydia pneumoniae*-Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual. N=8/N=9 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–9,9)	75,0 75,0	negativ – (0–9,9)	100 100	negativ – (0–9,9)	100 33,3	negativ 2,5 (1,6–3,4)	87,5 0
	spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=181 Blot N=30	positiv positiv	97,8 86,2	negativ negativ	97,8 100	negativ negativ	97,3 76,7	gw./pos. gw./pos.
spezifischer IgA-Nachweis	MIFT qual. N=27/N=27 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	positiv 160 (40–640)	85,7 92,6	negativ – (0–19,9)	96,4 92,6	negativ – (0–19,9)	96,0 92,6	positiv 160 (40–640)	96,0 100
	ELISA qual. N=166 Blot N=33	neg./gw./pos. neg./gw./pos.	99,4 100	negativ negativ	97,5 100	negativ negativ	96,4 83,3	gw./pos. neg./gw.	95,9 96,7
	MIFT qual. N=19/N=22 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	neg./gw./pos. – (0–160)	100 100	negativ – (0–19,9)	100 100	negativ – (0–19,9)	90,0 100	gw./pos. 80 (20–320)	94,4 85,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=110 Blot N=12	negativ negativ	94,3 100	negativ negativ	97,2 100	negativ negativ	97,4 100	negativ negativ	99,1 100
	MIFT qual. N=20/N=22 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–19)	80,0 81,0	negativ – (0–19)	95,0 95,2	negativ – (0–19)	100 100	negativ – (0–19)	95,0 95,5
	Diagnostik N=211		96,7		98,1		95,3		93,9

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Tabelle 7: Yersinien-spezifischer Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchproben 2015

		Probe 31		Probe 32	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	<i>Y. enter. 03</i> qual. N=24/N=23 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–100)	100 95,7	negativ – (0–100)	83,3 95,7
	<i>Y. enter. 09</i> qual. N=24/N=25 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–100)	100 95,8	negativ – (0–100)	79,2 96,0
	<i>Y. pseudotub.</i> qual. N=24/N=25 Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	negativ – (0–100)	100 95,8	neg./gw./pos. – (0–200)	100 100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=119 Blot qual. N=165	negativ negativ	95,8 98,8	positiv positiv	100 98,8
	spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=26 Blot qual. N=33	negativ negativ	96,2 100	negativ negativ
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=127 Blot qual. N=178	negativ negativ	98,4 99,4	positiv positiv	96,1 96,6
	Diagnostik N=234		97,4		97,4

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.7 Antikörper gegen Yersinien (315)

3.7.1 Probeninformation

Die Probe 31 wurde einem klinisch asymptomatischen, seronegativen Blutspender entnommen. Probe 32 stammt von einem asymptomatischen Spender mit reaktivem Ergebnis im *Yersinia pseudotuberculosis* Widal (Titer [Modal] 1:100) sowie positiven spezifischen IgG- und IgA-Antikörper-Nachweisen in diversen Immunoassays.

3.7.2 Ermittlung der Zielwerte

Zur Bestimmung der qualitativen Zielwerte wurde der Modal der Referenzlaboratorien, für die semiquantitativen Analysen (Titer) der Median der Referenzlaboratorien verwendet. Die Zielwerte und resultierenden Bestehensquoten der Teilnehmer können Tabelle 7 entnommen werden. Im Falle der negativen Proben wurde für die quantitativen Messungen ein Bewertungsbereich von 0 bis unterhalb des Cutoff (0–99) zugelassen.

Tabelle 8: *Bordetella pertussis*-spezifischer Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

<i>Bor. pertussis</i> 317			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten	Bewertung	Bestehensquoten
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA (PT+ FHA) qual. N=57	keine Bewertung		neg./gw./pos.	100	
	ELISA (PT) qual. N=154	keine Bewertung		negativ	95,5	
	Blot qual. N=62	keine Bewertung		gw./pos.	80,6	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=61	keine Bewertung		negativ	73,8	
	Blot qual. N=3	keine Bewertung		negativ	100	
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA (PT+ FHA) qual. N=59	keine Bewertung		negativ	93,2	
	ELISA (PT) qual. N=136	keine Bewertung		negativ	84,6	
	Blot qual. N=60	keine Bewertung		negativ	98,3	
	Diagnostik N=213	keine Bewertung			92,5	

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.7.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Ergebnisse der Probe 31 zeigten durchweg negative Reaktivitäten für spezifische Antikörper gegen Yersinien. Probe 32 ließ bei positivem Nachweis von spezifischen IgG- und IgA-Antikörpern und negativem spezifischem IgM-Antikörper-Nachweis sowie einer negativ/grenzwertig/positiven Widal-Reaktion für *Y. pseudotuberculosis* in der diagnostischen Gesamtbewertung unterschiedliche Kommentarkombinationen zu. Die Ergebnisse waren sowohl mit einer stattgehabten Yersinien-Infektion (akut bzw. kurz zurückliegend) aber auch mit einer Yersinien-assoziierten Folgeerkrankung vereinbar. Die Bestehensquoten für die WIDAL-Tests zeigt wie in den Vorjahren eine bessere Bestehensquote für die negative Probe (95,7–100%) als für die positive Probe 32 (79,2–100%). Speziell für die negative Probe 31 verbesserten sich die Ergebnisse im ELISA bzw. Immunoblot für IgG- IgA- und IgM-Antikörper nochmal zu den Vorjahren (Bestehensquoten 95,8–100%). Auch die seropositive Probe 32 zeigt mit einer Bestehensquote von 90,9–100% ein sehr erfreuliches Ergebnis. Die diagnostische Gesamtbestehensquote lag mit jeweils 97,4% für jede der beiden eingesetzten Proben in einem sehr zufriedenstellenden Bereich.

3.8 Antikörper gegen *Bordetella pertussis* (317)

3.8.1 Probeninformation

Für die *Bordetella pertussis*-Diagnostik wurden nach Durchführung des Versuchs eine Probeninformation zusammengestellt und jedem Teilnehmer im Rahmen des Kommentars vorab zugeschickt.

Probe 61 wurde von einem kommerziellen Anbieter zugekauft und wies im Teilnehmerkollektiv sehr widersprüchliche Befunde auf, so dass sie im Sinne der Ringversuchsteilnehmer aus der Bewertung genommen wurde. Die Probe 62 stammte aus der Blutspende eines gesunden und wissentlich gegen den Erreger *B. pertussis* geimpften

Spenders ohne anamnetisch belegten, respiratorischen Infekt und enthielt keine messbaren spezifischen Antikörperreaktivitäten gegen Pertussis-Toxin (PT).

3.8.2 Ermittlung der Zielwerte

Zur Festlegung der qualitativen Zielwerte wurde der Modal der Ergebnisse der Referenzlaboratorien (vgl. Tabelle 8) einschließlich der Analyse des Referenzzentrums verwendet. Quantitative Ergebnisse wurden wegen fehlender spezifischer Antikörperaktivität gegen PT nicht zertifiziert [8].

3.8.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für den spezifischen Nachweis der IgA-, IgG- und IgM-Antikörper wurden wie in den Vorjahren überwiegend ELISA auf Basis des Pertussis-Toxin (PT) und filamentöses Hämagglutinin (FHA) eingesetzt. Jene serologischen Pertussis-Testsysteme, die FHA in der Antigenmischung enthalten, können nicht zu einer Differenzierung einer Infektion mit *B. pertussis* oder *B. parapertussis* herangezogen werden, da Antikörper gegen FHA bei beiden Infektionen in gleichem Maße gebildet werden [8]. Diesem Nachteil kann durch die Verwendung der von den Referenzlaboratorien empfohlenen PT-ELISAs Rechnung getragen werden, die eine spezifische quantitative Angabe in IU/ml und eine daran ausgerichtete klinische Bewertung erlauben.

Auf Grund der lediglich im Blot nachweisebaren grenzwertig-reaktiven Befunde für spezifische IgG- und IgA-Antikörper wurde sowohl der Hinweis auf eine abgelaufene Infektion als auch die Befundung „kein Hinweis auf eine Infektion“ akzeptiert. Die Bestehensquoten (74–100%) waren bei nur einer zertifizierten Probe daher ebenso wie die klinische Bewertung mit 92,9% unspektakulär.

Tabelle 9: Diphtherie-Toxoid-Ak: Herstellerabhängige Ergebnisse für Probe 32 (quant. Diphtherie Toxoid-Ak-Bestimmung) 2015

	Hersteller	Mittelwert (Kollektiv) (I.E./mL)	Mittelwert (I.E./mL)	Variationskoeffizient (%)	Anzahl (N)
Kollektiv 1	BS + VT	0,216	0,64	28,4	31
Kollektiv 2	ER		0,05	62,2	15
	NX		0,04	27,8	9
	VR		0,06	23,5	43
	restl. Hersteller		0,08	67,9	20

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Tabelle 10: Diphtherie-Toxoid-Ak: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual/quant. N=104/N=118 Zielwert (IU/ml) Bewertungsbereich	positiv 0,415 (0,249–0,581)	99,0 82,2	keine Bewertung		neg./gw./pos – (0–0,09)	100 85,5	pos 0,67 (0,429–0,911)	97,1 84,6
	Diagnostik N=116		99,1				88,8		90,5

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.9 Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid (318)

3.9.1 Probeninformation

Alle eingesetzten Proben stammten von klinisch gesunden Blutspendern mit positiver Impfanamnese.

Für Probe 31 ergab das Teilnehmerkollektiv, unabhängig des Herstellers, einen eindeutigen Hinweis auf einen bestehenden Impfschutz. Im Fall von Probe 32 zeigten die herstellerabhängigen Mittelwerte eine große Varianz (0,05 IU/ml bis zu 0,6 IU/ml), so dass die Probe aus der Bewertung genommen wurde. Probe 61 enthielt eine sehr geringe Konzentration an Antikörpern gegen Diphtherie-Toxoid, welche mit einem nicht ausreichenden Immunschutz zu vereinbaren gewesen wäre. Ein relativ hoher Gehalt an Diphtherie-toxoid Antikörpern konnte hingegen in Probe 62 nachgewiesen werden.

3.9.2 Ermittlung der Zielwerte

Auf Basis der Modalwerte der Referenzlaboratorien bzw. des robusten Mittelwertes aller Teilnehmerergebnisse wurde der qualitative Zielwert bzw. der quantitative Zielwert für das Teilnehmerkollektiv ermittelt. Die Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten wurden in Tabelle 9 zusammengefasst.

Für die Proben 32 und 61 wurde ein fester Bewertungsbereich mit Konzentrationen von 0 bis <0,1 IU/ml festgesetzt. Für die Proben 31 und 62 wurde der Bewertungsbereich mit einer Schwankungsbreite von $\pm 40\%$ um den ermittelten Zielwert zugelassen.

3.9.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Bei dem Spender der Probe 61 war aus serologischen Gesichtspunkten davon auszugehen, dass kein ausreichender Immunschutz vorliegt. Eine sofortige Impfung wäre anzuraten. Bei den Spendern der Probe 31 und 62 war ein geringer Impfschutz vorhanden. Eine Auffrischung wäre jedoch zu empfehlen.

Die Bestehensquoten für die qualitativen Ergebnisse lagen mit 97,1 bis 100% in einem annehmbaren Bereich. Die quantitative Analytik fiel mit 82,2–85,5% eher durchwachsen aus. Es wurden für die diagnostische Gesamtbewertung Bestehensquoten von 88,8 bis 99,1% erreicht. Zum wiederholten Male wurde leider deutlich, dass die Ergebnisse des Teilnehmerkollektivs vor allem im Hinblick auf die Probe 32 stark auseinander fielen. Die Testsysteme der Hersteller BS und VT ergaben einen ausreichenden Impfschutz, während mit den Testsystemen der restlichen Hersteller kein Immunschutz nachweisbar war (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 10). Diese Tatsache hat selbstverständlich auch eine Auswirkung auf die Beurteilung und Verlässlichkeit von Impftiterbestimmungen innerhalb der Diphtherie-Toxoid-Antikörperdiagnostik in der täglichen Laborpraxis. Es ist davon auszugehen, dass eine solche Untersuchung in einer erheblichen Anzahl von Fällen als nicht zuverlässig einzustufen ist. Es ist dringend notwendig, dass die Hersteller und Produzenten der Toxoid-Testsysteme sich dieser Problematik annehmen. Die Zertifizierung der Teilnehmer erfolgte auf Grund dieser Tatsache für diesen Versuch nur anhand der eindeutig bewertbaren Probe 31.

Tabelle 11: Campylobacter-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2015

		Probe 31		Probe 32	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. N=20/N=19 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	neg./Eig. – (0–9,99)	45,0 – 35,3	negativ – (0–9,99)	95,0 – 84,2
	spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=62	negativ	90,3	negativ
	Blot qual. N=39	negativ	94,9	negativ	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=16	negativ	87,5	negativ	81,2
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=64	negativ	96,9	negativ	96,9
	Blot qual. N=41	negativ	97,6	negativ	100
	Diagnostik N=112		85,2		98,2

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Tabelle 12: Procalcitonin: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	Alle qual. N=51	positiv	94,2	negativ	100	negativ	98,0	positiv	98,0
	Methode 1 semiquant. (ng/ml) N=24	>10 ng/ml	96,2	<0,5 ng/ml	100	<0,5 ng/ml	100	>2 bzw. >10 ng/ml	95,2
	Methode quant. Zielwert (ng/ml) N=201 Bewertungsbereich	18,5 (13,5–23,5)	81,7	– (0–0,499)	97,5	– (0–0,499)	99,5	6,77 (4,94–8,6)	84,9
	Diagnostik N=133		80,0		99,2		99,2		93,1

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.10 Campylobacter (319)

3.10.1 Probeninformation

Beide Proben (31/32) stammten von klinisch gesunden Blutspendern ohne diagnostischen oder anamnetischen Hinweis auf eine *C. jejunii*-Infektion.

3.10.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modalwert der Sollwertlaboratorien wurde in der Campylobacter-Diagnostik als qualitativer Zielwert festgesetzt. Die negativen Proben erhielten einen festgesetzten quantitativen Bewertungsbereich von 0 bis unterhalb des Cutoff-Titers (<10). In Tabelle 11 wurden Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten aufgelistet.

3.10.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Beide Proben zeigten diagnostisch keinerlei Hinweis auf eine Infektion mit dem Erreger *C. jejunii*. Allerdings zeigte die Probe 31 in der KBR eine Eigenhemmung. Während die Probe 32 von 98,2% der Teilnehmer korrekt befundet wurde, lag die Bestehensquote für die Probe 31 bei „nur“ 85,2%. Wie auch in den Vorjahren zeigt die Problematik der Befundung die Grenzen der derzeit verfügbaren serologischen Diagnostik zum Nachweis von Campylobacter-Infektionen auf [9].

3.11 Procalcitonin (320)

3.11.1 Probeninformation

Für die Bereitstellung der negativen Proben 32 und 61 wurden die Serumspenden von gesunden, negativ vorge-testeten Probanden ohne klinische Auffälligkeiten eingesetzt. Die positiven Proben 31 und 62 wurden mittels eines Pool-Verfahrens aus Restproben septischer Intensivpatienten hergestellt auf Hepatitis und HIV untersucht und anschließend steril filtriert um eventuellen Verunreinigungen zu entfernen.

3.11.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer Zielwert wurde der Modalwert der Sollwertlaboratorien eingesetzt. Der robuste Mittelwert aller Teilnehmerergebnisse wurde zur Ermittlung des quantitativen Zielwertes herangezogen. Für die negativen Proben 32 und 61 wurde ein fester Bewertungsbereich unterhalb des Cutoff von 0–0,499 ng/ml festgelegt. Für die positiven Serumproben 31 und 62 lag der Bewertungsbereich bei +27% um den ermittelten Zielwert (Tabelle 12).

3.11.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die stetig ansteigenden Teilnehmerzahlen machen deutlich, dass der Stellenwert von Procalcitonin als Para-

Tabelle 13: Streptokokken-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchspröben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
Streptokokken-O-Lysin	Alle Methoden qual. N=169	negativ	100	positiv	92,9				
	Methode 1 qual. N=26/N=21 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	300 (200–400)	90,0	neg./gw./pos. 200 (100–400)	100 100	negativ – (0–199)	96,2 95,0
	Methode 2 qual. N=24/N=59 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	318 (242–394)	98,3	positiv 313 (238–388)	100 100	negativ – (0–199)	91,7 98,3
	Methode 3 qual. N=23/N=51 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	240 (182–298)	98,1	negativ – (0–199)	87,0 100	negativ – (0–199)	100 100
	Methode 4 qual. N=94/N=200 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	99,5	315 (239–391)	97,0	positiv 267 (203–331)	97,9 97,0	negativ – (0–199)	100 99,0
Streptodornase	Alle Methoden qual. N=83	negativ	100	positiv	89,2				
	Methode 1 qual. N=23/N=26 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	250 (200–300)	87,5	gw./pos. 300 (200–400)	95,7 92,9	positiv 600 (400–900)	95,7 100
	Methode 2 qual. N=42/N=80 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	421 (320–522)	88,6	positiv 305 (232–378)	100 93,8	positiv 452 (344–560)	95,2 93,8
	Methode 3 qual. N= 10/N=14 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	– (0–199)	100	291 (221–361)	82,4	neg./gw./pos. 207 (157–257)	100 100	negativ 117 (88,9–145)	100 90,0

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl,

Methode 1: Latex-Partikel-Agglutination, Methode 2: Endpunkt-Nephelometrie,

Methode 3: Kinetische Nephelometrie, Methode 4: Turbidimetrische Immunpräzipitation

meter in der frühzeitigen Diagnostik von systemischen, infektiösen Prozessen weiter zunimmt.

Insgesamt lagen die Bestehensquoten der Gesamtdiagnostik für die negativen Proben 32 und 61, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen serologischen Methoden, zwischen 97,5% und 100%. Für die positiven Proben 31 und 62 lagen die Bestehensquoten der einzelnen Analysen zwischen 81,7–98% und bei der diagnostischen Gesamtbewertung zwischen 80–93,1%, was als sehr erfreulich zu bewerten ist (Tabelle 12).

3.12 Antikörper gegen Streptokokken (321)

3.12.1 Probeninformation

Die negative Probe 31 stammt aus der Spende eines gesunden, freiwilligen Blutspenders. Die eingesetzten positiven Proben 32 und 61 wurden Patienten mit klinisch definierter Streptokokken-Infektion entnommen.

Probe 62 stammte aus einer wissenschaftlichen Serumspende und zeigte einen Hinweis auf eine Infektion mit Streptokokken (Streptodornase positiv).

3.12.2 Ermittlung der Zielwerte

Für die Parameter Anti-Streptolysin-O und Anti-Streptodornase-(DNase-B)-Antikörper wurden die qualitativen Zielwerte methodenabhängig aus dem robusten Mittelwert der Teilnehmerergebnisse ermittelt. Für die positiven Proben wurde ein Bewertungsbereich von $\pm 27\%$ um den methoden-abhängigen ermittelten Zielwert zugelassen. Für die negativen Proben wurde der Bewertungsbereich von 0 bis zum Cutoff-Wert von <200 IU/ml definiert. Für die qualitativen Bewertungen wurde der methodenabhängige Modalwert der Teilnehmerergebnisse verwendet. Die geltenden Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 13 dokumentiert.

3.12.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Im vorliegenden Ringversuchsjahr lagen die Bestehensquoten bei den unterschiedlichen Methoden zur Ermittlung der spezifischen Immunglobulinkonzentrationen gegen Streptodornase und Streptokokken O-Lysin im Bereich von 82,4–100%.

Tabelle 14: Rheumafaktor-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
Rheumafaktor	Alle Methoden qual. N=104	positiv	95,1	negativ	96,1	positiv	98,1	neg./gw.	96,2
	Methode 2 quant. N=36								
	Zielwert (Titer)	35,0		–		39,4		–	
	Bewertungsbereich	(28,0–42,0)	80,6	(0–19,9)	94,4	(31,5–47,3)	97,1	(0–19,9)	97,1
	Methode 3 quant. N=32								
Zielwert (Titer)	45,7		–		56,4		–		
Bewertungsbereich	(36,6–54,8)	100	(0–19,9)	96,6	(45,1–67,7)	100	(0–19,9)	100	
Methode 4 quant. N=135									
Zielwert (Titer)	47,9		–		52,5		–		
Bewertungsbereich	(38,3–57,5)	91,3	(0–19,9)	97,8	(42,0–63,0)	90,1	(0–19,9)	96,2	

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl,

Methode 1: Latex-Partikel-Agglutination, Methode 2: Endpunkt-Nephelometrie,

Methode 3: Kinetische Nephelometrie, Methode 4: Turbidimetrische Immunpräzipitation

3.13 Rheumafaktor (323)

3.13.1 Probeninformation

Die Proben 32 und 62 wurden gesunden Probanden entnommen. Die Proben 31 bzw. 61 wurden aus Rückstellproben von Patienten mit hohen Rheumafaktorkonzentrationen gewonnen.

3.13.2 Ermittlung der Zielwerte

Die Ringversuchsbeurteilung erfolgte auch für diesen Parameter methodenabhängig. Hierfür wurde der robuste Mittelwert jeder Methode an Hand der Teilnehmerergebnisse ermittelt und bei den positiven Proben 32 und 62 ein Bewertungsbereich von $\pm 27\%$ um den methodenabhängigen Zielwert festgesetzt. Für qualitative Analysen wurde der Modalwert der Referenzlaboratorien eingesetzt. Im Fall der negativen Proben wurde ein Bewertungsbereich von 0 bis zum Cutoff-Wert von <20 IU/ml definiert. Die Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten für die einzelnen Proben wurden in Tabelle 14 dokumentiert.

3.13.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten lagen zwischen 80,6–100% ähnlich wie in den Jahren zuvor. Die schlechtesten Bestehensquoten zeigten sich hierbei mit 80,6% bei der Endpunkt-Nephelometrie zur quantitativen Analyse. Insgesamt sind die Bestehensquoten somit als sehr zufriedenstellend zu betrachten.

3.14 Antikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* (324)

3.14.1 Probeninformation

Probe 61 wurde einem klinisch unauffälligen Blutspender in den Sommermonaten entnommen. Serologisch fanden sich negative bis grenzwertige IgG-Reaktivitäten bei negativen spezifischen IgA- und IgM-Nachweisen. Als diagnostische Bewertung wurde daher sowohl „kein Hinweis auf Infektion“ wie auch „Hinweis auf eine zurückliegende Infektion“ anerkannt. Probe 62 stammte von einem Patienten mit molekularbiologisch gesicherter *M. pneumoniae*-Infektion. Neben einem hochpositiven PHA-Titer von 10240 ergaben sich serologisch positive Nachweise für spezifische IgG-, IgM- und IgA-Antikörper. Diese Konstellation ließ auf eine akute oder vor kurzem abgelaufene Infektion schließen.

3.14.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Zielwert für die qualitativen bzw. semiquantitativen Methoden resultiert jeweils aus dem Modalwert der Referenzlaboratorien bzw. aller Teilnehmer. In Tabelle 15 wurden die geltenden Zielwerte und Bewertungsbereiche dargestellt.

3.14.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten sind mit 81,2–100% sehr gut. Was vermutlich auch auf die relativ eindeutige Befundkonstellation zurück zu führen war.

Die diagnostische Gesamtbewertung zeigt für die positive Probe 62 mit 92,9% eine etwas geringere Bestehensquote als für die negative Probe 61 mit 99,2%. Generell lässt sich aber zeigen, dass die Bestehensquoten über die

Tabelle 15: *Mycoplasma pneumoniae*-Antikörper-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

Mycoplasma pneumoniae 324		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual. N=14/N=16 Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	negativ – (0–9,99)	92,9 81,2	positiv 320 (80–1.280)	100 87,5
	PHA qual. N=32 / N=36 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–39,9)	93,8 88,9	positiv 10.240 (2.560–40.960)	100 86,1
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=208	neg./gw.	96,6	positiv	99,5
	CLIA qual. N=24	negativ	100	positiv	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=223	negativ	97,3	gw./pos.	98,2
	CLIA qual. N=32	negativ	100	positiv	90,6
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=149	negativ	97,3	positiv	97,3
Diagnostik N=255			99,2		92,9

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Jahre kontinuierlich ansteigen. Es scheint demnach, als ob die auf dem Markt verfügbaren Testsysteme zur serologischen Analytik von *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen in ihrer Zuverlässigkeit und Aussagekraft eine gewisse Vereinheitlichung und Verbesserung erfahren.

3.15 Antikörper gegen *Coxiella burnetii* (325)

3.15.1 Probeninformation

Die Proben 61 und 62 stammen von klinisch unauffälligen, negativ getesteten Blutspendern ohne anamnestischen oder serologischen Hinweis auf eine bestehende oder zurückliegende Infektion mit dem Erreger des Q-Fiebers *Coxiella burnetii*.

3.15.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien wurde als qualitativer und der Modal aller Teilnehmerergebnisse (Titer) als semiquantitativer Zielwert für die spezifische *Coxiella burnetii*-Antikörperbestimmung, festgesetzt. In Tabelle 16 sind die für diesen Parameter relevanten Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten abgebildet.

3.15.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Bei *C. burnetii* (Erreger des Q-Fiebers) handelt es sich um ein gramnegatives, intrazelluläres Bakterium, welches weltweit verbreitet ist und häufig als zoonotischer Erreger auf den Menschen übertragen wird.

Auf Grund der intrazellulären Lebensweise sind sie auf konventionellen Nährböden nicht anzüchtbar, was in der Regel eine serologische Diagnose erfordert.

Die Bestehensquoten der einzelnen Methoden lagen in diesem Ringversuch zwischen 91,7% und 100%. Die

diagnostischen Gesamtbestehensquoten lagen bei 96,4% für die Probe 62 und 98,8% für die Probe 61. Allerdings ist zu bedenken, dass die guten Ergebnisse aus der Tatsache resultieren, dass die eingesetzten Proben eindeutig als negativ zu bewerten waren.

3.16 Antikörper gegen Salmonellen (331)

3.16.1 Probeninformation

Die Probe 32 stammte von einem gesunden, klinisch unauffälligen Blutspender. Probe 31 war ein hochtitriges Antiserum vom Kaninchen gegen *Salmonella enterica* subsp. enterica Serovar Paratyphi C mit einem anti-S.paratyphi C O-Titer von 1.600 (400–6.400) in der Direktagglutination im WIDAL-Test. Die für humane Antikörper spezifischen ELISA-Testsysteme mussten demnach negativ ausfallen. In der Gesamtbewertung wurde daher entweder der Befund „positiv“ oder „negativ“ in Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren des Teilnehmers zugelassen.

Probe 61 basierte ebenfalls auf einem Antiserum vom Kaninchen gegen *Salmonella enterica* subsp. enterica Serovar Paratyphi C jedoch mit einem niedrigeren anti-S.paratyphi C O-Titer von 400 in der Direktagglutination mittels WIDAL-Test. Die Resultate der für humane AK spezifischen ELISA-Testsysteme mussten demnach ebenfalls negativ ausfallen und in der Gesamtbewertung wurden daher wie bei Probe 31 zuvor entweder der Befund „positiv“ oder „negativ“ zugelassen.

Die Probe 62 wurde einem Patienten 2 Wochen nach einer akuten, aus der Blutkultur mikrobiologisch gesicherten, Salmonellose mit *Salmonella enterica* subsp. enterica Serovar Typhi entnommen. Die Ergebnisse des polyvalenten ELISAs fielen positiv aus, während der WIDAL-Test mit jeweils einem O-Titer und einem OH-Titer von 100 eher grenzwertig blieb. Probe 62 wurde daher in der Be-

Tabelle 16: *Coxiella burnetii*-Antikörper-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

<i>Coxiella burnetii</i> 325			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR Phase I qual. N=7/N=7 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ	100	negativ	100	
		– (0–39,9)	100	– (0–39,9)	100	
	KBR Phase II qual. N=14/N=14 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ	100	negativ	100	
		– (0–39,9)	100	0 (0–39,9)	100	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA Phase I qual. N=28	negativ	100	negativ	100	
	ELISA Phase II qual. N=38	negativ	100	negativ	97,4	
	IFT Phase I qual. N=35/N=38 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ	100	negativ	91,7	
		– (0–79,9)	97,4	– (0–79,9)	97,4	
IFT Phase II qual. N=36 / N=39 Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	negativ	94,4	negativ	91,7		
	– (0–79,9)	94,9	– (0–79,9)	94,9		
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=42	negativ	97,6	negativ	100	
	IFT qual. N=34/N=35 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ	100	negativ	100	
		– (0–19,9)	94,3	– (0–19,9)	94,3	
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=23	negativ	100	negativ	100	
	IFT qual. N=7/N=10 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ	100	negativ	100	
		– (0–19,9)	100	– (0–19,9)	100	
Diagnostik N=83				98,8		96,4

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

wertung großzügig beurteilt. An dieser Probe zeigen sich wieder die Grenzen der serologischen Typhus-Diagnostik.

3.16.2 Ermittlung der Zielwerte

Zur Ermittlung des qualitativen Zielwertes wurde der Modal-Wert der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien verwendet und im Falle des quantitativen Zielwertes erfolgte die Festlegung an Hand des Medians (Titer) aller Teilnehmer-Ergebnisse. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können Tabelle 17 entnommen werden.

3.16.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Auf Grund der unterschiedlichen Sensitivität und antigenen Reaktivität wurden ELISA und WIDAL bei der diagnostischen Gesamtbewertung voneinander unabhängig bewertet.

Der immer noch am häufigsten in der serologischen Testung eingesetzte Direktagglutinationstest ist der „WIDAL“, mit welchem die agglutinierenden Antikörper-Titer gegen Lipopolysaccharid (LPS) „O“ und das Geißel-Antigen „H“ bestimmt werden. Dieser weist jedoch wie die meisten Agglutinationsteste eine relativ geringe Spezifität und Sensitivität auf [10], [11].

Die Bestehensquoten für das Widal-Testsystem zeigen mit 41,5–100% für die unterschiedlichen Serovare eine sehr große Variationsbreite. Dies ist möglicherweise auch auf den unterschiedlichen Ansatz der Agglutinationsteste

durch die Teilnehmer zurückzuführen (Agglutinationsansatz in der der Mikrotiterplatte versus Ansatz im Röhrchen). Die diagnostische Gesamtbestehensquote lag mit 71,9–100% allerdings in den Bereichen der Vorjahre. Für den spezifischen polyvalenten-Ak- und spezifischen IgA-Ak-ELISA zeigten sich erfreuliche Bestehensquote zwischen 90,9–100%, die zu diagnostischen Gesamtbestehensquote von 96,8–100% führten.

3.17 Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* (332)

3.17.1 Probeninformation

Die Probe 31 wurde einem klinisch gesunden Blutspender entnommen ohne Hinweis auf eine vorliegende Borreliose und von den Zielwertlaboratorien als negativ befundet. Probe 32 stammte von einem Patienten mit zurückliegender und behandelter Infektion (EM 2006) und nachweislich reaktivem Serostatus. Bei positivem IgG- und negativem IgM-Antikörpernachweis war diese Probe als zurückliegende Infektion zu befunden.

Die Proben 61 und 62 ergaben serologisch keinen Hinweis auf eine Infektion mit Borrelien. Die Patienten waren betreffend Zeckenbiss oder Lyme-Borreliose klinisch unauffällig.

Allerdings lag bei beiden Proben eine anamnestisch gesicherte suffizient behandelte Syphilis-Infektionen vor (TPPA: 2.560 bzw. 640, VDRL: jeweils 1, FTA-ABS-IgM: negativ).

Tabelle 17: Salmonellen-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

	Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
S. Typhi O-Ag	neg. gw. (0-100)	66,0	negativ - (0-99)	86,8	positiv 400 (200-1.600)	83,3	neg./gw. - (0-100)	95,2
S. Typhi (O)H-Ag	negativ - (0-99)	64,8	negativ - (0-99)	53,7	gw./pos. 400 (100-1.600)	86,7	neg./gw. - (0-100)	97,7
S. Enterit. (O)H-Ag	negativ - (0-99)	77,6	negativ - (0-99)	96,6	neg./gw. - (0-100)	92,2	negativ - (0-99)	92,2
Salmonellen O-Ag, Gr. A	negativ - (0-99)	77,2	negativ - (0-99)	96,6	negativ - (0-99)	88,9	negativ - (0-99)	88,5
Salmonellen O-Ag, Gr. B	negativ - (0-99)	97,9	negativ - (0-99)	75,0	negativ - (0-99)	95,0	negativ - (0-99)	100
Salmonellen O-Ag, Gr. C	negativ - (0-99)	97,9	negativ - (0-99)	77,1	negativ - (0-99)	89,7	negativ - (0-99)	100
ELISA	negativ - (0-99)	93,1	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100
	negativ - (0-99)	89,3	negativ - (0-99)	89,3	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100
	negativ - (0-99)	81,2	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	95,8	negativ - (0-99)	95,8
	negativ - (0-99)	84,4	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	96,2	negativ - (0-99)	96,2
	negativ - (0-99)	79,2	negativ - (0-99)	98,1	negativ - (0-99)	95,7	negativ - (0-99)	97,9
	negativ - (0-99)	77,4	negativ - (0-99)	98,1	negativ - (0-99)	95,8	negativ - (0-99)	97,9
	neg./gw. - (0-99)	79,1	negativ - (0-100)	100	negativ - (0-99)	92,1	negativ - (0-99)	94,7
	positiv 1.600 (400-6.400)	65,1	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	92,5	negativ - (0-99)	95,0
	negativ - (0-99)	85,7	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100
	negativ - (0-99)	77,8	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	100
	negativ - (0-99)	93,9	negativ - (0-99)	90,9	negativ - (0-99)	94,1	positiv - (0-99)	94,1
	negativ - (0-99)	100	negativ - (0-99)	95,8	negativ - (0-99)	92,0	positiv - (0-99)	92,0
		100		96,8		100		100
		71,9		83,3		91,7		100

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

Tabelle 18: Borrelien-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchspalten 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifische polyvalente Testsysteme	PHA qual./quant. N=7/N=7 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–79,9)	100 100	positiv 640 (320–2560)	100 100	negativ – (0–79,9)	85,7 62,5	negativ – (0–79,9)	100 87,5
	Line-Immunoblot qual. N=21	negativ	100	positiv	93,8	negativ	100	negativ	100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=282	negativ	98,6	positiv	97,9	negativ	87,2	negativ	85,8
	Blot qual. N=317	negativ	95,5	positiv	97,5	negativ	92,1	negativ	91,2
	CLIA qual. N=105	negativ	99,0	positiv	99,0	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=13/N=10 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–39,9)	66,7 66,7	gw./pos. 80 (40–320)	83,3 77,8	neg./gw. – (0–40)	42,9 45,5	neg./gw. – (0–40)	64,3 72,7
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=302	negativ	97,4	negativ	96,7	negativ	96,4	negativ	96,4
	Blot qual. N=313	negativ	100	negativ	99,0	negativ	98,7	negativ	98,7
	CLIA qual. N=112	negativ	94,4	negativ	93,5	negativ	95,7	negativ	95,7
	MIFT qual./quant. N=11/N=11 Zielwert (Titer) Bewertungsbereich	negativ – (0–19,9)	90,0 100	negativ – (0–19,9)	90,0 100	negativ – (0–19,9)	100 100	negativ – (0–19,9)	91,7 100
	Diagnostik N=386		97,9		90,3		94,6		94,8

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.17.2 Ermittlung der Zielwerte

Für die Ermittlung des qualitativen Zielwertes dient der Modalwert der Ergebnisse der Referenzlaboratorien, der Median aller Teilnehmerergebnisse definiert den quantitativen Zielwert (Titer). Die Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können aus der Tabelle 18 entnommen werden. In Abbildung 3 und Abbildung 4 sind zudem die herstellerabhängig dokumentierten Bandenmuster für die IgG- und IgM-Immunoblots dargestellt.

3.17.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Probe 31 ergab auch im Kollektiv der Teilnehmer keinen serologischen Hinweis auf eine bestehende oder abgelaufene Lyme-Borreliose. Mit Bestehensquoten von 66,7–100% für die einzelnen Nachweismethoden lagen die Ergebnisse ähnlich wie in den letzten Jahren. Mit 66,7% schnitt der IFT sowohl qualitativ als auch quantitativ am schlechtesten ab. Die positive Probe 32 wurde auf Grund des relativ breiten Bandenmusters im IgG-Blot und eindeutig negativem IgM-Nachweis diagnostisch ebenfalls von 90,3% der Teilnehmer korrekt befundet. Bei den Proben 61 und 62 zeigte sich wieder die bereits bekannte Problematik von falsch positiven serologischen Borreliennachweisen bei Syphilis positiven Seren. Die Bestehensquoten waren bei eigentlich eindeutiger Befundkonstellation der Proben insgesamt besser als zuletzt. Dennoch bleibt anzumerken, dass nach wie vor nur 36% der Laboratorien einen TPPA/TPHA als Kontrolluntersuchung in der Borrelien-Serologie dokumentierten. Diese Zusatzuntersuchung würde eine sichere Erkennung falsch reaktiver Ergebnissen bei Syphilispatienten ermög-

lichen und die Diagnose einer bestehenden oder abgelaufenen Syphilis erlauben.

Insgesamt sind die diagnostischen Gesamtbestehensquoten mit 90,3–97,9% jedoch als sehr zufriedenstellend einzustufen.

3.18 Antikörper gegen *Helicobacter pylori* (334)

3.18.1 Probeninformation

Alle eingesetzten Proben (31, 32, 61, 62) wurden klinisch gesunden Blutspendern ohne bekannte positive Ulcus-Anamnese entnommen.

Die Proben 31 und 62 zeigten keinerlei Hinweis auf einen immunologischen Kontakt mit *Helicobacter pylori*. Bei den Proben 32 und 61 zeigten sich nach serologischer Analyse deutlich positive Nachweise für den gesuchten Erreger (für 32 spezifischer Nachweis von IgG-AK und grenzwertiger Nachweis von IgA-AK im Sinne einer stattgehabten Infektion/Kolonisation und im Falle von Probe 61 sowohl positive spezifische Nachweise im IgG und IgA).

3.18.2 Ermittlung der Zielwerte

Der aus den Ergebnissen der Zielwertlaboratorien ermittelte Modalwert wurde zur Definition des qualitativen Zielwertes herangezogen. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten wurden in der Tabelle 19 dokumentiert.

Wiederfindungsraten [%] der dokumentierten IgG-Immunoblotbanden für Probe 332/32 (Mai 2015)
Teilnehmeranzahl (N=311)

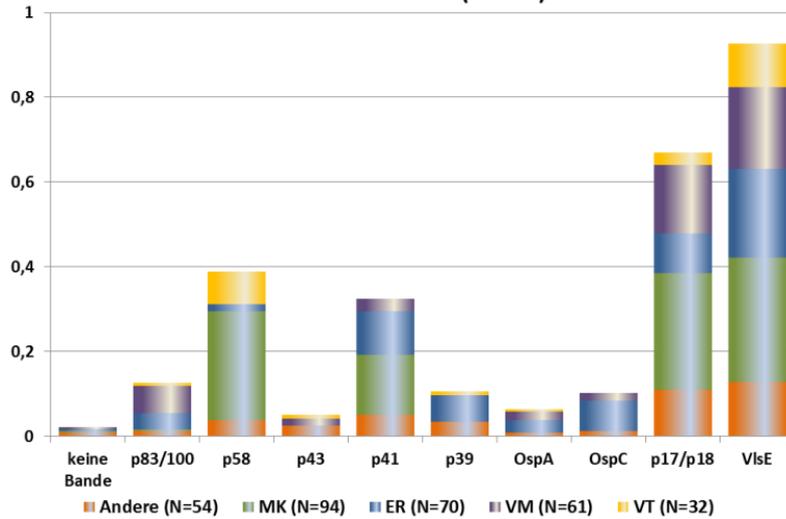
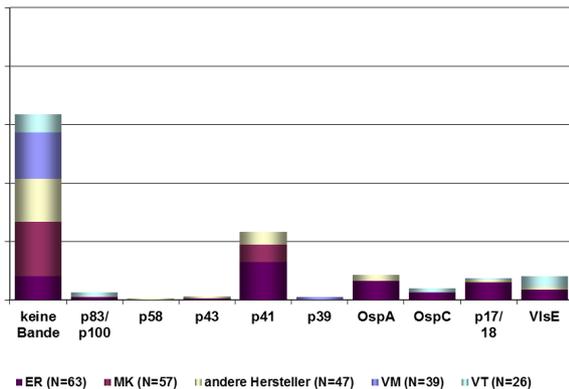


Abbildung 3: Darstellung der reaktiven Immunoblotbanden % in Abhängigkeit der Hersteller für den RV 332 im Mai 2015

Wiederfindungsrate in % der dokumentierten IgG-Immunoblotbanden Probe 332/61 (Nov 2015)
Teilnehmeranzahl (N=232)



Wiederfindungsrate in % der dokumentierten IgG-Immunoblotbanden Probe 332/62 (Nov 2015)
Teilnehmeranzahl (N=232)

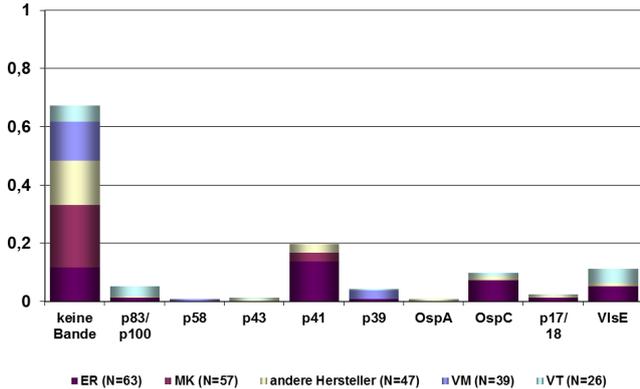


Abbildung 4: Darstellung der reaktiven Immunoblotbanden % in Abhängigkeit vom Hersteller für den RV 332 im November 2015

Tabelle 19: Helicobacter-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2015

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)	Bewertung	Bestehensquoten (%)
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=155	negativ	100	positiv	98,1	positiv	99,3	negativ	99,3
	Blot qual. N=107	negativ	99,1	positiv	100	positiv	100	negativ	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=122	negativ	98,4	neg./gw./pos	99,2	positiv	83,3	negativ	96,6
	Blot qual. N=91	negativ	97,8	neg./gw./pos	100	positiv	95,2	negativ	98,8
Diagnostik N=177			98,9		98,9		100		98,3

N=durchschnittliche Teilnehmerzahl

3.18.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Proben 31 und 62 ergaben serologisch keinen Hinweis auf eine Kolonisation oder Infektion mit *Helicobacter pylori*. Während in den beiden Proben 32 und 61 Helicobacter-spezifische Antikörper der Immunglobulinklassen G hochpositive nachweisbar waren, fanden sich für die spezifischen IgA-Nachweise bei Probe 61 positive aber für Probe 32 nur Reaktivitäten im Cutoff-Bereich, so dass hier die Angaben neg/gw/pos zugelassen wurden. Die Bestehensquoten der einzelnen Analysen schwankten dabei zwischen 83,3% und 100% und sind somit als erfreulich zu betrachten. Der qualitative ELISA erzielte mit 83,3% für die Probe 61 die niedrigste Bestehensquote. Die diagnostischen Gesamtbestehensquoten lagen mit 98,3–100% in einem extrem guten Bereich. Hierbei bleibt allerdings anzumerken, dass nur qualitative diagnostische Methoden bewertet wurden.

4 Diskussion

Die vorliegende Publikation dient der standardisierten Zusammenfassung der Ringversuche im Bereich bakteriologische Infektionserologie des Jahres 2015. Die in diesem Zusammenhang analysierten Ergebnisse der einzelnen Analyse-Parameter bestätigen in der Regel bereits bekannte Stärken, Schwächen oder Trends der vorangegangenen Jahre.

Der steigende Stellenwert von Ringversuchen innerhalb des externen Qualitätsmanagementsystems zeigt sich deutlich an den kontinuierlich zunehmenden Teilnehmerzahlen. Dieses Phänomen ist vor allem bei Parametern wie Lues-, Streptokokken- oder Borrelien-Serologie zu beobachten. Dennoch lassen sich auch bei diesen Parametern weiterhin Probleme in der korrekten Befundung von diagnostischen Testkonstellationen beobachten. Eine Bestehensquote von lediglich 76,3% innerhalb der diagnostische Befundung einer positiven Lues-Probe (Probe 61) ist durchaus bedenklich und problematisch z.B. im Falle eines Blutspenderscreenings oder in der Schwangerschaft. Zu beobachten ist ebenfalls eine stetige Zunahme der methodischen Diversifizierung der verfügbaren Testsysteme. Deutlich wird auch die Notwendigkeit für die Laboratorien bei der Wahl ihrer Testsysteme mehr Anpassungsfähigkeit zu entwickeln und bei bestimmten Parametern den Empfehlungen von Institutionen wie beispielsweise des Robert-Koch-Instituts fachlich zu folgen. Ebenfalls auffällig sind die Schwierigkeiten bei der Analytik und Befundung von IgA- und IgM-Antikörpertestergebnissen mittels ELISA oder Blot-Testsystemen. Zurückzuführen ist diese Tatsache sicherlich auf die schwankende Qualität und Spezifität von Assays und spezifischen Konjugaten der verschiedenen Testanbieter. Während der spezifische Nachweis von IgG selten zu Schwierigkeiten führt, so kommt es bei den Ergebnissen der IgA- oder IgM-Analytik häufig zu einer erheblichen Variabilität der Ergebnisse und in der Folge auch zu feh-

lerhaften Interpretationen hinsichtlich der Ergebniskonstellation für den Patienten. In der Auswertung der Ringversuche wird es daher immer wieder von Nöten sein, sowohl negative als auch positive Ergebnisse für ein und dieselbe Probe im Graubereich zuzulassen. Die diagnostische Aussagekraft allein auf Basis infektionserologischer Analysen muss in solchen Fällen daher weiterhin als kritisch betrachtet werden. Es wäre deshalb hilfreich, wenn sich mehr standardisierte Tests auf dem Markt etablierten, die bereits auf der Basis von vorhandenen WHO-Standards entwickelt wurden. Dieses Vorgehen würde es den Laboratorien wie z.B. in der Tetanus- oder Pertussis-Serologie ermöglichen, bei einfacherer Auswahl der Testanbieter eine höhere Qualität der Analytik zu erreichen.

Abschließend lässt sich jedoch zusammenfassend feststellen, dass die Ergebnisse der Ringversuche 2015 zu meist als zufriedenstellend zu betrachten sind und die Infektionserologie in der Laborroutine der mikrobiologischen Diagnostik überwiegend zuverlässige Ergebnisse erbringen kann. Eine weiter positive Entwicklung hinsichtlich einer besseren Standardisierung der eingesetzten Testsysteme wäre allerdings vor allem im Hinblick auf eine weitere Verbesserung bei der einheitlichen Interpretierbarkeit von individuellen Befundkonstellationen wünschenswert.

Literatur

1. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014. Dtsch Ärztebl. 2014;111(38):A1583-618.
2. Müller I, Besier S, Hintereder G, Brade V, Hunfeld KP. Zur Qualität der bakteriologischen Infektionserologie in Deutschland: Eine Metaanalyse der infektionserologischen Ringversuche des Jahres 2006 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM. GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab. 2009;1:Doc04. DOI: 10.3205/lab000004
3. Hunfeld KP, Brade V. Ringversuche in der bakteriologischen Infektionserologie – Standortbestimmung und Auswertung des Ringversuchs X/1999. Der Mikrobiologe. 2000;10:135-44.
4. Maneg D, Müller I, Hunfeld KP. Ergebnisse des bakteriologisch-infektionserologischen 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
5. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz (Stand: November 2005). Epid Bull. 2005 Nov 10. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publicationFile
6. Kuhlmann WD. Tetanus. Impfung, Impftiter und Impfreaktion. Koblenz: Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr; 1991.

7. Robert Koch-Institut. Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis. Diagnostik. [abgerufen am 20.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Chlamydiosen_Teil1.html#doc2382764bodyText9
8. 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
9. Müller I, Brade V, Hunfeld KP. Bakteriologisch-infektionsserologische Ringversuche April/Mai 2011 [Kommentar]. Düsseldorf: INSTAND e.V.; 2011 [abgerufen am 15.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.instandev.de/uploads/tx_nfextinstandpdf/RV310-334_April_2011_01.pdf
10. Khoharo HK. A comparative study of the typhidot (Dot-EIA) and Widal tests in blood culture positive cases of typhoid fever. Trop Doct. 2011 Jul;41(3):136-8. DOI: 10.1258/td.2011.100406
11. Das S, Rajendran K, Dutta P, Saha TK, Dutta S. Validation of a new serology-based dipstick test for rapid diagnosis of typhoid fever. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 May;76(1):5-9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.012

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. K. P. Hunfeld, MPH
Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt
am Main, Deutschland
K.hunfeld@em.uni-frankfurt.de

Bitte zitieren als

Rüttger S, Müller I, Hunfeld KP. Zur Qualität bakteriologisch-infektionsserologischer Verfahren in Deutschland: Auswertung der infektionsserologischen Ringversuche 2015 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM. GMS Z Forder Qualitatssich Med Lab. 2018;9:Doc03.
DOI: 10.3205/lab000031, URN: urn:nbn:de:0183-lab0000315

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2018-9/lab000031.shtml>

Veröffentlicht: 21.12.2018

Copyright

©2018 Rüttger et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.