

# Zur Qualität bakteriologisch-infektionsserologischer Verfahren in Deutschland: Auswertung der infektionsserologischen Ringversuche 2012 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM

## Quality of bacteriologic infection serology in Germany: Analysis of the 2012 proficiency testing trials

### Abstract

Bearing in mind the given biological and methodical variability in infection serology, it is extremely important to apply appropriate assays and test strategies to get as reliable test results as possible, to optimize the diagnosis and treatment of patients. Nevertheless, the wide range of different serological techniques that are currently available needs to be considered and medical laboratories face a high variability in regard to test sensitivities and specificities in daily clinical practice depending on the type of method and the commercial manufacturer used. To enhance the quality and efficiency in the field of bacteriological infection serology interlaboratory comparison studies and proficiency testing surveys on commonly used diagnostic assays represent powerful instruments to provide an overview on the quality of techniques currently present in the field. Aim of this summary report is to inform about the results obtained during the INSTAND 2012 proficiency testing surveys for bacteriological infection serology.

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

### Zusammenfassung

In Anbetracht vielfältiger methodischer Schwierigkeiten bezüglich der Testqualität und Assayvariabilität in der bakteriologischen Infektionsserologie erscheint es unerlässlich, qualitativ hochwertige Tests zu identifizieren und einzusetzen, um eine optimale Diagnostik und Behandlung zu gewährleisten. Die derzeit kommerziell erhältlichen serologischen Tests weisen jedoch im diagnostischen Laboralltag in vielen Bereichen einen ungenügenden Standardisierungsgrad auf. Dies führt zum Teil zu erheblichen Unterschieden bei der Testsensitivität und -spezifität in Abhängigkeit vom verwendeten Hersteller und den angewendeten Verfahren. Ringversuche bieten sich hier als leistungsfähige Instrumente der externen Qualitätssicherung an, um eine qualifizierte Übersicht über die Qualität und Effizienz der verschiedenen serologischen Techniken zu erhalten. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse der bakteriologisch-infektionsserologischen INSTAND Ringversuche für 2012 zusammen.

**Schlüsselwörter:** Ringversuch, externe Qualitätskontrolle, bakteriologische Infektionsserologie, Mikrobiologie

**M. Mai**<sup>1,2</sup>  
**I. Müller**<sup>1,3</sup>  
**D. Walch**<sup>1</sup>  
**K.P. Hunfeld**<sup>1,3,4</sup>

- 1 Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main, Deutschland
- 2 Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Mainz, Deutschland
- 3 INSTAND e. V., Düsseldorf, Deutschland
- 4 Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Hannover, Deutschland

# 1 Einleitung

Die bakteriologische Infektionsserologie stellt insbesondere bei schwer kultivierbaren Infektionserregern eine probate – und manchmal die einzige – Möglichkeit dar, akute oder chronische Infektionskrankheiten zu diagnostizieren. Sie hilft beispielweise in der Syphilisserologie bei der Beurteilung von Therapieindikation und -erfolg oder in der Tetanusserologie bei der Einschätzung des Immunstatus. Allerdings müssen für die korrekte Durchführung und Auswertung der serologischen Ergebnisse auch biologische und methodische Einflüsse berücksichtigt werden [1]. So können die Erreger bezüglich ihrer Oberflächenantigene variieren und sich auf diese Weise ggf. einer diagnostischen Detektion entziehen. Auch haben immunologische Rahmenbedingungen des Wirtorganismus (z.B. polyklonale Aktivierung während EBV-Infektionen, Autoantikörper, Rheumafaktoren, primäre und sekundäre Immundefekte, Steroide oder Immunsuppressiva, Blut- oder Plasma-Transfusionen, Immunglobulin-Therapie etc.) Einfluss auf die Immunantwort, hier speziell auf die Detektion von Antikörpern, und können so im ungünstigen Falle durch eine insuffiziente Immunantwort zu falsch negativen oder durch Kreuzreaktivitäten oder Leihantikörpertiter bedingt zu falsch reaktiven Befunden führen [2]. Dabei ist zu beachten, dass die verschiedenen im Handel erhältlichen serologischen Tests z.T. große methodische Unterschiede aufweisen. Hinzu kommen die vielfältigen Hindernisse bei der direkten diagnostischen Vergleichbarkeit von Tests und Testergebnissen durch die in vielen Fällen mangelnde Standardisierung der in großer Zahl auf dem Diagnostikamarkt befindlichen Immunoassays. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten erscheint es gerade in wenig standardisierten Bereichen der Infektionsserologie unerlässlich, durch geeignete Maßnahmen der externen Qualitätssicherung qualitative hochwertige Tests zu identifizieren, um durch eine transparente Darstellung der Testgüte die Versorgungsqualität der Diagnostik in der breiten Anwendung im Routinelabor zu steigern, Fehlentscheidungen zu vermeiden und zur Optimierung der Behandlung von Patienten direkt beizutragen.

Ringversuche bieten sich als leistungsfähige Instrumente an, um die Qualität und Effizienz der verschiedenen serologischen Techniken in medizinischen Laboratorien vergleichen und verbessern zu können. Ärzte, die ringversuchspflichtige Laborleistungen mit der Kassenärztlichen Vereinigung abrechnen, sind seit 01. April 2011 gemäß § 25 Bundesmantelvertrag Ärzte verpflichtet, in jedem Quartal an einer externen Qualitätskontrollmaßnahme teilzunehmen. Gleiches gilt für alle medizinischen Laboratorien in Deutschland im Hinblick auf die in den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) geregelte periodische Teilnahme an Ringversuchen der eigens benannten Referenzinstitutionen für die einschlägig geregelten ringversuchspflichtigen Parameter [3]. Das teilnehmende Labor muss die beim jeweiligen Analyten spezifizierten maximal zulässige Abweichung vom Zielwert einhalten,

um ihn korrekt zu bestimmen. Jeder Analyt wird dann in dem – nach bestandem Ringversuch – erteilten Zertifikat aufgeführt. Das Ziel des vorliegenden zusammenfassenden Berichtes ist es, die Ringversuchsergebnisse der INSTAND-Ringversuche für die bakteriologische Infektionsserologie im Jahr 2012 auszuwerten und darzustellen.

## 2 Methoden

### 2.1 Teilnehmerkollektiv

Im Jahr 2012 haben durchschnittlich 1014 Laboratorien an mindestens einem Ringversuch teilgenommen, darunter 198 aus dem europäischen Ausland und 816 aus Deutschland (vgl. Tabelle 1). Die Teilnehmerzahl lag zwischen 26 für den Chlamydien-Direktnachweis (November 2012) und 501 in der Lues-Serologie (Mai 2012). Sämtliche Teilnehmerergebnisse wurden ausgewertet und kommentiert.

### 2.2 Probengewinnung und Durchführung

Zur Analyse erhielten die teilnehmenden Laboratorien für die Yersinien-, Pertussis-, Mycoplasmen- und Coxiellen-Serologie einmal jährlich, für alle übrigen Analyten zweimal im Jahr, jeweils zwei Serumproben ohne weitere anamnestische Angaben. Die Seren wurden aus dem Vollblut klinisch gesunder Blutspender oder von Probanden mit positiver Infektionsanamnese nach gängigem Auftrennungsverfahren gewonnen [4]. Die Proben, die für die direkten Chlamydien-Nachweise eingesetzt wurden (*Chlamydia trachomatis*-Antigennachweis aus Urin und direkter *C. trachomatis*-Immunfluoreszenztest), wurden aus inaktiviertem *C. trachomatis*-Kulturüberstand gewonnen (Stamm B, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena, Prof. Dr. med. Eberhard Straube).

### 2.3 Bewertungsrichtlinien und Zielwerte

Für die jeweiligen Ringversuche mussten die entsprechenden Zielwerte bestimmt werden. Diese wurden durch geeignete externe Referenzlaboratorien ermittelt, die der *Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany* (BISSGG) angehören und im Anhang der Ringversuchsauswertung 2010 aufgelistet sind [5]. Der Median der Ergebnisse aller Teilnehmer wurde nur dann als Zielwert definiert, wenn Referenzwerte nicht präzise ermittelt werden konnten. Ansonsten wurde als Zielwert der Modal bzw. der Median der qualitativen bzw. quantitativen Ergebnisse der Referenzlaboratorien herangezogen. Für die unterschiedlichen Methoden bzw. Werte galten folgende Kriterien: Zertifikate für die einzelnen Testmethoden wurden erst ab einem Teilnehmerkollektiv von N=5 erteilt. Die qualitativen Ergebnisse wurden nur dann als bestanden beurteilt, wenn Teilnehmerergebnis und Zielwert übereinstimmten. Semiquantitative Werte (Titer) mussten innerhalb eines Bereiches von  $\pm 2$  Titerstufen um den Zielwert liegen, damit das Teilnehmerergebnis zertifiziert

Tabelle 1: Analyte und Teilnehmerzahlen der Ringversuche 2012

Instand Index Nr.	Untersuchungsgruppe	05/2012 Teilnehmer N=1005	10/2012 Teilnehmer N=1022
310	Antikörper gegen Tetanus-Toxoid	144	133
311	Antikörper gegen <i>T. pallidum</i>	501	496
312	Antikörper gegen <i>C. trachomatis</i>	267	250
313	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis (Ag)	30	26
314	Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i>	231	220
315	Antikörper gegen Yersinien	237	-
316	<i>C. trachomatis</i> -Direktnachweis-IFT	33	31
317	Antikörper gegen <i>B. pertussis</i>	-	207
318	Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid	130	118
319	<i>Campylobacter</i> -Serologie	115	-
320	Procalcitonin	256	250
321	Antikörper gegen Streptokokken	449	460
323	Rheumafaktor	445	271
324	Antikörper gegen <i>M. pneumoniae</i>	-	256
325	Antikörper gegen <i>C. burnetii</i>	-	90
331	Antikörper gegen Salmonellen	120	112
332	Antikörper gegen <i>B. burgdorferi</i>	412	413
334	Antikörper gegen <i>H. pylori</i>	221	211

wurde. Für einige Methoden wurden die Ergebnisse positiv und grenzwertig, negativ und grenzwertig bzw. negativ, grenzwertig und positiv als „bestanden“ bewertet. Die quantitativen ELISA-Ergebnisse variierten herstellerabhängig, und wegen der schlechten Vergleichbarkeit wurden nur Tetanus-Toxoid-Antikörper, Diphtherie-Toxoid-Antikörper und Anti-Pertussistoxin (PT)-Antikörper für die Zertifizierung berücksichtigt. Die Sollwerte und Bewertungsbereiche der quantitativen Bestimmungen für Antikörper gegen Streptokokken (321) und Rheumafaktor (323) wurden streng methodenabhängig festgelegt. Für standardisierte bzw. automatisierte Testmethoden (ASL, Streptodornase, Rheumafaktor) wurde bei positiven Proben innerhalb einer Abweichung von ca.  $\pm 27\%$  vom quantitativen Zielwert zertifiziert, der dem methodenabhängigen Median der Teilnehmerergebnisse entsprach. Die Teilnehmerergebnisse bei den Blotbanden für die Borrelien- und Syphilisserologie waren weiterhin herstellerabhängig äußerst heterogen und konnten deshalb nur graphisch berichtet und kommentiert, aber nicht zertifiziert werden.

## 3 Ergebnis

### 3.1 Antikörper gegen Tetanus-Toxoid (310)

#### 3.1.1 Klinische Information

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

#### 3.1.2 Zielwert

Die Zielwerte der Proben wurden durch den Modal bzw. Median der qualitativen bzw. quantitativen Ergebnisse der Referenzlaboratorien bestimmt. Der Bewertungsbe- reich aller Proben umschließt einen Bereich von  $\pm 40\%$  um den jeweils ermittelten Zielwert. Die entsprechenden Zielwerte sowie die dazugehörigen Bewertungsbereiche und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 2.

#### 3.1.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar

Die getesteten Proben waren klinisch gesunden Spendern entnommen worden. Zusätzlich ist bei allen Spendern davon auszugehen, dass eine ausreichende Immunität vorhanden war. Nach den allgemeinen Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission), die auf einer medizinisch-epidemiologischen Nutzen-Risiko-Abwägung und Praktikabilitätsabwägungen basieren, wird nicht generell empfohlen, vor der Impfung eine Antikörperbestimmung durchzuführen. Somit ist die Empfehlung zur Auffrischung unabhängig von der Höhe eines Titers, der nur in Ausnahmefällen, z.B. bei Immundefizienz, bestimmt wird. Laut STIKO sind serologische Kontrollen des Impferfolges zudem nur für bestimmte Impfungen sinnvoll, wenn eine Korrelation zwischen Höhe des Antikörper-Titers und Immunität nachgewiesen wurde (z.B. Tetanus). Totimpfstoffe sind zwar in der Regel für Patienten mit Immundefizienz nicht mit einem besonderen Risiko behaftet. Allerdings gilt, dass in Abhängigkeit von der immunologischen Erkrankung die spezifische Immunantwort und der protektive Erfolg der Impfung abgeschwächt oder nicht vorhanden sein können (vgl. [6]). Vor diesem Hintergrund wird – falls wie üblich auf eine weitere Impftiterkontrolle verzichtet wird – für die Proben 31, 61 und 62 eine Auffri-

**Tabelle 2: Tetanus ELISA: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N=113/N=134 Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich	positiv 1,1 (0,66–1,54)	100 92,8	positiv ≥5	98,3 88,4	positiv 1,30 (0,78–1,82)	100 96,2	positiv 2,64 (1,58–3,70)	100 86,9
	Diagnostik N=131		79,9		99,3		99,2		99,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

schimpfung erst nach 5–10 Jahren empfohlen. Bei Probe 32 mit  $\geq 5$  IU/mL liegt sogar eine relative Kontraindikation für eine Auffrischimpfung vor. Hier ist zudem anzumerken, dass die protektive Wirkung einer Tetanusimpfung, die in den 1940er-Jahren eingeführt wurde, mit einer Halbwertszeit für spezifische Antikörper von etwa 11 Jahren (8 bis 17 Jahre) sehr hoch ist, so dass die in den USA und in Deutschland empfohlenen Wiederholungen nach 10 Jahren einen ausreichend hohen Sicherheitsstandard gewährleisten [7].

Die qualitativen Bestehensquoten lagen mit 98–100% im Bereich der Vorjahre. Auch die quantitativen Bestehensquoten erreichten mit 87–96% annähernd den Standard der Vorjahre, wobei sich für Probe 62 die niedrigste Bestehensquote mit 86,9% ergab. Die Probe 31 erzielte die niedrigste Bestehensquote für die diagnostische Gesamtbewertung (79,9%), lag damit aber noch im Bereich der letzten Jahre.

## 3.2 Antikörper gegen *Treponema pallidum* (311)

### 3.2.1 Klinische Information

Die Proben 31 und 62 stammten von klinisch gesunden Spendern mit negativer Lues-Serologie und ohne eine Syphilis-Infektion in der Anamnese. Die positive Probe 32 wurde einem aktuell nicht therapiebedürftigen, klinisch asymptomatischen Patienten ca. fünf Jahre nach suffizienter Therapie einer Syphilis entnommen. Die hoch positive Probe 61 wurde einem Patienten mit einer Syphilis im Stadium II ca. sechs bis acht Wochen nach suffizienter Therapie entnommen.

### 3.2.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal, der sich aus den Ergebnissen der Referenzlaboratorien ergab, wurde als qualitativer, der Median als quantitativer Zielwert festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 3 abgebildet.

### 3.2.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die Proben 31 und 62 fand sich mittels serologischer Diagnostik kein Hinweis auf eine Infektion mit *T. pallidum*. Die Befundkonstellation der Probe 32 (positiver TPPA,

positiver FTA-abs bei negativem VDRL-Test und fehlendem Nachweis spezifischer IgM-Antikörper gegen *T. pallidum*) ist als *Lues satis curata* bzw. langjährig zurückliegende Infektion zu deuten. Es handelt sich serologisch um eine Seronarbe, die keiner weiteren Therapie bedarf. Als Blutspender ist der Proband jedoch nicht mehr geeignet. Die Testergebnisse der Probe 61 (Zielwerte: TPPA: 20480, polyval. ELISA/IgG-ELISA/IgM-ELISA: positiv, VDRL: 64, FTA-abs-IgM: 640) sprechen ohne weitere Information grundsätzlich für eine behandlungsbedürftige Lues. Bei der Beurteilung eines derartigen Befundes sollte *in praxi* unbedingt die Behandlungsanamnese berücksichtigt werden, da sie natürlich prinzipiell auch zu einer bereits kurzfristig anbehandelten Lues passen könnte. Die Bestehensquoten für die unterschiedlichen serologischen Testverfahren erreichten mit 74,5 bis 100% einen ähnlich hohen Stand wie in den Vorjahren.

Dennoch führt die klinische Gesamtbeurteilung der positiven Proben 32 und 61 hinsichtlich der Therapiebedürftigkeit und der Zulassung als Blutspender, wie in den Vorjahren, in Einzelfällen zu Bewertungsschwierigkeiten, weshalb die Gesamtbestehensquoten von 82,2% für die Probe 32 und 74,6% für die Probe 61 als nicht wirklich zufriedenstellend einzuschätzen sind. Die Gesamtbestehensquoten für die negativen Proben 31 und 62 für die Testverfahren und die klinische Bewertung sind insgesamt erfreulich (84,4–100%).

## 3.3 Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* (312)

### 3.3.1 Klinische Information

Die Proben 32 und 61 stammen von klinisch gesunden Blutspendern ohne *C. trachomatis*-Infektion in der Anamnese. Probe 31 und 62 wurden Patienten ca. 9 Monate bzw. 12 Monate nach PCR-gesicherter, therapierter *C. trachomatis*-Infektion entnommen.

### 3.3.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer Zielwert wurde der Modal der Ergebnisse der Referenzlaboratorien festgesetzt, als quantitativer Zielwert deren Median. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können Tabelle 4 entnommen werden.



**Tabelle 3: Lues-Diagnostik: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehens-quoten [%]	Bewertung	Bestehens-quoten [%]	Bewertung	Bestehens-quoten [%]	Bewertung	Bestehens-quoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual. N=215	negativ	97,2	positiv	97,2	positiv	97,2	negativ	98,2
	TPHA qual./quant. N=100 / N=75	negativ	100	positiv	86,3	positiv	98,1	negativ	98,1
	Zielwert [Titer]	-	-	160	-	10240	-	-	-
	Bewertungsbereich	(0-79,9)	98,2	(80-640)	98,3	(2560-40960)	80,3	(0-79,9)	95,9
	TPPA qual./quant. N=197 / N=204	negativ	99,0	positiv	97,5	positiv	99,5	negativ	96,4
Zielwert [Titer]	-	-	320	-	20480	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-79,9)	100	(800-280)	99,0	(5120-81920)	89,2	(0-79,9)	96,9	
VDRL qual./quant. N=224 / N=210	negativ	99,5	negativ	94,5	positiv	99,1	negativ	98,2	
Zielwert [Titer]	-	-	-	-	64	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-0,990)	91,1	(0-0,99)	87,8	(16-256)	93,0	(0-0,99)	91,2	
Kardiopalin qual./quant. N=23 / N=23	negativ	100	negativ	95,8	positiv	100	negativ	100	
Zielwert [Titer]	-	-	-	-	80	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-4,99)	100	(0-4,99)	100	(20-320)	95,5	(0-4,99)	95,4	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=38	negativ	97,4	positiv	94,7	positiv	97,4	negativ	97,4
	Blot qual. N=175	negativ	98,3	gw./pos.	91,0	positiv	100	negativ	98,8
	FTA-abs qual./quant. N=98 / N=48	negativ	92,0	positiv	86,0	positiv	97,9	negativ	92,6
Zielwert [Titer]	-	-	40	-	2560	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-4,99)	97,9	(10-160)	85,4	(640-10240)	74,5	(0-4,99)	84,4	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=43	negativ	95,3	negativ	90,9	positiv	95,2	negativ	97,6
	Blot qual. N=183	negativ	99,5	negativ	98,4	positiv	95,6	negativ	99,4
	FTA-abs qual./quant. N=66 / N=41	negativ	98,5	negativ	97,0	positiv	93,8	negativ	100
	Zielwert [Titer]	-	-	-	-	640	-	-	-
Bewertungsbereich	(0-4,99)	100	(0-4,99)	100	(160-2560)	82,1	(0-4,99)	94,9	
Diagnostik N=362		97,0		82,2		74,6		96,6	

**Tabelle 4: C. trachomatis-Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

		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=13 / N=13	neg./gw./pos.	100	negativ	100	negativ	54,5	neg./gw./pos./Eig.	100
	Zielwert [Titer]	-	-	-	-	-	-	(0-20)	-
Bewertungsbereich	(0-40)	100	(0-9,9)	100	(0-9,9)	80	(0-20)	100	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=197	positiv	99,5	negativ	99,5	negativ	100	positiv	96,8
	Blot qual. N=33	positiv	96,9	negativ	100	negativ	100	positiv	97,1
	MIFT qual./quant. N=28 / N=28	positiv	96,6	negativ	100	negativ	96,2	positiv	96,2
Zielwert [Titer]	160	-	-	-	-	-	160	-	
Bewertungsbereich	(40-640)	76,7	(0-19,9)	86,7	(0-19,9)	80	(40-640)	84,0	
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=200	positiv	89,5	negativ	97,6	negativ	97,9	neg./gw./pos.	99,5
	Blot qual. N=33	gw./pos.	96,7	negativ	100	negativ	97,0	neg./gw./pos.	100
	MIFT qual./quant. N=21 / N=20	neg./gw./pos.	100	negativ	100	negativ	100	neg./gw./pos.	100
Zielwert [Titer]	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-160)	90,9	(0-19,9)	90,9	(0-19,9)	85,7	(0-40)	88,9	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=27	negativ	85,7	negativ	92,9	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant. N=23 / N=23	negativ	95,8	negativ	100	negativ	100	negativ	95,2
Zielwert [Titer]	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bewertungsbereich	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	95,5	(0-19,9)	90,9	
Diagnostik N=220			99,6		99,1		97,7		98,6

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.3.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die Proben 32 und 61 besteht serologisch kein Hinweis auf eine akute oder zurückliegende *C. trachomatis*-Infektion. Die serologische Konstellation der Proben 31 und 62 ist sowohl mit einer spät akuten als auch mit einer chronisch-aktiven bzw. einer durchgemachten *C. trachomatis*-Infektion vereinbar. (KBR grenzwertig, IgG-Nachweis positiv, IgA-Nachweis grenzwertig/positiv und

IgM-Nachweis negativ). Die Bestehensquoten der diagnostischen Gesamtbewertung der negativen Proben liegen bei 99,1 bzw. 97,7% und erreicht damit einen höheren Standard als in den Vorjahren. Die qualitative und quantitative KBR, die wegen mangelnder Standardisierbarkeit laut Robert Koch-Institut (RKI) nicht mehr empfohlen wird [8], erreichte selbst bei den negativen Proben stark schwankende Bestehensquoten (54,5 bis 100%). Die grenzwertigen/positiven Proben wurden sehr großzügig

bewertet, so dass Bestehensquoten von 100% erreicht wurden.

### 3.4 C. trachomatis-Direktnachweis (313)

#### 3.4.1 Probeninformation

Probe 32 und 61 wurden aus *C. trachomatis*-negativem, steril vorgetestetem Urin gewonnen. Die Proben 31 und 62 wurden aus Urin hergestellt, der mit ca.  $4,7 \times 10^4$  IFUs/ml bzw.  $1,1 \times 10^4$  IFUs/ml einer inaktivierten *C. trachomatis*-Kultur beimpft worden war.

#### 3.4.2 Ermittlung der Zielwerte

Für die Ergebnisse der Teilnehmer wurde der Modal der Zielwertlaboratorien als qualitativer Zielwert definiert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können Tabelle 5 entnommen werden.

#### 3.4.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten für die negativen Proben 32 und 61 ohne Hinweis auf Infektion waren mit ca. 85,7% bis 100% für alle Verfahren sehr gut.

Die Ergebnisse der Testmethoden für die Proben 31 und 62 sind mit einer *C. trachomatis*-Infektion vereinbar (ELISA Ag, Sondenhybridisierung positiv). Für die niedriger konzentrierte Probe 62 wurden die geringsten Bestehensquoten erreicht (71,4–85,7%), die jedoch insgesamt immer noch erfreulich sind.

### 3.5 C. trachomatis-Direktnachweis mittels IFT (316)

#### 3.5.1 Probeninformation

Für den *C. trachomatis*-Direktnachweis wurden Methanolfixierte Objektträger versendet. Die Objektträger der negativen Proben 32 und 61 waren mit nicht infizierten Zellen aus einer Zellkultur beschichtet. Für die positiven Proben 31 und 62 wurden die Zellen mit inaktiviertem *C. trachomatis*-Kulturüberstand (Prof. Straube, Universität Jena) versetzt. Die Konzentration für Probe 31 lag bei ca.  $1,8 \times 10^3$  IFUs/Objektträger, für Probe 62 bei ca.  $3,2 \times 10^4$  IFUs/Objektträger.

#### 3.5.2 Ermittlung der Zielwerte

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

#### 3.5.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Ein positiver IFT, der bei den Proben 31 und 62 von 96,7 bzw. 96,3% der Teilnehmer korrekt erkannt wurde, spricht

für eine Infektion mit *C. trachomatis*. Hier sei darauf hingewiesen, dass der direkte IFT neben den Serotypen A-C (Trachom) auch L1-3 (Lymphogranuloma venereum) erfasst.

Die Bestehensquoten liegen auch für die negativen Proben mit 89,7 und 92,6% wie in den Vorjahren in einem sehr guten Bereich.

### 3.6 Antikörper gegen C. pneumoniae (314)

#### 3.6.1 Probeninformation

Die Proben 32 und 61 wurden klinisch gesunden Blutspendern entnommen. Die positiven Proben 31 und 62 stammten von Patienten nach respiratorischem Infekt.

#### 3.6.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien wurde als qualitativer, der Median als quantitativer Zielwert festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 6.

#### 3.6.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Proben 32 und 61 zeigen serologisch keinen Hinweis auf eine *C. pneumoniae*-Infektion. Die Ergebnisse von Probe 32 (IgG positiv bei negativen IgM) sprechen für eine ausgeheilte *C. pneumoniae*-Infektion (Seronarbe). Für Probe 62 zeigte sich neben einem positiven IgG- noch ein negativer/grenzwertiger spezifischer IgA-Nachweis, so dass für die diagnostische Gesamtbewertung auch das Ergebnis: „Hinweis auf bestehende *C. pneumoniae*-Infektion“ zugelassen wurde. Insgesamt wurden für die diagnostische Gesamtbewertung so Bestehensquoten von 84,3–98,5% erreicht. Besonders hohe Bestehensquoten im Sinne einer hohen Spezifität wurden dabei wie in den Vorjahren für die negativen Proben 32 und 61 erreicht (88,3 bis 100%).

### 3.7 Antikörper gegen Yersinien (315)

#### 3.7.1 Probeninformation

Die Proben 31 und 32 stammen von Blutspendern ohne bekannte Yersinien-Erkrankung in der Anamnese.

#### 3.7.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Referenzlaboratorien diente zur Definition der qualitativen Zielwerte. Diese Zielwerte und die resultierenden Bestehensquoten der Teilnehmer können Tabelle 7 entnommen werden. Bei den negativen Proben wurde für die quantitativen Messungen ein Bewertungsbereich von 0 bis zum Cutoff-Titer von 100 zugelassen.

**Tabelle 5: *C. trachomatis*-Direktnachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
313	Ag-ELISA qual.	N=12	positiv	84,6	negativ	92,3	negativ	90,0	positiv	81,8
	Sonden Hyb. qual.	N=7	positiv	100	negativ	100	negativ	100	positiv	85,7
	Antigen und and. Verfahren qual.	N=7	positiv	85,7	negativ	85,7	negativ	100	positiv	71,4
	Diagnostik	N=18		85,7		90,5		93,3		80,0
316	IFT qual.	N=29	positiv	96,7	negativ	89,7	negativ	88,9	positiv	96,3
	Diagnostik	N=29		96,7		89,7		92,6		92,6

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

**Tabelle 6: *C. pneumoniae*-Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=15 / N=16	negativ	100	negativ	100	negativ	85,7	negativ	100
			-	(0-9,9)	100	(0-9,9)	100	(0-9,9)	93,3	(0-9,9)
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=164	positiv	80,6	negativ	100	negativ	99,4	positiv	82,9
	Blot	N=32	positiv	78,1	negativ	93,8	negativ	100	positiv	93,8
	MIFT qual./quant Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N= 32 / N=30	positiv	82,9	negativ	97,1	negativ	96,4	positiv	96,4
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=162	negativ	97,0	negativ	98,2	negativ	99,4	negativ	96,2
	Blot	N=33	negativ	93,8	negativ	96,9	negativ	100	negativ	100
	MIFT qual./quant Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=22 / N=22	negativ	87,5	negativ	100	negativ	100	neg./grenzw.	95,0
			-	(0-19,9)	83,3	(0-19,9)	91,7	(0-19,9)	100	(0-40)
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=107	negativ	98,2	negativ	98,2	negativ	98,0	negativ	98,0
	MIFT qual./quant Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=24 / N=24	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	95,5
			-	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)	100	(0-19,9)
	Diagnostik	N=201 / N=204		84,3		97,5		98,5		86,3

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

**Tabelle 7: Yersinien-spezifischer Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	Y. enter.03 qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=26 / N=25	neg./gw./pos.	100	negativ	100
			200	100	-	100
			(0-400)	100	(0-100)	100
	Y. enter.09 qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=26 / N=23	negativ	88,5	negativ	100
			-	95,7	-	100
	Y. pseudotub. qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=22 / N=19	negativ	95,5	negativ	95,5
			-	100	-	100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=114	positiv	98,2	negativ	99,1
	Blot qual.	N=151	positiv	98,7	negativ	85,3
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=28	negativ	100	negativ	100
	Blot qual.	N=28	negativ	100	negativ	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=120	negativ	90	negativ	95,8
	Blot qual.	N=165	negativ	84,2	negativ	100
	Diagnostik	N=215		79,3		96,2

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

**Tabelle 8: B. pertussis-spezifischer Ak-Nachweis: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchproben 2012**

			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehens- quoten	Bewertung	Bestehens- quoten
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=1 / N=1	negativ 2,0 (1,28–2,72)	100  100	positiv 64,0 (41,0–87,0)	100  100
	spezifischer IgG-Nachweis					
	ELISA (PT+ FHA) qual.	N=102	negativ	100,0	positiv	99,0
	ELISA (PT) qual.	N=72	negativ	100	positiv	90,3
	Blot qual.	N=65	negativ	90,6	positiv	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=97	negativ	97,9	positiv	96,9
	Blot qual.	N=6	negativ	100	negativ	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA (PT+ FHA) qual.	N=102	negativ	95,1	gw./pos.	96,0
	ELISA (PT) qual.	N=67	negativ	92,5	gw./pos.	89,6
	Blot qual.	N=62	negativ	98,4	gw./pos.	98,4
	Diagnostik	N=189		96,8		99,5

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.7.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für Probe 32 fielen alle spezifischen Antikörpernachweise negativ aus. Probe 31 zeigte eine serologische Konstellation (positiver spezifischer IgG- sowie negativer spezifischer IgM- und IgA-Nachweis), die diagnostisch mit einer Seronarbe vereinbar ist.

Bei nicht oder nur grenzwertig reaktiver Probe konnten gute Bestehensquoten für die WIDAL-Testung verzeichnet werden (88,5–100%). Speziell für die negative Probe 32 waren die Ergebnisse im ELISA bzw. Immunoblot für IgG- und IgM-Antikörper naturgemäß besser als im Vorjahr (Bestehensquoten 85,3–100%). Die Ergebnisse für die nur IgG-positive Probe 31 zeigten ebenfalls sehr gute Bestehensquoten für spezifische ELISA- und Blot-Nachweise (Bestehensquote: von 84,2 bis 100%). Lediglich bei der Interpretation der Ergebnisse für die positiven Proben schnitten die Teilnehmer etwas schwächer ab (Diagnostische Gesamtbewertung 79,3% vs. 96,2% für die negative Probe 32).

## 3.8 Antikörper gegen Bordetella pertussis (317)

### 3.8.1 Probeninformation

Die Informationen zu den Proben der *Bordetella pertussis*-Diagnostik wurden nach dem Versuch zusammengestellt und jedem Teilnehmer im Rahmen des Kommentars vorab mit den Zertifikaten zugeschickt. Folgende und weitere zusammenfassende Informationen für die Proben orientieren sich an den Kommentaren für die Ringversuche 2012 [9]. Die negative Probe 61 wurde einem klinisch gesunden Blutspender entnommen, der keinen Hinweis auf eine Infektion bot. Die positive Probe 62 entsprach – wie bereits im Ringversuch 2010 – der aktuellen inter-

nationalen Referenzpräparation der WHO für Pertussis und wurde von Prof. Dr. med. Wirsing von König, Krefeld zur Verfügung gestellt. Sie enthielt spezifische Antikörperaktivitäten gegen folgende Antigene: Anti-PT-IgG (106 IU/mL), Anti-FHA-IgG (122 U/mL), Anti-PT-IgA (18 IU/mL), Anti-FHA-IgA (86 IU/mL) bei negativer IgM-Aktivität. Eine detaillierte Auswertung des Ringversuchs 2010, der mit identischem Probenmaterial durchgeführt wurde, kann in einer online verfügbaren Publikation [10] des *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* eingesehen werden. Wegen der bekannten Heterogenität der quantitativen Testergebnisse verschiedener Hersteller wurden bis einschließlich 2011 nur qualitative Ergebnisse zertifiziert. 2012 konnten erstmals auch quantitative Ergebnisse für Anti-PT-IgG-ELISAs zertifiziert werden, da einige Hersteller ihre Testeinstellung überarbeitet hatten. Alle Teilnehmer, deren quantitative Messergebnisse noch nicht mittels WHO-Standard eingestellter Testsysteme ermittelt worden waren, erhielten nur eine Teilnahmebescheinigung.

### 3.8.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Bewertungsbereich für die quantitativen Ergebnisse liegt  $\pm 27\%$  um den Zielwert (Median der Teilnehmerergebnisse). Zur Festlegung der qualitativen Zielwerte wurde der Modalwert der Ergebnisse der Referenzlaboratorien (vgl. Tabelle 8) einschließlich der Analyse des Referenzentrums herangezogen.

### 3.8.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Teilnehmer verwendeten für den spezifischen IgA-, IgG- und IgM-Nachweis, wie in den Vorjahren, überwiegend Pertussis-Toxin (PT)- und filamentöses Hämagglutinin (FHA)-ELISAs. Insgesamt liegen sämtliche Bestehensquoten in einem sehr guten Bereich (89,6–100%). Sero-



Tabelle 9: Diphtherie-Toxoid-Ak: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	ELISA qual./quant. N=102 / N=119	neg./gw./pos.	100	positiv	92,2	positiv	96,0	positiv	96,0
	Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich	- (0–0,09)	100	0,16 (0,08–0,24)	97,2	0,76 (0,45–1,06)	93,0	0,44 (0,26–0,62)	91,2
	Kollektiv 2			0,48 (0,24–0,72)	90,0				
	Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich								
	Diagnostik	N=117	99,2		86,1		100		97,3

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

logische Pertussis-Testsysteme, die FHA in der Antigenmischung enthalten, können nicht zwischen einer Infektion mit *B. pertussis* und *B. parapertussis* differenzieren, 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 quantitative Angabe in IU/ml erlauben. Diese wurden aber nur von ca. 67 (IgA) bzw. 72 (IgG) Teilnehmern durchgeführt.

### 3.9 Antikörper gegen Diphtherietoxoid (318)

#### 3.9.1 Probeninformation

Alle Proben stammen von klinisch gesunden Blutspendern mit positiver Impfanamnese. Probe 31 enthielt Diphtherietoxoid-Antikörper in sehr niedrigen Konzentrationen (0–0,099 IE/mL). Probe 32 enthielt eine höhere Antikörper-Konzentration im niedrigen bis mittleren Bereich (0,1–0,7 IE/mL). Für Probe 61 und 62 siehe Tabelle 9.

#### 3.9.2 Ermittlung der Zielwerte

Für den qualitativen Zielwert wurde der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien festgelegt. Als quantitativer Zielwert wurde der robuste Mittelwert der Teilnehmerkollektive festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 9. Für Probe 31 wurde ein fester Bewertungsbereich von 0 bis <0,1 IE/mL festgesetzt. Für die Proben 32, 61 und 62 wurde ein 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 31 ist aus serologischer Sicht kein ausreichender Immunschutz vorhanden. Bei den Spendern der Probe 32, 61 und 62 ist noch ein Impfschutz vorhanden, eine Auffrischimpfung würde jedoch einen langfristigen Impfschutz verleihen. Die Bestehensquoten für die qualitativen Ergebnisse waren mit 92,2 bis 100% etwas höher als im Vorjahr. Bemerkenswert ist

der Befund für die Probe 32. Hier zerfiel das Teilnehmerfeld je nach verwendetem Test in zwei Ergebniskollektive: Die Tests der Hersteller BS, SD und VT erzielten Antikörperkonzentrationen um 0,48 IE/mL während mit den Tests der anderen Hersteller Konzentrationen um 0,17 IE/mL ermittelt wurden. Die beiden Kollektive wurden deshalb getrennt bewertet. Vermutlich können für diese Gruppenbildung testspezifische Unterschiede in Bezug auf die eingesetzten Toxoid-Antigene verantwortlich gemacht werden. Es soll in den weiteren Ringversuchen verstärkt darauf geachtet werden, ob sich dieses Phänomen wiederholt oder es sich um ein singuläres Ereignis handelt.

### 3.10 Campylobacter (319)

#### 3.10.1 Probeninformation

Probe 31 stammt von einem gesunden jungen Blutspender ohne Hinweise auf eine gastrointestinale Erkrankung in der kürzer zurückliegenden Anamnese. Die positive Probe 32 stammt von einer Patientin ca. neun Wochen nach Ende einer kulturell gesicherten *C. jejuni*-Infektion.

#### 3.10.2 Ermittlung der Zielwerte

Für die *Campylobacter*-Diagnostik wurde der Modal der Teilnehmerergebnisse als qualitativer Zielwert und der Median als quantitativer Zielwert festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 10 aufgelistet.

#### 3.10.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die Probe 31 wurde als negativ und ohne Hinweis auf eine Infektion bewertet. Die positive Probe 32 war testabhängig reaktiv bzw. schwach reaktiv in der KBR und für spezifische IgG- und IgM-Antikörper in ELISA und Blot. Wie in den Vorjahren spiegelt sich die Heterogenität der verwendeten serologischen Tests in den variablen Gesamtbestehensquoten wider, die bei eindeutiger klinischer Diagnose und klaren konventionellen mikrobiologischen Befunden nur zwischen 77,3 und 100% lagen. Bei der klinischen Bewertung wurde erneut großzügig bewertet, um den offensichtlichen Schwierigkeiten der serolo-

**Tabelle 10: Campylobacter-Serologie: Darstellung der qualitativen und quantitativen Zielwerte sowie der Bestehensquoten für die Ringversuchsproben des Jahres 2012**

		Probe 31		Probe 32	
		Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. N=26 / N=27 Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	neg./Eig. - (0–9,9)	80,8 - 77,3	neg./gw./pos. - (0–80)	100 - 100
	spezifischer IgG-Nachweis				
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=53	negativ	92,5	neg./gw./pos.	98,1
	Blot qual. N=34	negativ	97,1	gw./pos.	97,1
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=12	negativ	100	neg./gw./pos.	100
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual. N=53	negativ	98,1	negativ	94,3
	Blot qual. N=33	negativ	100	negativ	93,9
	Diagnostik N=102		93,9		97,1

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

**Tabelle 11: Procalcitonin: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

		Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
		Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	Alle qual. N=73	positiv	95,2	negativ	95,2	positiv	98,4	negativ	98,4
	Method 1 semiquant. [ng/ml] N=21	1 < X ≤ 2	68,4	<0,5	94,74	≥2	100	<0,5	100
	Method 2 quant. Zielwert [ng/mL] Bewertungsbereich N=101					7,20 (5,76–8,64)	87,1	(0–0,49)	96,0
	Method 3 quant. Zielwert [ng/mL] Bewertungsbereich N=168	4,60 (3,20–5,80)	64,6	- (0–0,49)	98,3	5,16 (4,12–6,19)	82,1	(0–0,49)	96,7
	Diagnostik N=149		83,6		97,3		82,7		98,9

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

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

gischen Diagnostik zu entsprechen. Die Befunde zeigen, wie in den Vorjahren, erneut die Grenzen der derzeit verfügbaren serologischen Diagnostik zum Nachweis akuter *Campylobacter*-Infektionen auf [11].

### 3.11 Procalcitonin (320)

#### 3.11.1 Probeninformation

Die negativen Proben 32 und 62 stammen von gesunden, negativ vorgetesteten Blutspendern ohne klinische Auffälligkeiten. Die positiven Proben 31 und 61 wurden aus Rückstellproben septischer Intensivpatienten gepoolt.

#### 3.11.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Teilnehmerergebnisse wurde als qualitativer, der Median als quantitativer Zielwert festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 11. Für die positive Probe 31 wurde der Zielwert 4,6, für Probe 61 methodenabhängig 7,2 bzw. 5,16 ng/mL festgelegt. Die Bewertungsbereiche der negativen Proben 32 und 62 lagen bei 0 bis 0,49 ng/mL.

#### 3.11.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die quantitativen Gesamtbestehensquoten der negativen Proben 32 und 62 für die unterschiedlichen Analysemethoden liegen zwischen 94,7 und 100%. Die diagnostische Gesamtbewertung zeigte sehr hohe Bestehensquoten von 97,3 und 98,9%. Die aus den Vorjahren bekannte Diskrepanz zwischen quantitativ positiven Ergebnissen verschiedener Hersteller wurde erneut bestätigt. Teilnehmer mit dem Reagenz AX erzielten für Probe 31 im Durchschnitt um 39% höhere Ergebnisse als Teilnehmer, die die übrigen auf dem Markt befindlichen Testreagenzien verwendeten. Möglicherweise lässt sich dies durch eine ungenügend harmonisierte Kalibration im Vergleich zu den Methoden des Lizenzgebers erklären (vgl. [11]). Unter diesen Voraussetzungen wurden für die positiven Proben eher unbefriedigende Bestehensquoten von 64,6 bis 100% erreicht bei einer noch zufriedenstellenden diagnostischen Gesamtbewertung von 82,7 und 83,6%.

**Tabelle 12: Streptokokken-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
<b>Streptokokken-O-Lysin</b>	Alle Methoden qual.	N=117	negativ	98,9	positiv	94,3	positiv	95,2	neg./gw.	95,2
	Methode 1 quant.	N=13	-		250		300		-	
	Zielwert [Titer]		(0–199)	100	(200–300)	90,0	(200–400)	93,8	(0–199)	100
	Bewertungsbereich									
	Methode 2 qual./quant.	N=52	-		342		423		-	
	Zielwert [IU/mL]		(0–199)	100	(2464–437)	96,0	(338–529)	100	(0–199)	96,3
Bewertungsbereich										
Methode 3 qual./quant.	N=24	-		298		276		-		
Zielwert [IU/mL]		(0–199)	100	(215–381)	100	(207–345)	95,1	(0–199)	98,4	
Bewertungsbereich										
Methode 4 qual./quant.	N=231	-		348		387		-		
Zielwert [IU/mL]		(0–199)	100	(251–446)	80	(290–484)	96,4	(0–199)	99,6	
Bewertungsbereich										
o. ausr. Angaben	N=45	-		348		387		-		
Zielwert [IU/mL]		(0–199)	97,7	(251–446)	77,3	(290–484)	88,9	(0–199)	94,4	
Bewertungsbereich										
<b>Streptodornase</b>	Alle Methoden qual.	N=117	negativ	96,2	positiv	96,2	negativ	93,8	negativ	100
	Methode 1 qual./quant.	N=16	-		-		-		-	
	Zielwert [Titer]		(0–199)	100	(0–199)	100	(0–199)	92,3	(0–199)	100
	Bewertungsbereich									
Methode 2 qual./quant.	N=75	-		-		-		-		
Zielwert [IU/mL]		(0–199)	96,3	(0–199)	90,1	(0–199)	100	(0–199)	100	
Bewertungsbereich										
Methode 3 qual./quant.	N=16	-		-		-		-		
Zielwert [IU/mL]		(0–199)	100	(0–199)	93,8	(0–199)	100	(0–199)	100	
Bewertungsbereich										

**Methode 1:** Latex Partikel Agglutination, **Methode 2:** Endpunkt Nephelometrie, **Methode 3:** Kinetische Nephelometrie, **Methode 4:** Turbidimetrische Immunpräzipitation

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.12 Antikörper gegen Streptokokken (321)

#### 3.12.1 Probeninformation

Die negativen Proben 31 und 62 stammten von klinisch unauffälligen, gesunden Blutspendern. Für die Herstellung der positiven Proben 32 und 61 wurden Seren von Patienten mit Z.n. therapierter Streptokokkeninfektion mit Serum eines gesunden Blutspenders gepoolt.

#### 3.12.2 Ermittlung der Zielwerte

Die qualitativen Zielwerte für Anti-Streptolysin-O und Anti-Streptodornase (DNase B)-Antikörper wurden methodenabhängig festgelegt. Grundsätzlich wurde für jedes Verfahren der Modal bzw. der robuste Mittelwert der Teilnehmerergebnisse ermittelt. Bei positiven Proben wurde ein Bewertungsbereich von  $\pm 27\%$  um den methodenabhängigen Zielwert zugelassen. Der Bewertungsbereich der negativen Proben wurde von 0 bis zum Cutoff-Wert von  $< 200$  IU/ml festgelegt. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten finden sich in Tabelle 12.

#### 3.12.3 Kommentar zu den Testergebnissen

Für die unterschiedlichen Methoden lagen die Bestehensquoten zur Ermittlung der spezifischen Antikörperkonzentration gegen Streptodornase und Streptokokken-O-Lysin

im Bereich von 77,3–100% und damit überwiegend im guten Vorjahresniveau. Die negativen Proben 31 und 62 sind dabei beinahe durchweg von allen Teilnehmern korrekt bewertet worden.

### 3.13 Rheumafaktor (323)

#### 3.13.1 Probeninformation

Die Proben 31 und 62 stammten von klinisch gesunden, die Proben 32 bzw. 61 von Rheumafaktor-positiven Blutspendern.

#### 3.13.2 Ermittlung der Zielwerte

Auch bei der Rheumafaktor-Diagnostik erfolgte die Ringversuchsbeurteilung methodenabhängig. Für die jeweilige Methode wurde der Modal bzw. der Median der Teilnehmerergebnisse ermittelt und bei den positiven Proben 32 und 61 ein Bewertungsbereich von  $\pm 27\%$  um den methodenabhängigen Zielwert festgesetzt. Der Bewertungsbereich der negativen Proben wurde von 0 bis zum Cutoff-Wert von  $< 20$  IU/mL definiert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können Tabelle 13 entnommen werden.

#### 3.13.3 Kommentar zu den Testergebnissen

Die Bestehensquoten lagen mit 89,3–100% auf vergleichbarem Niveau wie in den Vorjahren.

**Tabelle 13: Rheumafaktor-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
Rheumafaktor	Alle Methoden qual.	N=112	negativ	96,2	positiv	96,2	positiv	95,2	neg./gw.	95,2
	Methode 2 quant. Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich	N=33	- (0–19,9)	100	82,0 (59,0–105)	100	40,2 (30,1–50,2)	94,1	- (0–19,9)	100
	Methode 3 quant. Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich	N=19	(0–19,9)	100	76,8 (55,3–98,3)	100	51,2 (38,4–64,1)	95,5	(0–9,9)	90,9
	Methode 4 quant. Zielwert [IU/mL] Bewertungsbereich	N=149	- (0–19,9)	97,5	76,8 (55,3–98,3)	89,3	48,0 (36,0–60,0)	91,7	- (0–19,9)	97,4

**Methode 2:** Endpunkt Nephelometrie, **Methode 3:** Kinetische Nephelometrie, **Methode 4:** Turbidimetrische Immunpräzipitation

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

**Tabelle 14: *M. pneumoniae*-Antikörper-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=18 / N=18	negativ - (0–39,9)	100 100	positiv 160 (80–640)	92,9 66,7
	PHA qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=34 / N=37	negativ - (0–39,9)	100 100	positiv 1280 (320–5120)	100 94,6
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=181	negativ	94,5	positiv	100
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=207	negativ	98,1	positiv	86,9
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=130	negativ	98,5	neg./gw./pos.	98,5
	Diagnostik	N=232		78,9		85,6

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.14 Antikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* (324)

#### 3.14.1 Probeninformation

Probe 61 stammte von einem klinisch unauffälligen Blutspender in den Sommermonaten ohne Hinweis auf einen respiratorischen Infekt in der kürzer zurückliegenden Anamnese. Probe 62 wurde über einen kommerziellen Hersteller zur Verfügung gestellt und zeigte einen epidemiologisch auffälligen Befund mit positiven spezifischen IgG- und schwach reaktiven IgM- und IgA-Nachweisen im Bereich des Cutoffs der verschiedenen Testsysteme. Der Befund ist sowohl mit einer Re-Infektion als auch mit einer nicht lange zurückliegenden Infektion vereinbar.

#### 3.14.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal bzw. Median der qualitativen und quantitativen Ergebnisse der Referenzlaboratorien bestimmte die Zielwerte. Die entsprechenden Zielwerte sowie die dazu

gehörigen Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 14 zu finden.

#### 3.14.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die positive Probe 62 wurden insgesamt etwas niedrigere Bestehensquoten als für die negative Probe 61 erzielt. Dennoch wurden, bis auf wenige Ausnahmen, erfreuliche quantitative Bestehensquoten zwischen 66,7 und 100% sowie diagnostische Bestehensquoten von 78,9 bzw. 85,6% erreicht.

### 3.15 Antikörper gegen *Coxiella burnetii* (325)

#### 3.15.1 Probeninformation

Probe 62 wurde einer klinisch unauffälligen, negativ getesteten Blutspenderin entnommen. Probe 61 stammte von einem Patienten mit Z.n. akuter *C. burnetii*-Infektion vor ca. 10–12 Monaten.

**Tabelle 15: *C. burnetii*-Antikörper-Bestimmung: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	KBR Phase I qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=11 / N=11	negativ -	90	negativ -	100
			(0–39,9)	100	(0–39,9)	100
	KBR Phase II qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=11 / N=11	positiv 40	93,3	negativ -	100
			(20–80)	93,3	(0–39,9)	100
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA Phase I qual.	N=26	negativ	92,3	negativ	100
	ELISA Phase II qual.	N=36	positiv	94,4	negativ	97,2
	IFT Phase I qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=35 / N=34	neg/gw./pos. 80	100	negativ -	97,1
			(20–20)	73,5	(0–79,9)	91,2
IFT Phase II qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=35 / N=35	positiv 320	94,1	negativ -	100	
		(80–1280)	94,3	(0–79,9)	94,3	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual.	N=40	neg/gw./pos.	97,5	negativ	90,1
	IFT qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=32 / N=32	neg/gw./pos. 20	100	negativ -	96,8
			(0–80)	71,9	(0–19,9)	93,8
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=21	negativ	100	negativ	100
	IFT qual./quant. Zielwert [Titer] Bewertungsbereich	N=8 / N=8	negativ -	87,5	negativ -	100
			(0–19,9)	87,5	(0–19,9)	87,5
	Diagnostik	N=80		86,2		93,8

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.15.2 Ermittlung der Zielwerte

Bei der Antikörperbestimmung gegen *C. burnetii* wurden der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien als qualitativer und der Median als quantitativer Zielwert definiert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in Tabelle 15 abgebildet.

### 3.15.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die Probe 62 ergab sich kein serologischer Hinweis auf eine Infektion, die Probe wurde mit einer diagnostischen Gesamtbestehensquote von 93,8% negativ bewertet. Das gramnegative, strikt intrazelluläre Bakterium *C. burnetii*, der Erreger des Q-Fiebers, ist weltweit verbreitet und wird als zoonotischer Erreger auf den Menschen übertragen. Wegen der intrazellulären Lebensweise ist eine Anzucht auf konventionellen Nährböden nicht möglich, weshalb die Diagnosestellung in der Regel serologisch erfolgt. Zwei bis 3 Wochen nach Auftreten klinischer Symptome lassen sich serologisch Antikörper nachweisen, die in der Regel für einige Monate ansteigen und je nach Infektionsverlauf für Jahre persistieren können. Hohe Antikörpertiter gegen Phase I, die nach zwei Jahren kaum abfallen, weisen auf einen chronischen Verlauf hin [12], [13]. Ein Jahr nach stattgehabter Infektion mit *C. burnetii* sind bei 62–83% der Patienten noch IgM Phase II-Antikörper nachweisbar [14]. Die positive Probe 61 mit negativer KBR und IgG-Phase II-IFT-Titern von 320 (Median), IgG-

Phase I-IFT-Titern von 80 (Median) und grenzwertig reaktiven IgM-Nachweisen ist mit einem schon längere Zeit zurückliegenden Infektionszeitpunkt vereinbar. Die Gesamtbestehensquoten liegen für die einzelnen Verfahren bei erfreulichen 71,9 bis 100% und für die klinische Gesamtbewertung bei 86,2%.

## 3.16 Antikörper gegen Salmonellen (331)

### 3.16.1 Probeninformation

Die Proben 32, 61 und 62 wurden klinisch unauffälligen, gesunden Spendern ohne Hinweise auf eine Gastroenteritis in der Anamnese entnommen. Probe 31 stammte von einem Patienten ca. 10 Wochen nach einer kulturell gesicherten Gastroenteritis durch *Salmonella* Hadar (6,8:z10:e,n,x).

### 3.16.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien wurde als qualitativer Zielwert, der Median als quantitativer Zielwert definiert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten können in der Tabelle 16 abgelesen werden.



**Tabelle 16: Salmonellen-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
<b>S. Typhi O-Ag</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=54 / N=52	neg./gw./pos. 200	100	negativ	96,4	negativ -	98,0	negativ -	96,1
	Bewertungsbereich		(0–400)	100	(0–99)	98,2	(0–99)	97,9	(0–99)	93,6
<b>S. Typhi (O)H-Ag</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=60 / N=59	negativ	93,5	negativ	100	negativ	100	negativ	98,2
	Bewertungsbereich		(0–99)	91,9	(0–99)	100	(0–99)	98,2	(0–99)	98,2
<b>S. Enterit. (O)H-Ag</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=48 / N=47	negativ	100	negativ	96,0	negativ	100	negativ	100
	Bewertungsbereich		(0–99)	100	(0–99)	95,9	(0–99)	97,8	(0–99)	97,8
<b>Salmonellen O-Ag, Gr. A</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=29 / N=28	negativ	100	negativ	100	negativ	100	negativ	96,4
	Bewertungsbereich		(0–99,0)	100	(0–99)	100	(0–99)	96,3	(0–99)	92,6
<b>Salmonellen O-Ag, Gr. B</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=32 / N=31	neg./gw./pos.	97,1	negativ	88,3	negativ	96,7	negativ	96,7
	Bewertungsbereich		(0–200)	100	(0–99)	88,3	(0–99)	96,5	(0–99)	96,5
<b>Salmonellen parat. B (O)H-Ag</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=56 / N=56	negativ	91,5	negativ	93,2	negativ	98,1	negativ	100
	Bewertungsbereich		(0–99)	89,8	(0–99)	94,8	(0–99)	96,3	(0–99)	96,3
<b>Salmonellen typhim. (O)H-Ag Gr.B</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=44 / N=43	neg./gw.	95,5	negativ	89,1	negativ	95,3	negativ	100
	Bewertungsbereich		(0–100)	95,5	(0–99)	90,9	(0–99)	96,9	(0–99)	77,8
<b>Salmonellen O-Ag, Gr. C</b>	WIDAL qual./quant. Zielwert [Titer]	N=27 / N=27	negativ	100	negativ	100	negativ	96,2	negativ	100
	Bewertungsbereich		(0–99)	100	(0–99)	100	(0–99)	92,0	(0–99)	96,0
<b>ELISA</b>	polyvalent	N=32	gw./pos.	87,5	negativ	96,9	negativ	93,9	negativ	75,8
	IgA	N=24	neg./gw.	91,7	negativ	95,8	negativ	95,8	negativ	95,8
	Diagnostik ELISA WIDAL	N=103		77,1 100		100 88,6		98,0		91,0

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

### 3.16.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

ELISA und WIDAL wurden bei unterschiedlichen Sensitivitäten und antigenen Reaktivitäten bei der diagnostischen Gesamtbewertung differenziert bewertet. Der WIDAL-Test, der die agglutinierenden Antikörper-Titer gegen Lipopolysaccharid (LPS) „O“ und das Geißel-Antigen „H“ misst, wird als der am häufigsten angewendete serologische Test bei Verdacht auf Salmonellen-Infektion angesehen. Spezifische Nachteile sind, wie bei allen Agglutinationsreaktionen, für den WIDAL-Test u.a. die relativ niedrige Spezifität und Sensitivität [15], [16]. Aufgrund der niedrigen Antikörper-Titer gegen S. Typhi-O von 200 (Probe 31) wurden die Testausfälle im WIDAL-Test wie in den Vorjahren großzügig bewertet und es wurden auch negative Ergebnisse anerkannt. Es gilt jedoch wie in den Vorjahren die Empfehlung für alle Teilnehmer mit negativem Testausfall, ihre Testsysteme im Hinblick auf die Sensitivität zu überprüfen. Die Gesamtbestehensquoten für die WIDAL-Testung lagen mit 77,8–100% in einem guten Bereich.

### 3.17 Antikörper gegen Borrelia burgdorferi (332)

#### 3.17.1 Probeninformation

Die positive Probe 32 wurde einem Patienten acht Wochen nach Therapie eines Erythema migrans entnommen. Die Proben 31 und 61 wurden klinisch gesunden Blutspendern ohne dokumentierten Zeckenkontakt entnommen. Probe 62 stammt von einem Patienten mit Z.n. Therapie eines Erythema migrans vor drei Monaten.

#### 3.17.2 Ermittlung der Zielwerte

Der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien diente als qualitativer, der Median aller Teilnehmer als quantitativer Zielwert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten werden in Tabelle 17 abgebildet. Die aufgeschlüsselten Bandenmuster für die IgG- und IgM-Immunooblots sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

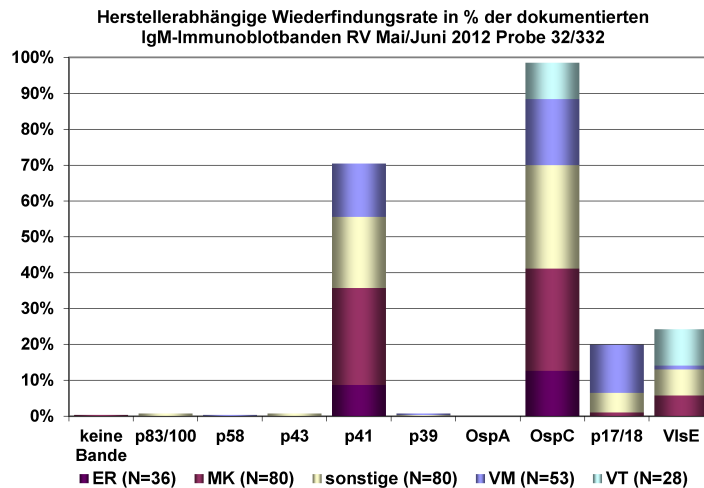
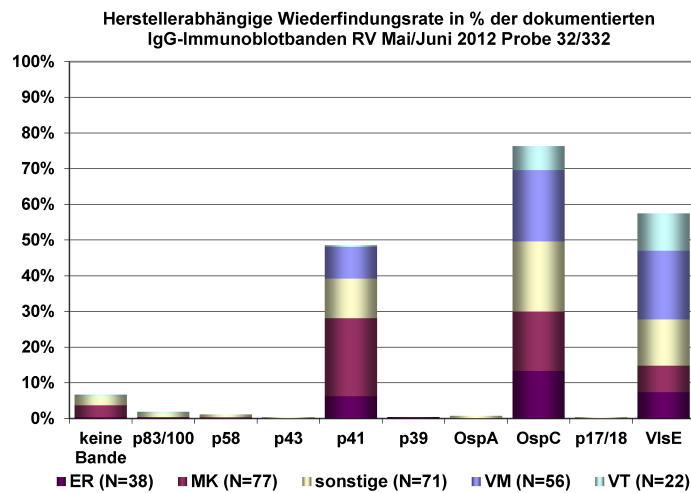
### 3.17.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Die serologische Diagnostik der Lyme-Borreliose unterliegt bekanntermaßen vielfältigen Schwierigkeiten: Zum einen

**Tabelle 17: Borrelien-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchspröben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifische polyvalente Testsysteme	PHA qual./quant. N=13 / N=11	negativ	66,7	positiv	92,3	negativ	100	positiv	84,6	
	Zielwert [Titer]	-		5120		-		320		
	Bewertungsbereich	(0-79,9)	70	(2560-10240)	100	(0-79,9)	100	(320-640)	100	
	ELISA qual. N=7	negativ	100	neg./gw./pos.	100	negativ	100	negativ	50	
	Line-Immunoblot qual. N=25	negativ	87,5	positiv	81,7	negativ	96	positiv	88	
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual. N=266	negativ	97,3	neg./gw./pos.	98,4	negativ	99,6	neg./gw./pos.	100	
	Blot qual. N=275	negativ	97,8	neg./gw./pos.	100	negativ	94,9	neg./gw./pos.	99,6	
	CLIA qual. N=78	negativ	2,7	neg./gw./pos.	100	negativ	100	neg./gw./pos.	100	
	IFT qual./quant. N=14 / N=12	negativ	87,5	neg./gw./pos.	100	negativ	91,7	neg./gw./pos.	100	
	Zielwert [Titer]	-		-		-		-		
	Bewertungsbereich	(0-40)	83,3	(0-160)	91,7	(0-39,9)	91,7	(0-160)	100	
spezifischer IgM-Nachweis	ELISA qual. N=287	negativ	77,8	positiv	97,2	negativ	97,2	positiv	95,1	
	Blot qual. N=273	negativ	94,7	positiv	98,5	negativ	98,5	positiv	98,2	
	CLIA qual. N=87	negativ	14,3	positiv	91,7	negativ	95,5	positiv	94,4	
	IFT qual./quant. N=13 / N=14	negativ	80	positiv	86,7	negativ	90,9	positiv	72,7	
	Zielwert [Titer]	-		160		-		80		
	Bewertungsbereich	(0-19,9)	78,6	(40-640)	64,3	(0-19,9)	92,3	(20-320)	84,6	
	Diagnostik N=356		92,9		93,2		98,6		95,3	

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)



**Abbildung 1: Herstellerabhängige Wiederfindungsrate in % der dokumentierten Immunoblotbänder: RV Mai/Juni 2012 Probe 32/332**

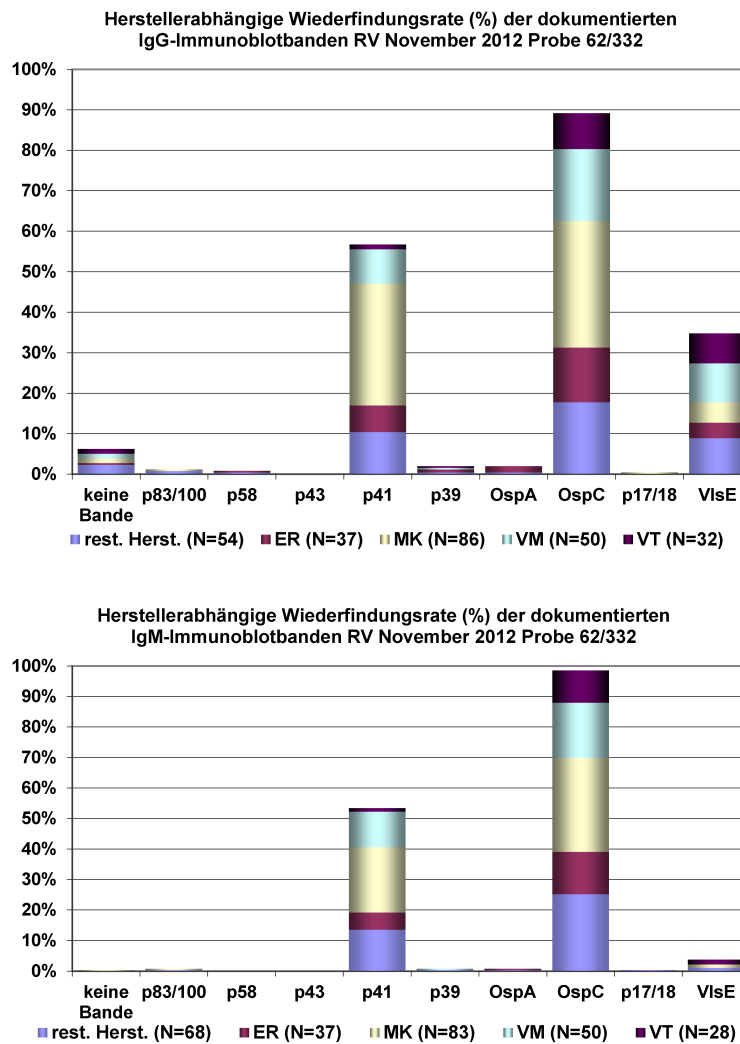


Abbildung 2: Herstellerabhängige Wiederfindungsrate in % der dokumentierten Immunoblotbanden: RV November 2012 Probe 62/332

kann das Zeitfenster, in dem trotz aktiver Infektion keine Antikörper nachgewiesen werden können, unterschiedlich lange andauern. Zum Anderen korreliert ein positiver Antikörper-Nachweis (sogar, wenn es sich um spezifisches IgM handelt) nicht zuverlässig mit einer bestehenden oder aktiven Infektion. Es gibt auch keine wirkliche Korrelation der Titerhöhe mit dem Krankheitsverlauf (aktive, latente bzw. abgelaufene Infektion). Antikörper können in der frühen Phase fehlen. Andererseits können hohe Titer nach subklinischem, spontan ausgeheilten oder symptomatischem, erfolgreich therapierten Verlauf über Monate (ggf. sogar Jahre) persistieren [17]. Als verlässliche Indikatoren für eine frische bzw. aktive Infektion können bestenfalls ein signifikanter Titeranstieg oder eine Serokonversion im Parallelansatz mit dem Vorserum angesehen werden.

Für Probe 31 und 61 ergab sich serologisch kein Hinweis auf einen Kontakt mit Borrelien. Für Probe 32 waren die Nachweise für spezifische IgM-Antikörper in allen Nachweisverfahren positiv (IgM-Immunoblot: positiv für p41, OspC) (Abbildung 1). Die Ergebnisse für die spezifischen IgG-Antikörpernachweise fielen je nach Testsystem unterschiedlich aus und wurden daher großzügig bewertet

(IgG-Immunoblot: negativ/grenzwertig/positiv, da das Immunoblot-Bandenmuster herstellerabhängig starke Unterschiede aufwies: VlsE, p41 und OspC) (Abbildung 1). Die zweite positive Probe 62, ebenfalls von einem Patienten mit Erythema migrans, zeigte im spezifischen IgG-Nachweis eine ähnliche Problematik. Besonders der VlsE-Nachweis im Immunoblot scheint hersteller- bzw. antigenabhängig stark zu variieren (Abbildung 2). Daher wurde auch hier großzügig bewertet und für die spezifischen IgG-Nachweise negativ/grenzwertig/positiv akzeptiert. Der spezifische IgM-Nachweis ist für alle Nachweisverfahren positiv zu werten (Blotbanden: p41 und OspC) (Abbildung 2). Dies bereitete jedoch keine Schwierigkeiten.

Auffällig waren die Ergebnisse für die negative Probe 31 in einem der Nachweisverfahren (CLIA). Hier wurden sowohl spezifische IgG wie auch IgM-Ak detektiert (Bestehensquoten 2,7 bzw. 14,3%). Möglicherweise kam es zu einer unspezifischen Antikörperbindung an die Testmatrix des betroffenen Reagenzienherstellers.

Trotz leichter Schwierigkeiten in der Analytik interpretierten die Teilnehmer ihre serologischen Ergebnisse erfreulich gut, was sich in diagnostischen Bestehensquoten von 92,9 bis 98,6% zeigt.

**Tabelle 18: Helicobacter-Serologie: Qualitative und quantitative Zielwerte sowie entsprechende Bestehensquoten für die Ringversuchsproben 2012**

			Probe 31		Probe 32		Probe 61		Probe 62	
			Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]	Bewertung	Bestehensquoten [%]
spezifischer IgG-Nachweis	ELISA qual.	N=165	positiv	100	negativ	97,0	positiv	91,5	negativ	97,6
	Blot qual.	N=114	positiv	100	negativ	99,2	positiv	98,2	negativ	96,4
spezifischer IgA-Nachweis	ELISA qual.	N=130	positiv	96,2	negativ	97,7	positiv	97,6	negativ	98,4
	Blot qual.	N=97	positiv	98,0	negativ	99,0	positiv	95,7	negativ	100
Diagnostik				99,0		97,5		99,5		96,8

N (Durchschnittliche Teilnehmerzahl)

## 3.18 Antikörper gegen *Helicobacter pylori* (334)

### 3.18.1 Probeninformation

Die negativen Proben 32 und 62 wurden gesunden Blutspendern mit negativer Ulcus-Anamnese entnommen. Die positiven Proben 31 und 61 stammen von *H. pylori*-infizierten Patienten, die vor zwei bzw. drei Monaten eine Eradikationstherapie abgeschlossen hatten.

### 3.18.2 Ermittlung der Zielwerte

Als qualitativer Zielwert wurde der Modal der Ergebnisse aus den Referenzlaboratorien definiert. Zielwerte, Bewertungsbereiche und Bestehensquoten sind in der Tabelle 18 aufgelistet.

### 3.18.3 Diagnostische Gesamtbewertung und Kommentar zu den Testergebnissen

Für die Proben 32 und 62 konnte serologisch kein Hinweis auf eine *Helicobacter pylori*-Infektion gefunden werden, während in den Proben 31 und 61 eindeutig *H. pylori*-spezifische IgG- und IgA-Antikörper nachweisbar waren.

Die Bestehensquoten sind mit rund 91,5 bis 100% für die Analytik höher als im Vorjahr und insgesamt sehr erfreulich. Der niedrigste Wert wurde für die positive Probe 61 beim spezifischen IgG-Antikörper-Nachweis mittels ELISA beobachtet (91,5%). Die Bestehensquoten der klinischen Gesamtbewertung lagen zwischen 96,8 und 99,5%.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der infektionsserologischen Ringversuche aus dem Jahr 2012 standardisiert zusammengefasst. Überwiegend ließen sich die aus den Vorjahren bekannten Trends beobachten, die die offensichtlichen Stärken und Schwächen der jeweiligen infektionsserologischen Methoden offenlegen. Die bekanntermaßen relativ gute Qualität [5], [18], [19], [20] der klassischen infektionsserologischen Tests der Borrelien- und Syphilisserologie wurde auch in diesem

Jahr bestätigt. Dennoch führte die klinische Gesamtbeurteilung der positiven Proben in der Syphilisdiagnostik hinsichtlich der Therapiebedürftigkeit und der Zulassung als Blutspender – wie in den Vorjahren – vereinzelt zu Schwierigkeiten, weshalb die Gesamtbestehensquoten z.T. nicht immer ganz zufriedenstellend waren.

Auch die methodischen Limitationen erinnerten sehr an die Vorjahre [5], [18], [19], [20], vor allem bei der derzeit verfügbaren Serodiagnostik zum Nachweis akuter *Campylobacter*- oder Pertussis-Infektionen. Der großen Heterogenität der Ergebnisse im Hinblick auf die eingesetzten *Campylobacter*-Testsysteme musste erneut durch eine großzügige Bewertung begegnet werden. Wie bereits in der Detailbesprechung (s.o.) dargelegt, können serologische Pertussis-Testsysteme, die FHA in der Antigenmischung enthalten, nicht zwischen einer Infektion mit *B. pertussis* und *B. parapertussis* differenzieren, da Antikörper gegen FHA bei beiden Infektionen in gleichem Maße gebildet werden [21]. Diesem Nachteil kann durch die Verwendung der von den Referenzlaboratorien empfohlenen PT-ELISAs Rechnung getragen werden. Es verzichten jedoch nach wie vor ca. 30% der Teilnehmer auf die von Leitlinien und dem Referenzzentrum empfohlenen PT-ELISAs für die Pertussis-Serologie.

Im Bereich der Salmonellendiagnostik ergaben sich als Folge der grundsätzlich relativ niedrigen Sensitivität der WIDAL-Tests viele Testausfälle, weshalb die einzelnen Methoden differenziert bewertet werden mussten. Teilnehmer mit falsch-negativem Ergebnis sollten ihre Testsysteme im Hinblick auf die Sensitivität überprüfen.

Insgesamt sollten die diagnostische Performance und Aussagekraft der besprochenen Analyten auch weiterhin kritisch beobachtet werden. Die Infektionsserologie, als essentieller Teil der umfassenden mikrobiologischen Diagnostik, beinhaltet auch eine ganze Reihe bekanntermaßen weniger standardisierte Bereiche. In diesen Fällen können Ringversuche und deren Auswertung wichtige Lücken in der Beurteilung des Standardisierungsgrads und der Qualität infektionsserologischer Tests schließen. Die verschiedenen im Handel erhältlichen serologischen Tests unterliegen, wie oben dargestellt, u.U. großen Schwankungen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität, die eindeutig von der eingesetzten Methodik bzw. dem Hersteller abhängen. Die einzelnen Gesamtbestehensquoten für die verschiedenen Versuchsteile korrelieren daher stark mit dem Standardisierungsgrad der entspre-

chenden Parameter und der Güte der jeweils verwendeten kommerziellen Reagenzien. Kommen, wie in der Laborroutine üblich, unterschiedliche Herstellersysteme in verschiedenen Laboratorien zur Anwendung, so ist auch in der Praxis mit starken Schwankungen der Ergebnisqualität zu rechnen, was eine Vergleichbarkeit serologischer Befunde erschwert und zu erheblichen Einbußen in der diagnostischen Aussagekraft oder gar zu Verwirrung bei der klinischen Interpretation von Befunden führen kann. Nur wenn, wie z.B. in der Pertussis-Serologie, zunehmend geeignete standardisierte Tests und einheitliche Strategien entwickelt und dann auch in gleicher Weise von den Laboratorien umgesetzt werden, können zukünftig die Verlässlichkeit von Testergebnissen gesteigert und mögliche Fehlinterpretationen weitgehend vermieden werden.

## Anmerkung

### Interessenkonflikte

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

### Literatur

1. El Sayed Zaki M, Raafat D, El Metaal AA. Relevance of serology for Mycoplasma pneumoniae diagnosis compared with PCR and culture in acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Clin Pathol.* 2009 Jan;131(1):74-80. DOI: 10.1309/AJCP34YZGEHERWRX
2. Fierz W. Basic problems of serological laboratory diagnosis. *Methods Mol Med.* 2004;94:393-427.
3. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014. *Dtsch Arztebl.* 2014;111(38):A1583-1618. Verfügbar unter: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Rili-BAEK-Laboratoriumsmedizin.pdf)
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. 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
6. 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 11. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck\\_STIKO-Hinweise\\_Nov-2005.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publicationFile)
7. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med.* 2007 Nov 8;357(19):1903-15. DOI: 10.1056/NEJMoa066092
8. Robert Koch-Institut. Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis. Diagnostik. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Chlamydiosen\\_Teil1.html#doc2382764bodyText9](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Chlamydiosen_Teil1.html#doc2382764bodyText9) [abgerufen am 20.12.2015]
9. Müller I, Brade V, Hunfeld KP. Bakteriologisch-infektionsserologische Ringversuche Mai/Juni 2012 [Kommentar]. Düsseldorf: INSTAND e.V.; 2012. Verfügbar unter: [http://www.instandev.de/uploads/tx\\_nfextinstandpdf/RV\\_INF\\_01-12-final-deu\\_02.pdf](http://www.instandev.de/uploads/tx_nfextinstandpdf/RV_INF_01-12-final-deu_02.pdf) [abgerufen am 15.02.2016]
10. 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
11. Müller I, Brade V, Hunfeld KP. Bakteriologisch-infektionsserologische Ringversuche April/Mai 2011 [Kommentar]. Düsseldorf: INSTAND e.V.; 2011. Verfügbar unter: [http://www.instandev.de/uploads/tx\\_nfextinstandpdf/RV310-334\\_April\\_2011\\_01.pdf](http://www.instandev.de/uploads/tx_nfextinstandpdf/RV310-334_April_2011_01.pdf) [abgerufen am 15.02.2016]
12. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AM, Wegdam-Blans MC, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, De Jager-Leclercq MG, Groot CA, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Renders NH, van Kasteren ME, Soethoudt Y, Blank SN, Pronk MJ, Groenwold RH, Hoepelman AI, Wever PC. Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 May;19(5):787-90. DOI: 10.1128/CVI.05724-11
13. Teunis PF, Schimmer B, Notermans DW, Leenders AC, Wever PC, Kretzschmar ME, Schneeberger PM. Time-course of antibody responses against Coxiella burnetii following acute Q fever. *Epidemiol Infect.* 2013 Jan;141(1):62-73. DOI: 10.1017/S0950268812000404
14. Wegdam-Blans MC, Wielders CC, Meekelenkamp J, Korbeek JM, Herremans T, Tjhie HT, Bijlmer HA, Koopmans MP, Schneeberger PM. Evaluation of commonly used serological tests for detection of Coxiella burnetii antibodies in well-defined acute and follow-up sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Jul;19(7):1110-5. DOI: 10.1128/CVI.05581-11
15. 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
16. 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
17. Bil-Lula I, Matuszek P, Pfeiffer T, Woźniak M. Lyme Borreliosis – the Utility of Improved Real-Time PCR Assay in the Detection of Borrelia burgdorferi Infections. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Jul-Aug;24(4):663-70.
18. 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
19. Coste O, Müller I, Brade V, Hunfeld KP. Bacteriologic Infection Serology Study Group of Germany (BISSGG). 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
20. Mai M, Müller I, Hunfeld KP. Qualität bakteriologisch-infektionsserologischer Verfahren in Deutschland: Auswertung der infektionsserologischen Ringversuche 2011 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). *GMS Z Forder Qualitätssich Med Lab.* 2014;5:Doc04. DOI: 10.3205/lab000014



21. Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Zackrisson G. Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. *Int J Infect Dis.* 1999 Spring;3(3):140-6.

**Bitte zitieren als**

Mai M, Müller I, Walch D, Hunfeld KP. Zur Qualität bakteriologisch-infektionsserologischer Verfahren in Deutschland: Auswertung der infektionsserologischen Ringversuche 2012 – Beitrag der Qualitätssicherungskommission der DGHM. *GMS Z Forder Qualitatssich Med Lab.* 2016;7:Doc02.  
DOI: 10.3205/lab000022, URN: urn:nbn:de:0183-lab0000220

**Korrespondenzadresse:**

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

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2016-7/lab000022.shtml>

**Veröffentlicht:** 14.04.2016

**Copyright**

©2016 Mai 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/>.