

# Qualitätskontrolle mit Kontrollseren, die HIV- und HBV-Antikörper enthalten

U. M. E. Unkelbach<sup>1</sup>, U. B. Seiffert<sup>1</sup>, W. Siede<sup>1</sup>, H. Rübsamen-Waigman<sup>2</sup>, H. D. Brede<sup>2</sup>, D. Mix<sup>2</sup>, A. Regeniter<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum, Zentrallabor, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/M.

<sup>2</sup> Chemotherapeutisches Forschungsinstitut, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Straße 42-44, 6000 Frankfurt/M.

Qualitätskontrolle im Laboratorium ist gesetzlich vorgeschrieben (1). Hierfür werden für klinisch-chemische Parameter Kontrollseren verwendet, die firmenseitig meist aus menschlichem Blut hergestellt werden. In Publikationen von 1985 bzw. 1986 wurde berichtet, daß viele Kontrollseren Antikörper gegen HIV und HBV enthalten (2, 3). Infektiosität konnte nicht ausgeschlossen werden. Zwei Jahre sind seitdem vergangen, und inzwischen tragen die meisten Kontrollseren einen Vermerk der Hersteller, der besagt, daß die Spender, deren Blut zur Herstellung der Kontrollsera verwendet wurde, HIV- und HBs-Ag-frei gewesen seien. Das Herstellungsdatum ließ sich für keine einzige Charge der Kontrollseren ermitteln, lediglich das Verfallsdatum.

Wir haben dieses Problem erneut aufgegriffen und im Sommer 1988 bei einer Reihe von Kontrollseren und verschiedenen HIV- und HBV-Serologie-Parameter mit zugelassenen Routinetests nach den Herstellerangaben gemessen, um zum Infektionsrisiko und der Arbeitssicherheit Stellung nehmen zu können.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in der Tabelle zusammengefaßt. Unseren Befunden zufolge kann es nicht zutreffend sein, daß das vom Hersteller verwandte Spenderblut ausschließlich von HIV- und HBV-freien Personen stammt, weil die Antikörpernachweise zum Teil deutlich positiver sind.

Tab. 1: Ergebnisse der Untersuchungen einiger Qualitätskontrollsera

- Haltbar: Haltbarkeitsdatum nach Angaben des Herstellers
- HIV: Angabe der Firma zur Infektiosität des Spenderblutes mit HIV
- HBV: Angabe der Firma zur Infektiosität des Spenderblutes mit HBV
- ELISA: Enzygnost-Anti-HIV micro, Kompetitionstest der Firma Behring, die erste Zahl gibt die Extinktion an, die zweite den cut-off-Wert; Extinktionen unterhalb des cut-off-Wertes zeigen eine positive Reaktion an
- Western-Blot: Immunoblot Assay der Firma Bio-Rad
- IFT: HIV-Inspector Immunofluoreszenz-Test der Firmen Diagen/BAG
- HBV-Status: Enzygnost Behring
- Matrix: Ausgangsmaterial des Kontrollserums
- Kons.: Konservierungsmethode

Gr. = Grauzone des ELISA, fraglich positiv (nach Angabe des Herstellers Proben mit Extinktionswerten 10% oberhalb des Grenzwertes)

Beurteilung der Western-Blot-Banden:

- p = positiv
- sp = schwach positiv
- gs = ganz schwach positiv
- n = negativ
- nb = nicht bestimmt
- ? = keine Angabe des Herstellers erhältlich
- hum = humanes Poolserum -
- lyo = lyophilisiertes Serum
- gly = mit Ethylenglykol versetztes Serum

Handelsname Firma Charge Haltbarkeit	HIV	HBV	HIV-Status			HBV-Status HBs-Ag Anti-HBs Anti-HBc	Matrix	Kons.
			ELISA	Western-Blot	IFT			
Precilip EL B. M. 156603 ?	?	neg	Gr. 0,678 0,606	p18 = sp p24 = p p32 = n gp41 = n p55 = gs p65 = gs gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Precinorm U B. M. 2-599 ?	?	neg	pos 0,478 0,606	p18 = sp p24 = p p32 = gs gp41 = n p55 = sp p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo

Handelsname Firma Charge Haltbarkeit	HIV	HBV	HIV-Status			HBV-Status HBs-Ag Anti-HBs Anti-HBc	Matrix	Kons.
			ELISA	Western- Blot	IFT			
Precinorm U B. M. 154290 ?	?	neg	Gr. 0,548 0,574	p18 = sp p24 = p p32 = gs gp41 = gs p55 = sp p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Precinorm U B. M. 155657 ?	?	neg	neg	p18 = sp p24 = p p32 = gs gp41 = n p55 = sp p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Precinorm U B. M. 156894 ?	?	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo
Precipath U B. M. 156891 ?	?	neg	neg	neg	nB	neg neg pos	hum	lyo
Hyland N Travenol N 03 jul 79!	?	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo
Lyphocheck I BioRad 21501 okt 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo
Lyphocheck II BioRad 21502 okt 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo
Lyphocheck III BioRad 21503 okt 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos neg	hum	lyo
Gil TDM I Gilford 075501 apr 88	neg	neg	pos 0,492 0,606	p18 = sp p24 = sp p32 = sp gp41 = n p55 = sp p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Gil TDM II Gilford 076501 apr 88	neg	neg	pos 0,461 0,606	p18 = sp p24 = sp p32 = sp gp41 = n p55 = gs p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Gil TDM III Gilford 077501 apr 88	neg	neg	pos 0,449 0,606	p18 = sp p24 = sp p32 = sp gp41 = n p55 = gs p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Gilford EL Gilford 080601 jan 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo

Handelsname Firma Charge Haltbarkeit	HIV	HBV	HIV-Status			HBV-Status HBs-Ag Anti-HBs Anti-HBc	Matrix	Kons.
			ELISA	Western- Blot	IFT			
Gil N Crea Gilford 044501 dez 87	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	?
Gil N QCS Gilford 020501 dez 87	neg	neg	pos 0,455 0,606	p18 = sp p24 = sp p32 = sp gp41 = n p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Gil Abn Crea Gilford 045501 dez 87	neg	neg	Gr. 0,615 0,606	p18 = n p24 = s p32 = gs gp41 = n p55 = n p65 = sp gp120 = n gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Gil QCS Abn Gilford 025501 dez 87	neg	neg	pos 0,517 0,606	p18 = sp p24 = p p32 = sp gp41 = n p55 = sp p65 = n gp120 = n gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo
Decision 1 Beckmann M 701895 feb 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	gly
Decision 2 Beckmann M 701896 feb 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	gly
Decision 3 Beckmann M 701897 feb 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos Rind	hum	gly
Astra Cali 1 Beckmann M 703935 nov 88	neg	neg	Gr. 0,719 0,606	p18 = gs p24 = gs p32 = n gp41 = n p55 = n p65 = n gp120 = n gp160 = n	neg	neg pos pos	hum	gly
Astra Cali 2 Beckmann M 703936 nov 88	neg	neg	Gr. 0,696 0,606	p18 = gs p24 = gs p32 = n gp41 = n p55 = n p65 = n gp120 = n gp160 = n	neg	neg pos pos	hum	gly
Autonorm™ Merck 279 4 Jahre	?	neg	neg	neg	neg	neg neg neg	Rind	lyo
Seronorm CK-MB Merck 521 09. 88	?	neg	neg	neg	neg	neg neg neg	Rind	lyo
Kontrollogen L Behring 623127 D 30. 6. 88	neg	neg	neg	p18 = sp p24 = sp p32 = gs gp41 = n p55 = sp p65 = sp gp120 = gs gp160 = sp	neg	neg pos pos	hum	lyo

Handelsname Firma Charge Haltbarkeit	HIV	HBV	HIV-Status			HBV-Status HBs-Ag Anti-HBs Anti-HBc	Matrix	Kons.
			ELISA	Western- Blot	IFT			
Kontrollseren LP Behring 623211 A 30. 6. 88	neg	neg	pos 0,081 0,606	p18 = p p24 = p p32 = p gp41 = p p55 = p p65 = p gp120 = p gp160 = p	pos	neg pos pos	hum	lyo
Kontrollseren LP Behring 623214 31. 12. 89	neg	neg	neg	neg	nB	neg pos pos	hum	lyo
Calibrator 1 Technikon V 7B637 mär 89	?	?	neg	neg	nB	neg pos neg	Rind	lyo
Calibrator 2 Technikon V 6H971 sep 88	?	?	neg	neg	nB	neg neg neg	Rind	lyo

## Zur Infektiosität

HBV: Die Mehrheit der Kontrollseren enthält Antikörper gegen HBV (siehe Tabelle). Antigene und damit möglicherweise Viren sind nicht nachweisbar. Aufgrund dieser Befunde ist anzunehmen, daß die Infektiosität dieser Seren in bezug auf HBV zwar gering, allerdings nicht völlig auszuschließen ist (4).

HIV: Antikörper gegen Core- und Hüll-Proteine des HIV sind in den meisten Kontrollseren vorhanden (vergleiche Tabelle). Auch im hier verwendeten Immunfluoreszenztest, der sowohl HIV-1 als auch HIV-2 erkennt, lassen sich in einem Serum Antikörper nachweisen. Die Ergebnisse des Western-Blots zeigen, daß einzelne Seren des Poolserums zum Zeitpunkt der Blutentnahme Antikörper und vermutlich entsprechendes Virusmaterial enthielten (5). Die p-24 Bande allein reicht nicht aus zum Nachweis einer bestehenden HIV-Infektion, kann jedoch ein Hinweis auf das Frühstadium einer HIV-Infektion sein (6). Eine Reihe von Seren zeigte jedoch auch die Glykoproteine gp120 und gp160, die nach allgemeiner Erfahrung eine HIV-Infektion anzeigen. Eine verbindliche Aussage zur Infektiosität ist hier nicht möglich, da die Anzüchtbarkeit nicht geprüft wurde.

Kontrollseren, die aus tierischen Seren hergestellt werden, enthalten keinen dieser Infektiositätsmarker (siehe Tab. 1).

Es ist anzunehmen, daß die Qualitätskontrollseren auch noch andere übertragbare Viren enthalten. Prinzipiell sollte dem Laborpersonal kein zusätzliches, unnötiges Infektionsrisiko zugemutet werden. Über das Infektionsrisiko im Labor ist an anderer Stelle kontrovers diskutiert worden (7, 8). Unserer Meinung nach sind Impfungen und Schutzmaßnahmen im Labor zwingend erforderlich, zusätzlich müssen aber Infektionsquellen so weit wie möglich eliminiert werden.

Daher ist zu fordern, Poolseren tatsächlich von testnegativen Probanden zu verwenden und generell bei Kontrollseren eine Virusinaktivierung vorzunehmen. Erfahrungen dafür liegen für Plasmapräparate vor. Besonders günstig wäre jedoch die Verwendung tierischer Seren. In zahlreichen Studien, vor allem skandinavischer Länder, konnte

kein überzeugender Vorteil einer menschlichen Matrix gegenüber einer tierischen Matrix gefunden werden (9–11). Kontrollseren zur Präzisions- bzw. Richtigkeitskontrolle könnten somit ohne weiteres aus tierischen Seren hergestellt werden, bei denen das Infektionsrisiko entfällt. Diese Meinung ist auch schon von anderen vertreten worden (12–14). Der Hinweis im Beipackzettel einer Firma, daß die Kontrollproben HBV- und HIV-frei seien, besonders wenn mit unzureichenden Methoden getestet wurde, ist nicht ausreichend.

### Schrifttum:

1. Neue Richtlinien der Bundesärztekammer. Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium. Dtsch. Ärztebl. 85, 519–524 (1988).
2. KÖLLER, U., RUMPOLD, H., SCHINDLER, J., SCHWEIGER, Ch., GABL, F.: Incidence of Anti-HIV Antibodies and Viral Antigen in Standard and Control sera. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 25, 705–709 (1987).
3. HOWANITZ, P. J., McBRIDE, J. H., KLIOWER, K. E., RODGERSON, D. O.: Prevalence of Antibodies to HTLV-III in Quality-Assurance Sera. Clin. Chem. 32, 773–777 (1986).
4. HOLLINGER, B.: Die Diagnostik der Serumhepatitis. Diagnose und Labor 37, 137–156 (1987).
5. ZEICHARDT, H., SCHEIERMANN, N., SPICHER, G., DEINHARDT, F.: Stabilität und Inaktivierung des Human Immunodeficiency Virus (HIV). Dtsch. Ärztebl. 84, 874–879 (1987).
6. ENZENSBERGER, R., MERGENER, K., SELB, B., DOERR, H. W.: Prognostischer Aussagewert HIV-serologischer Parameter. Lab.med. 12, 249–253.
7. MEYER, J. G.: Argumente für AIDS-Tests zum Schutz von Ärzten und Pflegekräften. Dtsch. Ärztebl. 84, 2155–2156 (1987).
8. JARKE, J.: AIDS-Routinetest erhöht nicht die Sicherheit des Personals. Dtsch. Ärztebl. 85, 625 (1988).
9. Symposium on Quality control. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 44, Suppl. 172 (1984).
10. JUNG, K., GRÜTZMANN, K. D., FECHNER, Ch., PERGANDE, M., EGGER, E.: Suitability of Commercial Control Sera for the Quality of Activity Determination of Alkaline Phosphatase. Clin. Chim. Acta 97, 171–178 (1979).
11. LOTT, J. A., O'DONNELL, N. J., GRANNIS, G. F.: Interlaboratory Survey of Enzyme Analyses III. Am. J. Clin. Path. 76, 554 (1981).
12. LAWSON, A. M., GASKELL, S. J., HJELM, M.: Methodological Aspects on Mass Spectrometry Used for Accuracy Control in Clinical Chemistry. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 23, 433–441 (1985).
13. BÉTAUDIÈRE, J.-P., DUMONT, G., REJ, R., BAILLY, M.: Suitability of Control Materials. General Principles and Methods of Investigation. Clin. Chem. 27, 798–805 (1981).
14. SARIS, N.-E.: Provisional recommendation on Quality control in Clinical Chemistry. Calibration and Control Materials. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 235–238 (1977).

### Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. U. B. Seiffert  
Zentrallabor des Zentrums für Innere Medizin  
Klinikum der J. W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
6000 Frankfurt/M. 70