

Fallbericht eines falsch-positiven Hepatitis C-Virusdiagnostischen Befundes mit weitreichenden Folgen

Case report on a false positive hepatitis C diagnostic result with far-reaching consequences

Holger F. Rabenau^{1,*}, Gudrun Werwatz², Gerlinde Teuber³, Rene Gottschalk⁴, Sabine Wicker⁵, Annemarie Berger¹ und Hans Wilhelm Doerr¹

¹ Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

² Fachbereich Gesundheitsdienst Bad Homburg, Bad Homburg, Deutschland

³ Medizinische Klinik I, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁴ Stadtgesundheitsamt Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁵ Betriebsärztlicher Dienst, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Zusammenfassung

Im vorliegenden Fall wird von einer Fehldiagnose auf der Grundlage eines falsch-reaktiven Anti-HCV-Tests und eines falsch-reaktiven HCV-Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) berichtet, die bei einem 58-jährigen chirurgischen Oberarzt im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung im krankenhauseigenen Labor gestellt wurde und zu einem knapp zweimonatigen Berufsverbot führte. Basis dieser Fehldiagnose war ein wiederholt schwach reaktiver HCV-Antikörper-ELISA, der mit einem Nukleinsäureamplifikationstest, der ebenfalls schwach positiv ausfiel, überprüft wurde. Ein Antikörperbestätigungs- bzw. Ergänzungstest (Immunoblot) wurde nicht durchgeführt. Die Fehldiagnose ist jedoch nicht durch einen Testfehler, sondern durch ein Missverständnis entstanden, indem beim Kliniker zwei Laborindizien zu einem Beweis aufsummiert wurden.

Schlüsselwörter: Hepatitis C-Virus (HCV); Labordiagnostik.

*Korrespondenz: Prof. Dr. F. Rabenau, Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Paul Ehrlich Str. 40, 60596 Frankfurt, Deutschland.
Tel.: +49 69 6301 5312
Fax: +49 69 6301 83061
E-mail: rabenau@em.uni-frankfurt.de

Abstract

The report on this case is about a false diagnosis based on a false reactive anti-HCV test and a false positive HCV nucleic acid amplification assay (NAT). This happened to a 58-year-old surgical senior physician in the context of a preventive medical examination in the hospital's own laboratory and led to a two-month professional disqualification. Basis of this false diagnosis was a HCV antibody ELISA which repeatedly was weakly reactive and confirmed with a nucleic acid amplification test, which was also weakly positive. An antibody confirmation and/or an auxiliary test (Immunoblot) were not accomplished. However, the false diagnosis is not due to a testing error, but arose from a misinterpretation, because the clinician assumed that the two laboratory indications were sufficient proof for a conclusive diagnosis.

Keywords: hepatitis C virus (HCV); laboratory diagnostics.

Fallbericht

Bei einem 58-jährigen chirurgischen Oberarzt an einem Krankenhaus mittlerer Größe (700 Betten) wurde im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung im krankenhauseigenen Labor am 01.04.2005 ein Anti-Hepatitis C-Virus (HCV)-Test durchgeführt und im Doppelansatz ein positiver Befund erhoben – weitere Ergänzungstests wurden zunächst nicht vorgenommen. Nach Wiederholung des qualitativen Tests nach 14 Tagen mit gleichem Ergebnis wurde in einem assoziierten Labor zusätzlich eine molekularbiologische Untersuchung auf HCV-RNA durchgeführt. Hierzu wurde der Name des Mitarbeiters aus datenschutzrechtlichen Gründen kodiert. Am 21.04.2005 erhielt das Krankenhaus den Befund, dass der Oberarzt in dem quantitativen Test mit 754 IU/mL (1 IU = 5,2 Kopien) positiv sei.

Der Oberarzt wurde noch am selben Tag (21.04.2005) mit sofortiger Wirkung vom operativen Dienst befreit und mit nicht-chirurgischen, nicht-intensivmedizinischen Aufgaben betraut, um auf diesem Wege eine Infektionsgefährdung von Patienten auszuschließen.

Am 06.05.2005 – also 36 Tage nach Erstdiagnose – wurde der Mitarbeiter zur weiteren Behandlung an die gastroenterologische Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt am Main überwiesen. Im Institut für Medizinische Virologie der Universitätsklinik wurde daraufhin erneut eine Testung auf Anti-HCV und HCV-RNA (Nachweisgrenze 50 IU/mL) durchgeführt – beide mit negativem Ausgang. Dieselben Untersuchungsparameter wurden beim nächsten Besuch des Oberarztes-19 Tage später – erneut getestet und die negativen Resultate konnten bestätigt werden. Parallel wurde als Ergänzungstest ein Anti-HCV-Immunoblot (INNO LIA HCV, Fa. Innogenetics) durchgeführt, der ebenfalls ein negatives Resultat aufwies.

Aufgrund dieser offensichtlich diskrepanten Laborergebnisse wurden genauere Recherchen bei den Labors veranlasst, welche die erste Testserie durchgeführt hatten. Es ergaben sich die folgenden Konstellationen:

Der Anti-HCV-Test wurde mit einem Screening-Assay der Firma Abbott durchgeführt (Architekt Typ i2000SR). Vor dem Hintergrund eines cut-off-Wertes von 1.0 S/CO (Probe/Grenzwert) lagen die beim Patienten ermittelten S/CO-Werte der drei vorgenommenen Untersuchungen bei 2,38; 2,38; 2,36.

Die Praxis zeigt, dass der Test gelegentlich falsch-reaktive Resultate aufweist – insbesondere im unteren Messbereich, d.h. bei S/CO-Werten unter 10 werden diese nicht immer bestätigt. Die Spezifität des Tests wird von der Firma wie folgt angegeben: Bei 8.942 Blutspendern wurden 59 Proben reproduzierbar positiv gefunden (ohne Bewertung der S/CO-Werte), von denen 28 in Zusatztests bestätigt wurden – d.h. nur 50% der primär, reproduzierbar reaktiven Proben wurden tatsächlich als positiv bestätigt. Bei 1.500 Krankenhauspatienten wurden hingegen 99 Proben zunächst und reproduzierbar reaktiv ermittelt, davon wurden 88 (88,9%) in Ergänzungstests bestätigt. Die Gesamtspezifität wird mit 99,6% (10.361/10.403) mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 99,5% und 99,7% angegeben (Testpackungsbeilage: Architekt System, Anti-HCV 6C37 B6C371 33-0352/R3, September 2002).

Im vorliegenden Fall wurde von dem erstuntersuchenden Labor ergänzend eine molekularbiologische Untersuchung durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben des Herstellers, der definiert, dass Anti-HCV wiederholt reaktive Proben durch Zusatztests, wie z.B. andere HCV-spezifische Immunoassays und Immunoblot-Assays oder einer Kombination aus beiden und/oder NAT-Tests, weiter zu untersuchen sind. Die Testung wurde mittels Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) der Firma Bayer vorgenommen. Anders als bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird bei diesem Test keine Genomamplifikation, sondern eine Signalamplifikation durchgeführt. Der Test hat eine Nachweisgrenze von 615 IU/mL und weist gelegentlich – wenn auch selten – falsch-positive Resultate auf. Im vorliegenden Casus war

dieser seltene Fall eingetreten und führte dazu, dass er als Bestätigung des reaktiven Anti-HCV-Tests gewertet wurde.

Erst durch die nachträgliche Bewertung der Rohdaten und die Verknüpfung der Einzelparameter (u.a. verwendete Testsysteme) sowie aufgrund der wiederholt negativen Resultate in einem spezialisierten Institut in zwei anderen Testsystemen (anti-HCV, Vitros, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH und HCV-RNA, Cobas Amplicor HCV Test 2.0, Roche) konnte die unglückliche Verkettung falsch-reaktiver Resultate und Bewertungen aufgelöst werden.

Die von den beiden ersten Laboratorien erzielten schwach, aber eindeutig reaktiven Resultate sowie ihre Bewertung waren für sich genommen alle korrekt. Der Fall zeigt jedoch, dass die Einzelresultate mit Vorsicht und im Kontext der Rahmenparameter unter Berücksichtigung der Rohdaten zu bewerten sind. Im Hinblick auf die Tragweite der Laborbefunde gilt die Regel:

Vertrauen ist gut – umfangreiche Kontrolle ist besser.

Parallel zu den oben genannten Untersuchungen wurde ein Expertengremium (mit je einem Krankenhaushygieniker, Arbeitsmediziner, Amtsarzt, Infektiologen, Gastroenterologen und Juristen) einberufen, das über den zukünftigen Einsatzbereich des Chirurgen, dem inzwischen bereits die Kündigung nahe gelegt wurde, bestimmen sollte. Die entscheidende Sitzung dieses Gremiums wurde durch die Übermittlung der oben genannten Daten überflüssig – der Chirurg hat zwischenzeitlich seinen regulären Dienst wieder aufgenommen.

Literatur

- Berger A. Virologische Labordiagnose der Hepatitis C. *J Lab Med* 2005;29:28–32.
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e.V. (DVV). Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-B-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst. *Epidemiol Bull* 1999;30:222–3.
- Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–30.
- Nassauer A. Zur Notwendigkeit von Regelungen der Berufsausübung von HBV- und HCV-Trägern in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2001;44:1011–4.
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. Empfehlungen zur Verhütung der nosokomialen Übertragung von HBV, HCV und HIV durch infiziertes Personal im Gesundheitswesen. 2002; www.nlga.niedersachsen.de/infekt/empfnoso.pdf.
- Rabenau HF, Thraenhardt O, Doerr HW, Hrsg. Nosokomiale Virusinfektion – Erkennung und Bekämpfung. Lengerich, Pabst Science Publishers, 2001.
- Roß RS, Roggendorf M, Hrsg. Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal. Deisenhofen: DUSTRI-Verlag Dr. Karl Feistle, 2004.