Datum der Bestätigung durch den Akkreditierungsbeirat: 13.05.2017

Deutsche Gesellschaft für Immungenetik (DGI)

R. Blasczyk, A. Dick, G. F. Fischer, F. M. Heinemann, N. Lachmann, M. Marget, E. K. Petershofen, S. Scherer, C. Schönemann

Inhalt

5.2 Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen 2

5.5 Untersuchungsverfahren 2

5.6 Sicherung der Qualität von Untersuchungsverfahren 6

5.8 Befundberichte 6

zurückgezogen am 20.12.2023

Anwendungsbereich

Diese Checkliste erstreckt sich auf solche Bereiche der immungenetischen Diagnostik, die nicht im Zusammenhang mit Transplantationen stehen (zu immungenetischer Diagnostik für Transplantationszwecke siehe erweitertes Akkreditierungsverfahren) und soll bei Akkreditierungen für medizinisch-diagnostische Laboratorien Anwendung finden, die in diesem Gebiet tätig sind und beispielsweise folgende Anforderungen bearbeiten:

- Selektive bzw. Antigen- oder Allel-spezifische HLA-Bestimmungen bei Autoimmunerkrankungen, Medikamentenunverträglichkeiten (z.B. Abacavir), etc.
- Antikörper-Diagnostik bei z.B. Thrombozytentransfusionsrefraktären Patienten, bei Patienten mit Transfusions-assoziierten Diagnosen (z.B. NAIT, NAIN, PTP, FNHTR), etc.
- Hämatopoetische Chimärismus-Analyse und Engraftment-Monitoring mittels PCR (z.B. STR, qPCR)

Für die immungenetische Diagnostik im Zusammenhang mit Transplantationen von Zellen, Geweben, soliden Organen und Blutstammzellen sowie Stammzellspendertypisierungen (z.B. für Stammzellspender-Dateien, Sucheinheiten für nicht verwandte Blutstammzellspender, usw.) wird auf die Anforderungen des <u>erweiterten Akkreditierungsverfahrens</u> entsprechend den Standards der europäischen Fachgesellschaft für Immungenetik (European Federation for Immunogenetics, EFI) verwiesen.

Die jeweils anzuwendenden Gesetze und Verordnungen sowie Richtlinien und Leitlinien der Bundes-ärztekammer bleiben hiervon unberührt.

Siehe auch: Checklisten für Medizinische Laboratorien

Checkliste Immunhämatologie und Transfusionsmedizin

Checkliste Immunologie

Standards der European Federation for Immunogenetics

Stand der Freigabe durch die DGI: 14. November 2014

Angaben zum Laboratorium	
Name:	
Aktenzeichen:	
	Verfahrensnummer Phase
Datum Begutachtung:	
Standort:	
Name des Begutachters	

5.	**Technische Anforderungen**		
5.2	**Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen**		
		B[1]	Bemerkungen
	Spezielle Qualitätssicherung		
5.2.6.1	Laboratorien, die Nukleinsäuren im Rahmen einer Gewebe-typisierung (Bestimmung der humanen Leukozyten Antigene, HLA) oder Chimärismus-Analyse amplifizieren, müssen physische und/oder biochemische Barrieren einsetzen, um eine DNA-Kontamination zu vermeiden.		
5.2.6.2	Die Prä-Amplifikationsschritte müssen in einem Bereich durchgeführt werden, der von jeglicher amplifizierter DNA frei ist, die eine potenzielle Vorlage (Template) für alle im Labor getesteten genetischen Systeme sein könnte.		
5.2.10.1	In regelmäßigen Abständen bzw. bei Bedarf sollten geeignete Maßnahmen (z.B. Wischteste), durchgeführt werden, die zur Identifikation einer Kontamination durch amplifizierte humane DNA führen.		

5.5	**Untersuchungsverfahren**		
		B[1]	Bemerkungen
	Serologische HLA-Typisierungen		
5.5.3.1	Die Kriterien für die Antigenzuordnung müssen im Laborhandbuch beschrieben sein.		
5.5.3.2	Ambiguitäten bei der Antigendefinition durch serologische Typisierung müssen durch eine DNA-basierte Methode bestätigt werden.		

zurückgezogen am 20.12.2023

[1] Bewertung (B)	1 = keine Abweichung	2 = nicht kritische Abweichung	3 = kritische Abweichung	0 = nicht zutreffend

5.5 Untersuchungsverfahren

		B[1]	Bemerkungen
5.5.3.3	Im Falle einer auf Komplement-abhängiger Zytotoxizität basierenden HLA-Typisierung muss der prozentuale Anteil an toten Zellen in jeder Serum-Zell-Kombination mit einem entsprechenden numerischen Score-Wert beurteilt werden (z.B. Score-Werte 0,1,2,4,6,8 gemäß der "American Society for Histocompatibility and Immunogenetics", ASHI)		
5.5.3.4	Das Labor muss diejenigen für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung relevanten HLA-Spezifitäten serologisch- bestimmen können, die von der „World Health Organization", WHO offiziell anerkannt und im Labor validiert sind.		
5.5.3.5	Zuordnung der HLA-Antigene: Jedes HLA-Antigen sollte definiert sein durch: - mindestens zwei monospezifische Seren, oder - mindestens drei multispezifische Seren mit teilweise nicht überlappenden Spezifitäten.		
5.5.3.6	Eine serologische HLA-Klasse II-Typisierung wird nicht empfohlen. Wird diese durchgeführt, sollte jedes HLA-Klasse II Antigen definiert sein durch: - mindestens drei monospezifische Seren, oder - mindestens fünf multispezifische Seren mit teilweise nicht überlappenden Spezifitäten.		
	HLA-Typisierungen mittels PCR		
5.5.3.7	Eine Dokumentation der Spezifitäten der eingesetzten Primer und deren Annealing-Positionen muss verfügbar sein.		
5.5.3.8	Die Alleldatenbank muss in ihrer aktuellen Form dokumentiert sein und mindestens jährlich auf den neuesten Stand aktualisiert werden (Standard ist die „*ImMunoGeneTics*", IMGT/HLA-Datenbank).		
5.5.3.9	Sofern bei einer PCR-Amplifikation mit Sequenz-Spezifischen-Primern (PCR-SSP) einzelne Reaktionsausfälle auftreten, muss definiert sein, wie in solchen Fällen vorzugehen ist. Dies gilt für HLA-spezifische Reaktionen und interne Kontrollreaktionen.		
5.5.3.10	Eine hoch auflösende HLA-Typisierung umfasst die Identifikation aller HLA-Allele eines HLA-Gen-Ortes, die dieselbe Protein-Sequenz innerhalb der Antigen-bindungsstelle kodieren.		
5.5.3.11	Als eine hoch auflösende HLA-Typisierung gilt eine Typisierung, bei der alle Ambiguitäten aufgelöst werden, die aus Polymorphismen resultieren, die innerhalb von Exon 2 und 3 (für HLA-Klasse I Loci) bzw. innerhalb von Exon 2 (für HLA-Klasse II-Loci) liegen.		
	PCR-basierte Chimärismus-Analyse		
5.5.3.12	Eine Dokumentation der eingesetzten polymorphen Gensysteme und ihrer allelischen Variabilität muss verfügbar sein.		

zurückgezogen am 20.12.2023

5.5 Untersuchungsverfahren

		B[1]	Bemerkungen
5.5.3.13	Die Empfindlichkeit des eingesetzten Testverfahrens muss vor dem klinischen Routineeinsatz mit DNA-Mischungen aus zwei Individuen in definierten Verhältnissen / Konzentrationen validiert werden.		
5.5.3.14	Bei hausinternen Testverfahren muss eine Dokumentation der Spezifität und der Sequenz der eingesetzten Primer verfügbar sein. Bei Multiplex-Ansätzen müssen bei der Interpretation mögliche Amplifikationsunterschiede der verschiedenen Primer berücksichtigt werden.		
5.5.3.15	Die Allelprofile beider ursprünglichen Individuen müssen mit geeignetem Ausgangsmaterial bestimmt und dokumentiert werden.		
5.5.3.16	Für DNA Konzentration und DNA Reinheit müssen optimale Werte definiert und dokumentiert sein. Falls Probenmaterial die vorgegebenen Werte unter- bzw. überschreitet, muss eine entsprechende Vorgehensweise definiert sein.		
5.5.3.17	Es müssen auf qualitativer oder quantitativer Basis Kriterien für die Zuordnung der Ergebnisse definiert sein.		
5.5.3.18	Wird eine Chimärismus-Analyse auf Basis von isolierten Zell-Subpopulationen durchgeführt, ist die Reinheit der für den Test verwendeten Populationen zu bestimmen, zu dokumentieren und für die Ergebnisanalyse zu berücksichtigen.		
5.5.3.19	Wird eine Chimärismus-Analyse mittels quantitativer PCR (qPCR) durchgeführt, müssen die eingesetzte Testchemie, die internen Kontrollgene und die Schwellenwerte für positive und negative Reaktionen definiert und dokumentiert sein.		
5.5.3.20	Bei Einsatz einer hausinternen qPCR Methodik sind alle Schritte des Testansatzes zu validieren.		
	HLA-Antikörpernachweis / -Differenzierung		
5.5.3.21	Zum Nachweis von Antikörpern gegen HLA können der Lymphozytotoxizitäts-Test (LCT) oder andere validierte Testverfahren eingesetzt werden.		
5.5.3.22	Das in einem Testverfahren zum HLA-Antikörpernachweis vorhandene Panel der HLA-Antigene muss ausreichend groß und für die untersuchte Population repräsentativ sein.		
5.5.3.23	Die Panel-Zusammensetzung (d.h. die im Panel vorhandenen HLA-Klasse I und / oder Klasse II Antigenspezifitäten) muss dokumentiert sein.		
5.5.3.24	Zum Nachweis von Antikörpern gegen HLA-Klasse II-Antigene muss eine Technik verwendet werden, die diese eindeutig von Antikörpern gegen HLA-Klasse I-Antigene unterscheidet.		
	HLA und Transfusion		
	Thrombozyten-Refraktärität		

zurückgezogen am 20.12.2023

5.5 Untersuchungsverfahren

		B[1]	Bemerkungen
5.5.3.25	Thrombozyten-refraktäre Patienten, die HLA überein-stimmende Thrombozytenkonzentrate benötigen, müssen für HLA-A und HLA-B typisiert sein.		
5.5.3.26	Wenn Verdacht auf eine alloimmune Refraktärität besteht, muss der Patient auf Antikörper gegen HLA Klasse I getestet werden.		
5.5.3.27	Um kompatible Thrombozytenkonzentrate bereitstellen zu können, muss die HLA-Spezifität der nachgewiesenen Antikörper bestimmt oder ein Crossmatch durchgeführt werden.		
5.5.3.28	Alle Thrombozytenspender müssen zur Selektion von übereinstimmenden Thrombozyten mindestens für HLA-A und HLA-B, falls erforderlich auch für die humanen Plättchen Antigene (HPA) oder die humanen Neutrophilen Antigene (HNA) typisiert sein.		
	Transfusions-assoziiertes Lungenversagen (TRALI)		
5.5.3.29	Zur labormedizinischen Untersuchung von TRALI müssen die Seren involvierter Spender auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HLA-Klasse I und Klasse II getestet werden.		
5.5.3.30	Die Spezifitäten nachgewiesener Antikörper gegen HLA müssen bestimmt und aufgezeichnet werden. Wenn Antikörper gegen HLA nachgewiesen wurden, müssen zumindest die korrespondierenden HLA-Gen-Orte beim Patienten und dem Spender typisiert werden.		
	Transfusions-assoziierte Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (TA-GVHD)		
5.5.3.31	Patient und Spender müssen für die HLA-A, HLA-B und HLA-DR Gen-Orte typisiert sein.		
	Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)		
5.5.3.32	Das Patientenserum muss auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HLA getestet sein.		
	HPA und Transfusion		
5.5.3.35	Klinisch relevante HPA-Spezifitäten müssen definiert und die Spender entsprechend HPA-typisiert sein.		
5.5.3.36	Bei Patienten mit einer HPA-Alloimmunisierung müssen Spender ausgewählt werden, deren HPA-Merkmale durch eine Bestätigungstypisierung verifiziert wurde.		
5.5.3.37	Für den Nachweis von Antikörpern gegen HPA und für die HPA-Antikörper-Identifizierung muss ein klinisch relevantes HPA-Antigenpanel verwenden werden.		
	Neonatale Alloimmun Thrombozytopenie (NAIT)		
5.5.3.38	Das mütterliche Serum muss auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HPA untersucht werden.		
5.5.3.39	Mutter, Vater und das Neugeborene sollten HPA-typisiert werden.		

zurückgezogen am 20.12.2023

[1] Bewertung (B)	1 = keine Abweichung	2 = nicht kritische Abweichung	3 = kritische Abweichung	0 = nicht zutreffend

5.5	Untersuchungsverfahren		
		B[1]	Bemerkungen
	Post-Transfusions-Purpura (PTP)		
5.5.3.40	Patienten müssen mindestens für die klinisch relevanten HPA-Merkmale typisiert und ihr Serum auf Antikörper gegen HPA untersucht werden.		
	HNA und Transfusion		
5.5.3.41	Klinisch relevante HNA-Spezifitäten müssen definiert und die Spender entsprechend HNA-typisiert sein.		
5.5.3.42	Für den Nachweis von Antikörpern gegen HNA und für die HNA-Antikörper-Identifizierung muss ein klinisch relevantes HNA-Antigenpanel verwendet werden.		
	Neonatale Alloimmun Neutropenie (NAIN)		
5.5.3.43	Das mütterliche Serum muss auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HNA untersucht werden.		
5.5.3.44	Mutter, Vater und das Neugeborene sollten HNA-typisiert werden.		

5.6	Sicherung der Qualität von Untersuchungsverfahren		
		B[1]	Bemerkungen
	Kontrollreagenzien bei serologischen HLA-Typisierungen		
5.6.2.1	Fallen Reaktionen bei Kontrollseren in Typisierungs- oder Crossmatchplatten aus, muss eine entsprechende Vorgehensweise definiert sein.		
5.6.2.2	Die minimal zulässige Zellvitalität und die Reaktivität der Kontrollseren müssen für die Validierung einer serologischen Typisierung definiert sein.		
	Kontrollreagenzien bei HLA-Typisierungen mittels Durchfluss-Zytometrie		
5.6.2.3	Bei einer selektiven HLA-Typisierung mittels Durchflusszytometrie (z.B. HLA-B27) muss bei jeder Untersuchung eine geeignete Positivkontrolle mitgeführt werden, auf der sich das gesuchte Antigen nachweisen lässt.		

5.8	Befundberichte		
		B[1]	Bemerkungen
	HLA-Allele und Antigene, Terminologie		
5.8.4.1	Der HLA-Locus muss immer benannt werden.		
5.8.4.2	Die Terminologie der HLA-Allele und Antigene muss der aktuellen WHO-Nomenklatur entsprechen.		

zurückgezogen am 20.12.2023

[1] Bewertung (B)	1 = keine Abweichung	2 = nicht kritische Abweichung	3 = kritische Abweichung	0 = nicht zutreffend

5.8	**Befundberichte**		
		B[1]	Bemerkungen
5.8.4.3	Die Identifikation von HLA-Allelen muss durch eindeutige Zuweisung des ersten und zweiten Feldes der WHO-Nomenklatur erfolgen.		
5.8.4.4	Potenzielle neue HLA-Allele oder Antigene, die noch nicht von der WHO-Nomenklatur-Kommission anerkannt wurden, müssen eine laborinterne Bezeichnung tragen, die nicht mit der WHO-Terminologie verwechselt werden kann.		
5.8.4.5	Der Einsatz von HLA Allel-Codes gemäß des *„National Marrow Donor Programs“*, NMDP ist zulässig.		
	HLA-Phänotypen und -Genotypen		
5.8.4.6	HLA-Phänotypen und -Genotypen müssen entsprechend der Vorgaben der WHO-Kommission dargestellt werden, beispielsweise für - Einzel-Allele: HLA-B*07 (oder B*07, falls "HLA" durch den Kontext klar ist), - Einzel-Antigene: HLA-B7 (oder B7, falls "HLA" durch den Kontext klar ist).		
5.8.4.7	Beispiel für eine HLA-Phänotypbeschreibung bei serologischer HLA-Typisierung: HLA-A2, 30; B7, 44; Cw5, Cw7; DR1, 4; DQ5, 7 Beispiel für eine HLA-Genotypbeschreibung bei serologischer HLA-Typisierung: HLA-A2, B7, Cw7, DR4, DQ7 / A30, B44, Cw5, DR1, DQ5		
5.8.4.8	Beispiel für eine HLA-Phänotypbeschreibung bei DNA-Typisierung: HLA-A*02, *30; B*07, *44; C*05, *07; DRB1*01, *04; DQB1*03, *05 Beispiel für eine HLA-Genotypbeschreibung bei DNA-Typisierung: HLA-A*02, B*07, C*07, DRB1*04, DQB1*03 / A*30, B*44, C*05, DRB1*01, DQB1*05		
	Darstellung von HLA-Homozygotie und HLA-Heterozygotie		
5.8.4.9	Wenn für einen Locus durch eine serologische HLA-Typisierung oder eine DNA-Typisierung nur ein einziges Antigen oder Allel identifiziert werden konnte, darf dieses unter folgender Voraussetzung doppelt als Phänotyp aufgeführt werden: Die HLA-Homozygotie wurde durch eine Familientypisierung bestätigt oder die DNA-Typisierung hat eindeutig eine HLA-Heterozygotie für zwei verschiedene Allele derselben Spezifität nachgewiesen.		
5.8.4.10	Wenn das Vorliegen einer HLA-Homozygotie nicht bestätigt wurde, kann für die Angabe der HLA-Typisierung ein Bindestrich ("-") verwendet werden, z.B.: - serologisch: HLA-A1,3; B7,44; Cw7,- - DNA-Typ.: HLA-A*01,*03; B*07,*44; C*07,-		

zurückgezogen am 20.12.2023

5.8	Befundberichte		
		B[1]	Bemerkungen
5.8.4.11	Wenn eine DNA-Typisierung eindeutig eine HLA-Heterozygotie für zwei verschiedene Allele derselben Spezifität zeigt (z.B. DQB1*03:01,*03:02), kann diese Spezifität auf dem Befundbericht zweimal aufgeführt werden (z.B. DQB1*03,*03).		
	Hoch auflösende HLA-Typsierungen		
5.8.4.12	Wenn im Rahmen einer hoch auflösenden HLA-Typisierung Ambiguitäten nicht aufgelöst werden können, müssen alle diese Ambiguitäten umfassenden HLA-Allele dokumentiert werden.		
5.8.4.13	Wenn nicht alle Ambiguitäten im Befund genannt werden, muss im Befund auf mögliche zusätzliche, nicht auszuschließende HLA-Allele hingewiesen werden.		
	HNA und HPA Terminologie		
5.8.4.14	In Aufzeichnungen und Befunden müssen HPA-Antigene/Allele und HPA-Antikörperspezifitäten gemäß der aktuellen HPA-Nomenklatur („*International Society of Blood Transfusion", ISBT*) bezeichnet werden.		
5.8.4.15	In Aufzeichnungen und Befunden müssen HNA-Antigene/Allele und HNA-Antikörperspezifitäten gemäß der aktuellen HNA-Nomenklatur („*International Society of Blood Transfusion", ISBT*) bezeichnet werden.		
	Befundberichte zur Chimärismus-Analyse		
5.8.4.16	Der Befundbericht einer Chimärismus-Analyse muss eine Beschreibung des eingeschickten Probenmaterials (z.B. Knochenmark oder peripheres Blut), der für die Analyse verwendeten Zellpopulationen, des Auflösungsvermögen des eingesetzten Testsystems sowie alle weiteren für die Testinterpretation relevanten Informationen enthalten (z.B. zu den eingesetzten informativen Markern oder zum klinischen Zustand des Patienten).		

zurückgezogen am 20.12.2023

[1] Bewertung (B)	1 = keine Abweichung	2 = nicht kritische Abweichung	3 = kritische Abweichung	0 = nicht zutreffend