

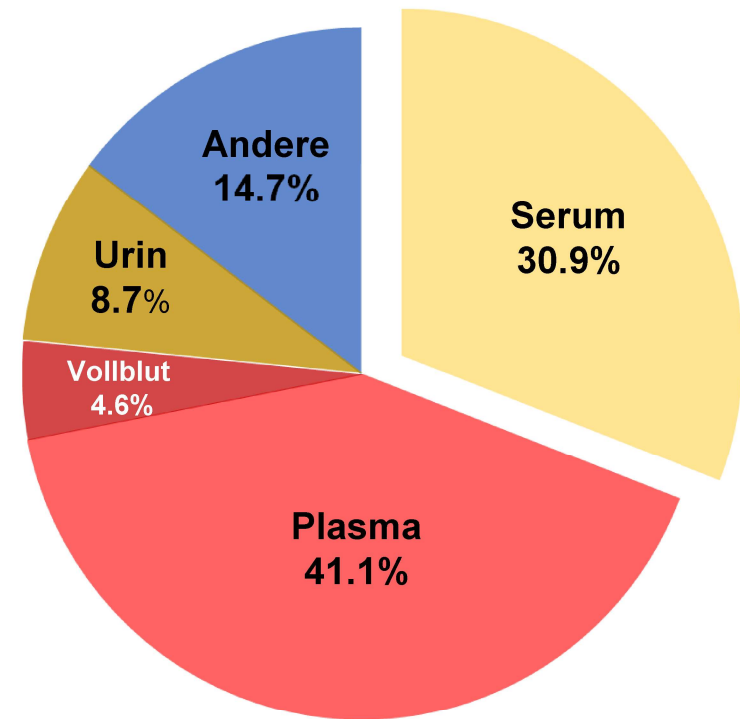
## Ringversuch GBA/GBN Liquid

Qualitätsindikatoren zur Beurteilung der  
präanalytischen Qualität von Serum



Auswahl geeigneter QC-Instrumente/Biomarker für die Entwicklung eines Eignungsprüfungsprogramms zur Bewertung der Probenqualität, um ein einheitliches Qualitätsniveau zu erreichen.

Bioproben in GBA (~ 16.94 Mio. Flüssigproben)



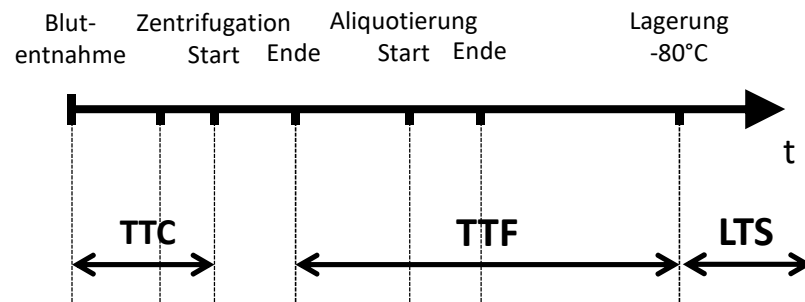
Source: German Biobank Alliance 2020

Wichtige präanalytische Faktoren:

- Blutentnahme
- **Zeit bis zur Zentrifugation (TTC)**
- Temperatur
- **Zeit bis zum Einfrieren (TTF)**
- Langzeitlagerung (LTS)

- QC-Marker sollten für **bestimmte präanalytische Bedingungen** charakteristisch sein - TTC, TTF, LTS
- Das QC-Panel sollte **breit gefächert** sein, um verschiedene biologische Stoffwechselwege abzudecken.
- Das QC-Panel sollte aus Biomarkern bestehen, die **gegenüber Störfaktoren** wie therapeutischen Eingriffen, Krankheitszustand und anderen klinischen Bedingungen **robust** sind.
- Das QC-Panel sollte zu **minimalen Kosten** und mit **minimalem Volumen** messbar sein (Entscheidung für MS-basierte Technologien, Routinelaborparameter)
- Um die interindividuelle Varianz zu verringern, sollten **Ratios von Metaboliten** verwendet werden

## Definition: TTC / TTF / LTS



## Literaturrecherche

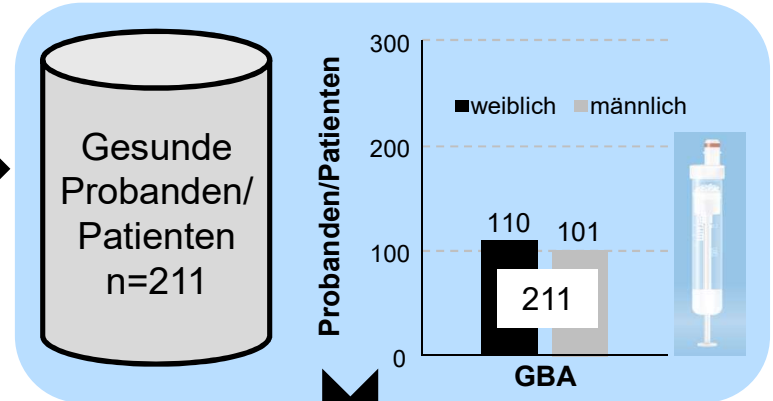
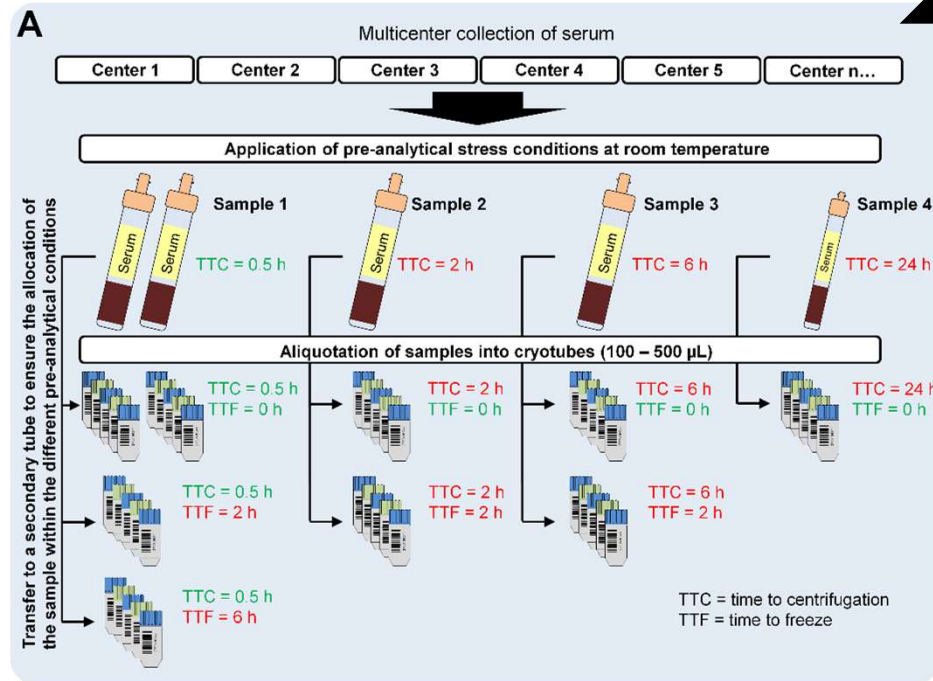
- **552 signifikant veränderte Metabolite**
- unter verschiedenen präanalytischen Bedingungen: TTC, Zeit bis zur Aliquotierung (TTA), TTF, Gefrier-Tau-Zyklen (FTC), LTS
- bei verschiedenen Temperaturen **-80°C bis 37°C**
- zu verschiedenen Zeitpunkten **30 min bis 5 Jahre**

Analyte (Serum)	collection tube	TTC	Temp. Categories	Pub	TTF	Temp. Categories	Pub
<b>Arginine</b>	Serum + Gel	DOWN	RT / 4°C	1 (2)	UP	RT / 4°C	2 (2)
<b>Aspartate</b>	Serum + Gel	UP	RT / 4°C	2 (2)	UP	RT / 4°C	2
<b>Glucose</b>	Serum	DOWN	RT / 4°C	5	UP	RT	1
<b>Glutamate</b>	Serum	UP	RT / 4°C	2 (2)	UP	RT / 4°C	2 (1)
<b>Glutamine</b>	Serum	-	-	-	UP / DOWN	RT / 4°C / 12°C	2
Glycerate	Serum	UP	RT / 37°C	2 (1)	UP	RT / 4°C	2
<b>Glycine</b>	Serum + Gel	UP	RT / 4°C / 37°C	3 (1)	UP	RT / 4°C	3 (1)
Guanosine	Serum	DOWN	RT	(1)	-	-	-
Hypoxanthine	Serum	UP	RT / 37°C	2 (1)	UP	RT	1
Inosine	Serum	DOWN	RT	(1)	-	-	-
<b>Lactate</b>	Serum + Gel	UP	RT / 4°C / 37°C	4 (1)	UP / DOWN	RT / 4°C	1
Lysophosphatidilcholine (C18:0)	Serum	-	-	-	UP	RT / 4°C	2 (1)
Lysophosphatidilcholine (C18:1)	Serum	-	-	-	UP	RT / 4°C	2 (1)
<b>Ornithine</b>	Serum + Gel	UP	RT / 4°C	2 (2)	UP	RT	2
<b>Phenylalanine</b>	Serum + Gel	UP	RT / 4°C / 37°C	3 (1)	UP	RT / 4°C	3
Ribose	Serum	-	-	-	UP	RT	1
<b>Taurine</b>	Serum	UP	RT / 4°C	2 (2)	-	-	-
Xanthine	Serum	UP	RT	1 (1)	UP	RT	1
Fibrinogen Fragmente	Serum	-	-	-	DOWN	RT	1 (2)
Diacylphosphatidylcholine PC(32:1)	Serum	-	-	-	UP	RT / 4°C	1
Diacylphosphatidylcholine PC(32:2)	Serum	-	-	-	UP	RT / 4°C	1
Diacylphosphatidylcholine PC(34:3)	Serum	-	-	-	UP	RT / 4°C	1
<b>sCD40L</b>	Serum	UP	RT	1 (1)	-	-	-

TTC - time to centrifugation; **Temp. categories** - temperatures, where quality indicators have been shown to vary; **Pub** - number of publications where the changes of the quality indicators have been shown; () - unpublished data sets; **TTF** - time to freeze; **RT** - room temperature; **UP/DOWN** - time-dependent change in intensity/concentration

Ausgewählte Qualitätsindikatoren sind **fett** gedruckt; die Auswahl basierte auf **Aufwand** und **Verfügbarkeit** der Analysemethode, **Spezifität** und **Effizienz** (Anzahl der potentiellen QIs) sowie den **Kosten** der Messungen

Sammlung von Serum in 11 Biobanken (multizentrisch) von Gesunden und Patienten mit verschiedenen Krankheiten wie Multiple Sklerose, Herzinsuffizienz, bösartigen Neubildungen der Lunge und Herz-Kreislauf-Erkrankungen



Gesunde Probanden n=141#

Testkohorte

Patienten n=67#

Validierungskohorte

**Hypothese:** Die potenziellen Qualitätsindikatoren (QI) haben eine ähnlich hohe Spezifität und Sensitivität für TTC/TTF bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

Confidential, do not distribute

# - drei gesunde Probanden/Patienten wurden wegen fehlender Zeitpunkte ausgeschlossen

- mittels Literaturrecherche wurden QIs identifiziert
- präanalytischen Veränderungen aller **ausgewählten QIs** konnte innerhalb des Pilotringversuches in Gesunden **verifiziert**
- **Cutoff-Werte** für alle QIs (Einzelmetabolite / Ratios) erstellt und erfolgreich in Patientenkohorte **validiert**
- **Modelle** zur Errechnung einer **theoretischen TTC / TTF** erstellt; leider noch sehr breite Prognoseintervalle (Auflösung **noch** zu gering, **erste Unterscheidung aber möglich**)

Good  
TTC  $\geq$  0.5 – 6 h

Insufficient  
TTC  $\geq$  24 h

- Sensitivität der Cutoff-Werte zu gering für eine Unterscheidung der Ringversuchsproben (TTC < 2 h / TTC > 2 h – 6 h) -> Modell (**24/32** richtig zugeordnet)

# Acknowledgements

Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, Jena University Hospital:

M. Kiehntopf, **F. Scherr**, K. Friebel, K. Geithner, C. Richert, S. Neugebauer, S. Bremer-Streck, Heike Kiesewetter, Annett Büschel, Kerstin Stein



Institute of Medical Statistics, Computer and Data Sciences, Jena University Hospital

**A. Scherag, C. Ngueda-Kemda**



German Biobank Node:

Michael Hummel, Cornelia Specht, Christiane Hartfeldt

**All healthy volunteers and patients**



Integrated Biobank Jena:

H. Ritzmann, B. Meinung, J. Köhler, K. Stötzer, E. Hanemann, G. Frauendorf



Aachen University Hospital :  
Georg-August-University Goettingen:  
University Medicine Greifswald:  
Hannover Medical School:  
University Luebeck:  
University Hospital Wuerzburg:  
University Hospital Jena:

M. Rose  
S. Nussbeck, A. Schoneberg  
T. Winter  
T. Illig, V. Kopfnagel  
J. Habermann, R. Maushagen  
R. Jahns, S. Neumann, J. Geiger  
A. Fritsch, A. Kwetkat, K. Emmerich

Helmholtz Centre Munich:  
Ludwig-Maximilians University (LMU):  
Technical University Munich (TUM):  
Heidelberg University Hospital:  
Leipzig University Hospital:  
Goethe-University Frankfurt: D. Brucker

C. Gieger, G. Anton  
S. Holdenrieder  
A. Berthele  
R. Kirsten  
R. Baber, J. Weikert

**and all others involved in the sample collection**