



Entwicklungs- und Validierungsstatus unserer Laboratory Developed Tests (LDT)

Dies ist eine Informationsseite zum aktuellen Status, nicht die formale Konformitätserklärung nach Art. 5 Abs. 5 IVDR. Die formale Erklärung wird separat je Produkt veröffentlicht, sobald die Validierung abgeschlossen ist.

Vorwort

Die DHS – Diagnostic HealthCare Solutions GmbH entwickelt in wissenschaftlicher Zusammenarbeit mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin (AG Kamhieh-Milz) spezialisierte Testverfahren, die über die Standarddiagnostik hinausgehen und Ärztinnen und Ärzten zusätzliche Anhaltspunkte für die klinische Einordnung liefern sollen. Die im Folgenden beschriebenen Assays befinden sich derzeit in der Entwicklung bzw. Validierung als Laboreigenentwicklungen (Laboratory Developed Tests, LDT) gemäß Art. 5 Abs. 5 der EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR, Verordnung (EU) 2017/746). Die produktspezifische Erklärung nach Art. 5 Abs. 5 lit. f IVDR wird nach Abschluss der Validierung veröffentlicht. Diese Informationsseite dient ausschließlich der **Transparenz über den Entwicklungs- und Validierungsstatus** unserer Laboreigenentwicklungen. Sie ersetzt nicht die produktspezifische öffentliche Erklärung gemäß Art. 5 Abs. 5 lit. f der Verordnung (EU) 2017/746 und stellt keine CE-Kennzeichnung oder Konformitätserklärung im Sinne der IVDR dar. Dieses Dokument wird fortlaufend aktualisiert.

Regulatorische Abgrenzung

Einige Verfahren (z.B. anti-S ELISA) werden in enger wissenschaftlicher Zusammenarbeit mit der AG Kamhieh-Milz, Charité – Universitätsmedizin Berlin, methodisch weiterentwickelt. Die Herstellung, Validierung und regulatorische Verantwortung als In-vitro-Diagnostikum liegt ausschließlich bei der DHS – Diagnostic HealthCare Solutions GmbH im Rahmen ihres nach ISO 15189 akkreditierten Qualitätsmanagementsystems (Akkreditierungs-Nr. D-ML-22335-01-00). Die Assays werden ausschließlich innerhalb unseres eigenen akkreditierten medizinischen Labors entwickelt, hergestellt, validiert und angewendet und werden nicht an Dritte abgegeben. Für Rückfragen zu Verfügbarkeit und Einsendebedingungen nutzen Sie bitte unser Kontaktformular.

Qualität und Validierung

Wir haben alle Verfahren ausreichend validiert, um sie im diagnostischen Laborbetrieb einzusetzen. Die analytische und klinische Leistungsbewertung wird im Sinne eines kontinuierlichen Verbesserungsprozesses fortgeführt. Zusätzliche Daten dienen der weiteren Präzisierung von Referenzbereichen, Cut-offs und Leistungsmerkmalen und stellen die grundsätzliche Eignung des Verfahrens für den vorgesehenen Verwendungszweck nicht infrage. Alle LDT werden gemäß unserem nach ISO 15189 akkreditierten Qualitätsmanagementsystem entwickelt und validiert. Die Validierung umfasst unter anderem Präzision, Reproduzierbarkeit, Vergleichbarkeit, Spezifität und Sensitivität, Stabilität und Robustheit, Qualitätskontrollen und technische Dokumentation. Nach Abschluss erfolgt die produktspezifische Konformitätserklärung gemäß Art. 5 Abs. 5 IVDR.



Autophagie-Panel (Beclin-1, p62/SQSTM1)

Eine gestörte zelluläre Autophagie – der körpereigene "Aufräumprozess", der beschädigte Zellbestandteile abbaut – wird in der Forschung als möglicher Faktor bei chronischen post-infektiösen Erschöpfungssyndromen diskutiert. Unser Panel misst zwei zentrale Regulatoren dieses Prozesses und ordnet die Ergebnisse in den klinischen Kontext von ME/CFS und Long COVID ein.

Klinische Relevanz: Gottschalk et al (2022, Molecular and Cellular Neuroscience) zeigten erstmals erhöhte ATG13-Serumspiegel bei ME/CFS-Patient:innen, die in Mikroglia-Zellen eine oxidative Stressantwort über den RAGE-Rezeptor auslösen (PMID: 35487443). Das stellt einen ersten mechanistischen Link zwischen gestörter Autophagie und neuroinflammatorischen ME/CFS-Symptomen dar. Darüber hinaus wurde in einem Mausmodell gezeigt, dass die Inaktivierung von ATG13 chronische demyelinisierende Pathologien in muskelversorgenden Nerven und Rückenmark auslöst (PMID: 39777574). Das unterstützt einen kausalen Zusammenhang im Tiermodell für eine mögliche Involvierung von gestörter ATG13-vermittelter Autophagie und fatigue-artigen Symptomen. Ferner zeigte eine dezentrale Studie mit niedrig dosiertem Rapamycin (mTOR-Hemmer) bei 86 ME/CFS-Patient:innen durch. Dabei wurden BECLIN-1 und phosphoryliertes ATG13 (Ser258) im Plasma gemessen. Tatsächlich zeigten 38 von 40 Studienabsolventen signifikante klinische Verbesserungen (Fatigue, PEM, orthostatische Intoleranz), begleitet von BECLIN-1-Anstieg und pSer258-ATG13-Abfall, mit signifikanten Korrelationen zu Fatigue-Scores (SF-36, MFI). Besonders stark war der Effekt bei postinfektiösem ME/CFS (PMID: 40502741).

Aktueller Status: Aktuell im diagnostischen Routinebetrieb innerhalb unseres nach ISO 15189 akkreditierten medizinischen Labors eingesetzt; die abschließende analytische und klinische Validierung wird fortlaufend erweitert. Die verwendeten kommerziellen ELISA Tests werden mit Standards eingesetzt, die eine Konzentrationsbestimmung erlauben. Die abschließende Validierung (Cutoff, Präzision) läuft aktuell parallel. Geplant ist zusätzlich die Entwicklung eigener ELISA Tests, die z.B. den Phosphorylierungsstatus von ATG13 (Ser258) zusätzlich bestimmen sollen. Dazu muss zunächst mit Gottschalk et al Kontakt aufgenommen und eine Kooperation zustande kommen. Ergebnisse dieser Tests werden ausschließlich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte übermittelt und dort in den klinischen Gesamtkontext eingeordnet.



Microclot-Diagnostik

Bei einem Teil der Post-COVID- und ME/CFS-Patient:innen lassen sich im Blutplasma mikroskopisch kleine, fibrin- bzw. thrombozytenhaltige Strukturen ("Microclots") nachweisen, die mit Mikrozirkulationsstörungen in Verbindung gebracht werden. Mittels einer speziellen Fluoreszenzfärbung untersuchen wir Plasmaproben auf das Vorhandensein solcher Strukturen sowie auf Hinweise auf begleitende Endothelschädigung.

Klinische Relevanz: Pretorius et al (2022, Pharmaceuticals) untersuchten gezielt ME/CFS-Patient:innen im Vergleich zu alters-/geschlechtsgleichen gesunden Kontrollen und zeigten signifikante Hyperkoagulabilität bei ME/CFS Patienten (Thromboelastographie in Vollblut und plättchenarmem Plasma) sowie die von fibrinaloiden Microclots bedeckte Plasmafläche bei unbehandeltem PPP von ME/CFS-Patient:innen üblicherweise mehr als zehnfach größer als bei Kontrollen (PMID: 36015078). Ferner zeigte Pretorius et al. (2021, Cardiovascular Diabetology) mittels Proteomik, dass die fibrinolyseresistenten Microclot-Ablagerungen bei Long COVID/PASC Gerinnungsfaktor XIII, Fibrinogen-Ketten sowie erhöhte Antiplasmin-Spiegel enthalten, was erklärt, warum diese Strukturen der körpereigenen Fibrinolyse widerstehen (PMID: 34425843). Grobbelaar et al. (2021) zeigten, dass das SARS-CoV-2-Spike-Protein S1 selbst Fibrin(ogen) fibrinolyseresistent macht (medRxiv-Preprint (2021.03.05.21252960)).

Aktueller Status: Aktuell im diagnostischen Routinebetrieb innerhalb unseres nach ISO 15189 akkreditierten medizinischen Labors eingesetzt; die abschließende analytische und klinische Validierung wird fortlaufend erweitert. In internen Vergleichsuntersuchungen konnten reproduzierbare Unterschiede zwischen Patientenproben und gesunden Kontrollproben beobachtet werden. No Template Controls (NTC) funktionieren einwandfrei, Positiv- und Negativkontrollseren werden bei jeder Messung mitgeführt und liefern reproduzierbare Ergebnisse. Validierung der Bewertungsreproduzierbarkeit läuft fortlaufend.

Eine Weiterentwicklung um eine objektive, softwarebasierte Auswertung, zusätzliche Anfärbung mit anti-thrombozytären- und anti-Fibrin Antikörpern zur Bestätigung befindet sich in Planung. Mit der Entwicklung wurde bisher nicht begonnen. Zusätzlich befindet sich die Entwicklung eines Funktionstests in Planung, der zwischen pathologischen und nicht-pathologischen Strukturen unterscheiden soll. Auch diese Testentwicklung wurde bisher nicht begonnen. Ergebnisse dieses Tests werden ausschließlich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte übermittelt und dort in den klinischen Gesamtkontext eingeordnet.

Anti-Spike-Subklassen-Panel (IgG1, IgG4, IgE)

Die meisten verfügbaren Antikörpertests gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein erfassen nur die Gesamtmenge an IgG-Antikörpern. Unser Panel differenziert zusätzlich nach Antikörper-Subklassen wie IgG1 (die klassische, entzündungsassoziierte antivirale Immunantwort), IgG4 (ein Muster, das eher für eine adaptierte, tolerogene Immunreaktion nach wiederholtem oder länger zurückliegendem Antigenkontakt spricht) und IgE (ein Hinweis auf eine mastzell-assoziierte Komponente der Immunantwort). Diese subklassenspezifische Charakterisierung kann helfen, unterschiedliche immunologische Verlaufstypen bei Post-COVID oder Post-Vac-Patient:innen zu unterscheiden und so zu einer differenzierteren immunologischen Einordnung beizutragen.

Klinische Relevanz: Irrgang et al. (2022, Science Immunology) zeigten longitudinal, dass der Anteil von Spike-spezifischem **IgG4** an der Gesamt-IgG-Antwort nach BNT162b2-Impfung dramatisch ansteigt. Funktionell bedeutsam ist, dass dieser Switch mit einer reduzierten Fähigkeit zu Komplementaktivierung und antikörperabhängiger zellulärer Phagozytose einher ging. Die Antikörper werden also messbar "weniger entzündlich". Dieser Effekt trat nicht nach vektorbasierten Impfstoffen auf, sondern spezifisch nach wiederholter mRNA-Exposition (PMID: 36548397). Kizel et al (2023, Scientific Reports) bestätigten und differenzierten das: Der IgG4/IgG2-Switch zeigte sich fast ausschließlich bei Personen, die ausschließlich mRNA-geimpft waren oder erst nach der mRNA-Impfung infiziert wurden. Bei vorheriger natürlicher Infektion war das Muster anders (PMID: 37574522). Der immunologische "Vorgeschichte-Kontext" (erst Infektion vs. erst Impfung) beeinflusst offenbar das IgG4-Muster erheblich. Die begleitende Einordnung beschreibt IgG4 als funktionell zweischneidig: Einerseits gut neutralisierend, andererseits schwächer in der Erregerelimination über Fc-vermittelte Effektorfunktionen. Das ist die wissenschaftliche Grundlage für unsere Formulierung "Hinweis auf eine tolerogene/adaptierte Immunantwort", nicht per se pathologisch, aber ein anderes funktionelles Immunprofil.

Genova et al (2025, Life) fanden bei 10 von 21 schwer COVID-19-erkrankten Patient:innen deutlich erhöhtes **Serum-IgE** (>100 IU/mL, bei zwei Patient:innen >1000 IU/mL), begleitet von **Mastzell- und Plasmazell-Infiltraten** im Lungengewebe. Die Autoren interpretieren dies als Hinweis, dass SARS-CoV-2 im Spike- und Nukleokapsid-Protein "**allergenartige**" **Epitope** besitzt, die eine IgE-Antwort mit einem IgG4-Anstieg als möglicher kompensatorischer Gegenreaktion triggern (PMID: 41157211). Arun et al (2022, British Journal of Hospital Medicine) fassen den Zusammenhang zwischen Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) und Long COVID zusammen: MCAS wird dort als eine der diskutierten Erklärungen für persistierende Symptome nach COVID-19 beschrieben (PMID: 35938771).

Aktueller Status: Aktuell im diagnostischen Routinebetrieb innerhalb unseres nach ISO 15189 akkreditierten medizinischen Labors eingesetzt; die abschließende analytische und klinische Validierung wird fortlaufend erweitert. Es werden aktuell immer Mikrotiterplatten frisch gecoaed, sowie vortypisierte Positiv- und Negativkontrollproben mitgeführt. Verschiedene Konstellationen wurden bereits festgestellt (nur eine Subklasse, IgG1 und IgG4, selten IgE, teilweise sind alle drei Subklassen vorhanden (ungewöhnliche Subklassenmuster). Es handelt

sich hierbei um einen semi-quantitativen Assay. Für alle drei Assays gelten aktuell folgende Grenzwerte gegen den Blank, die empirisch festgelegt wurden: Negativ < 1,8; grenzwertig 1,8–4,0; positiv 4,0–10; stark positiv > 10. Im Rahmen der weiteren Validierung wird ein Pool aus gesunden Individuen verwendet, die vor der Corona-Pandemie (also SARS-CoV-2 nativ) gewonnen wurden. Infolge dessen könnten die Grenzwerte möglicherweise neu angepasst werden. An der Diskriminierung (positiv, negativ) wird sich dabei wahrscheinlich nichts ändern. Der Assay ist jedoch soweit entwickelt, dass er bereits heute angefordert werden kann. Ergebnisse dieser Tests werden ausschließlich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte übermittelt und dort in den klinischen Gesamtkontext eingeordnet.

Zirkulierende Endothelzellen (CEC)

Als ergänzender Marker für eine mikrovaskuläre Beteiligung befindet sich die Bestimmung zirkulierender Endothelzellen aktuell bei uns in Entwicklung.

Klinische Relevanz: Endotheliale Dysfunktion ist bei ME/CFS bereits über funktionelle Messverfahren (Flow-mediated Dilation, periphere arterielle Tonometrie) wiederholt gezeigt worden, unter anderem in einer RituxME-Substudie mit reduzierter makro- und mikrovaskulärer Endothelfunktion bei ME/CFS-Patient:innen (PMID: 36730360). Die zellbasierte CEC-Zählung selbst ist bislang vor allem im COVID-19-/Long-COVID-Kontext untersucht, dafür aber mit einem direkten Bezug zu Fatigue: Eine 2024/2025 in Angiogenesis publizierte Arbeit von Smadja et al identifiziert zirkulierende Endothelzellen explizit als zentralen Biomarker für persistierende Fatigue nach COVID-19-Hospitalisierung (PMID: 39704834). Bei schwerem COVID-19 korrelierte die CEC-Zahl zudem mit endothelialen Aktivierungsmarkern wie sVCAM-1 und IP-10 bei intensivpflichtigen im Vergleich zu nicht-intensivpflichtigen Patient:innen (PMID: 32812049). Auch bei Rekonvaleszenz nach COVID-19 wurden erhöhte CEC-Werte als Marker einer Gefäßschädigung nachgewiesen, mit ausgeprägteren Aktivierungszeichen bei Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes (PMID: 33752798). Eine 2026 erschienene Studie untersuchte reife zirkulierende Endothelzellen und zirkulierende angiogene Progenitorzellen bei Personen mit anhaltenden Symptomen ≥ 18 Monate nach COVID-19-Hospitalisierung (PMID: 41561147). In der Literatur wird jedoch kein einheitliches CEC-Nachweisverfahren beschrieben. Verwendete Marker sind CD31/CD45 (Durchflusszytometrie), CD146/CD105 (Magnetseparation), wir verwenden CD54/CD144 (Immunfluoreszenzmikroskopie).

Aktueller Status: In Entwicklung, noch nicht klinisch verfügbar. Erste interne Untersuchungen weisen auf eine Übereinstimmung von etwa 80 % mit den Befunden der Microclot-Analyse hin. Diese Beobachtung wird derzeit im Rahmen der methodischen Validierung überprüft. Aktuell wird jedoch die Hinzunahme weiterer Oberflächenmarker (CD146, CD45, P-Selectin/CX3CL1) zum zuverlässigen und optimierten Nachweis von zirkulierenden Endothelzellen geplant. Die Weiterentwicklung des Assays ist vorgesehen. Ergebnisse dieses Tests werden dann ausschließlich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte übermittelt und dort in den klinischen Gesamtkontext eingeordnet.