

Management & Krankenhaus

M&K kompakt ist das regelmäßige Supplement von Management & Krankenhaus – zu besonderen Themen oder Events



Ausgabe 10/2013

kompakt
Supplement



4

LABOR- MANAGEMENT

Verbesserte Patienten- versorgung

8

HÄMATOLOGIE

Quantensprünge in der Blutdiagnostik

14

ONKOLOGIE

Labordiagnostik von Tumorerkrankungen

16

PHARMA- KOTHERAPIE

Therapeutisches Drug-Monitoring

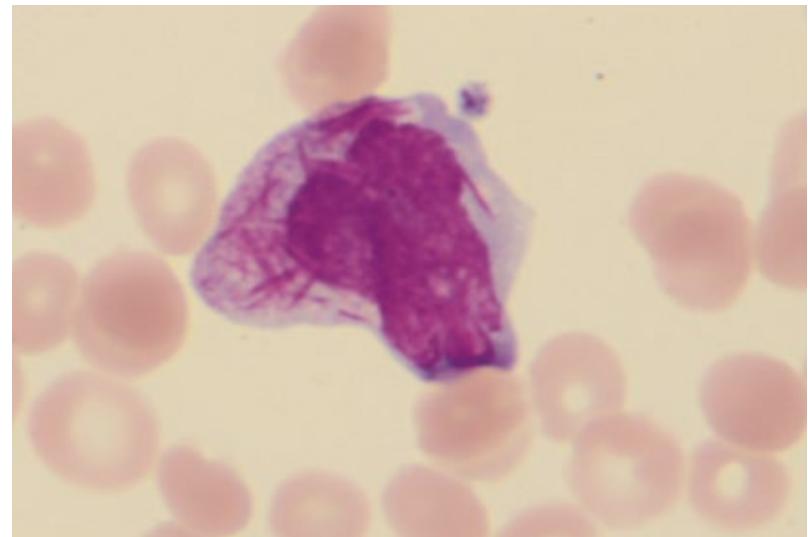
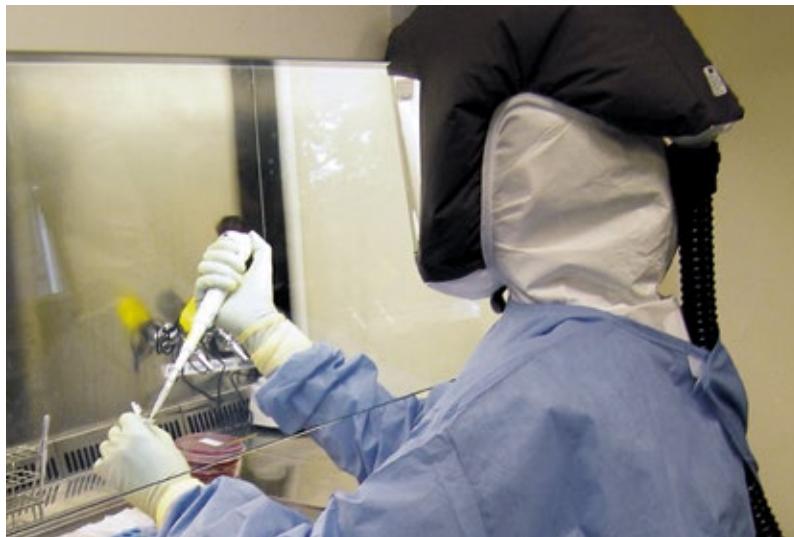
22

BIOMARKER

Innovative ELISA-Plattform für flexible Diagnostik

Zur **Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)**

vom 23. bis 26. Oktober 2013 in Dresden – informiert das M&K-Supplement gezielt und kompetent anhand von Fachbeiträgen, Interviews und Anwenderberichten.

**Editorial**

- 3 Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung**

Labormanagement

- 4 Labormanagement - Verbesserte Patientenversorgung an der Schnittstelle zwischen Klinik und Labor**

Gesetzgebung

- 6 Genetische Diagnostik – Potenziale und gegenwärtige Bedingungen**

Molekulare Diagnostik

- 7 Mehr als nur vollautomatisierte PCR**

- 19 Arbeiten mit System – Laborautomation für die Prä- und Postanalytik**

Hämatologie

- 8 Quantensprünge in der Blutdiagnostik - Von der Morphologie zum „Whole Genom Sequencing“**

Mikrobiologische Diagnostik

- 10 Wissenschaftsbasierte Diagnostik hochpathogener Erreger**

- 11 Die Bedeutung der Klinischen Mikrobiologie für das Krankenhaus**

IMPRESSUM

Herausgeber: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, GIT VERLAG

Publishing Director:
Steffen Ebert

Regional Commercial Director:
Dr. Katja Habermüller

Chefredakteurin: Ulrike Hoffrichter M. A.
Tel.: 06201/606-723, ulrike.hoffrichter@wiley.com

Verkaufsleiter: Dipl.-Kfm. Manfred Böhler
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com

Redaktion: Dr. Jutta Jessen
Tel.: 06201/606-726, jutta.jessen@wiley.com

Freie Redakteure: Nina Passoth, Berlin
Claudia Schneebauer, Frankfurt

Mediaberatung: Dipl.-Kfm. Manfred Böhler
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com

Susanne Ney, Tel.: 06201/606-769,
susanne.ney@wiley.com

Miryam Preusser, Tel.: 06201/606-127,
miryam.preusser@wiley.com

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising
Tel.: 05603/895-112, leising@leising-marketing.de

Redaktionsassistent: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Herstellung: Christiane Potthast (*Herstellung*);
Kerstin Kunkel (*Anzeigenverwaltung*);
Ruth Herrmann, Andreas Kettenbach (*Satz, Layout*);
Elli Palzer (*Litho*)

Sonderdrucke: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, GIT VERLAG
Boschstraße 12, 69469 Weinheim,
Tel.: 06201/606-0, Fax: 06201/606-790,
mk@wileylag.com, www.gitverlag.com

Bankkonten
Commerzbank AG, Darmstadt
Konto Nr.: 0171550100, BLZ 50880050
Druckauflage: 50.000 (2. Quartal 2013)

M&K kompakt ist ein Supplement von
Management & Krankenhaus

Originalarbeiten
Die namenlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion und mit Quellenangaben gestattet. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Abbildungen übernimmt der Verlag keine Haftung.

Dem Verlag ist das ausschließliche, räumlich, zeitlich und inhaltlich eingeschränkte Recht eingeräumt, das Werk/den redaktionellen Beitrag in unveränderter Form oder bearbeiteter Form für alle Zwecke beliebig oft selbst zu nutzen oder Unternehmen, zu denen gesellschaftsrechtliche Beteiligungen bestehen, sowie Dritten zur Nutzung zu übertragen. Dieses Nutzungsrecht bezieht sich sowohl auf Print- wie elektronische Medien unter Einschluss des Internets wie auch auf Datenbanken/Datenträger aller Art.

Alle etwaig in dieser Ausgabe genannten und/oder gezeigten Namen, Bezeichnungen oder Zeichen können Marken oder eingetragene Marken ihrer jeweiligen Eigentümer sein.

Druck: Druckzentrum Rhein Main GmbH & Co. KG,
Alexander-Fleming-Ring 2, 65428 Rüsselsheim
Printed in Germany

ISSN 0176-053 X



GIT VERLAG
A Wiley Brand

Onkologische Diagnostik

- 12 Zielgerichtete Therapien**

- 13 Automatisierte Analyse der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit**

- 14 Medizinische Labordiagnostik in der Onkologie**

- 15 Strahlentherapie von morgen: Tumorstammzellen erkennen, markieren, angreifen**

Pharmakologie

- 16 Therapeutisches Drug-Monitoring**

- 18 Metabolomanalytik und klinisches Labor**

Personalisierte Medizin

- 20 Personalisierte Medizin – Kostensparnis auch im stationären Bereich?**

- 21 Multiplate Analyser zur Therapieverbesserung**

Biomarker

- 22 Innovative ELISA-Plattform für flexible Diagnostik**

- 23 Gebrochenes Herz nachgewiesen**

- 24 Live dabei – Immunzell-Aktivierung in der Multiplen Sklerose**

- 25 Hat die Labormedizin eine Zukunft?**

Labor-IT

- 26 Das schnelle Troponin**

- 27 Mit Computermodellen effektivere Therapien vorhersagen**

- 27 Laborräume gesucht?**

- 2 Impressum**

- 27 Index**



LABORMEDIZIN UND KLINISCHE CHEMIE – EIN INTERDISZIPLINÄRER PARTNER IN KLINIK UND FORSCHUNG

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen, ich freue mich, dass in diesem Jahr die 10. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin vom 23. bis 26. Oktober in Dresden stattfindet.

Die Gesellschaft

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) wurde im Jahr 2003 durch eine Fusion der beiden medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) und Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin (DGLM) gegründet. Neben den analytischen Aufgaben in der Patientenversorgung und der Aus- und Weiterbildung des Fachpersonals unterstützt die Gesellschaft die Forschung und Lehre des Fachgebietes.

Der Tagungsort

Das Congresscenter Dresden hat sich einen festen Platz unter den schönsten und modernsten Kongresszentren Europas gesichert. Seine zentrale Lage unmittelbar neben den weltberühmten Bauwerken der Stadt bietet dem Gast den gleichzeitigen Genuss von Wissenschaft und Kultur. Das Congresscenter ist unabhängig von der Art der Anreise verkehrstechnisch gut erreichbar.

Die Eröffnung der Tagung

Die Jahrestagung wird vom Präsidenten der Gesellschaft, Prof. Dr. Joachim Thiery, eröffnet, die Tagungsteilnehmer werden im Anschluss von Repräsentanten des Landes Sachsen, der Stadt Dresden, dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden sowie der Tagungspräsidentin begrüßt. Nach der Preisverleihung Biochemische Analytik folgt der Festvortrag von Prof. Dr. Manuel Gervink, Dekan der Hochschule für Musik Carl Maria von Weber Dresden, der die Tagungsteilnehmer auf eine Reise in die Musik in Dresden entführt.

Das wissenschaftliche Programm

Den Plenarvortrag „Cell Regeneration in Health, Disease and Aging“ hält Frau Prof. Dr. Kirsty Spalding. Sie begleitet als Arbeitsgruppenleiterin eine Assistenzprofessur am Department of Cell and Molecular Biology des Karolinska Institut Stockholm, Schweden und ist eine weltweit anerkannte Expertin im Bereich der Regenerativen Medizin und eine der herausragendsten und innovativsten Wissenschaftlerin in der diagnostischen Biomedizin. Ihre Forschung ist in nationalen und internationalen Netzwerken organisiert.

Wesentliche Inhalte der Symposien „Vaskuläre Inflammation“ und „Hämostaseologie“ sind Interaktionen der Blutzellen untereinander sowie mit der Gefäßwand insbesondere unter den Bedingungen der Entzündung. Das zentrale Referat im Symposium „Vaskuläre Inflammation“ hält die international bekannte Spezialistin für die Interaktion von Leukozyten mit der Gefäßwand, Frau Prof. Sussan Nourshargh, vom William Harvey Research Institut in London.

Die Bedeutung von mikroRNA und zirkulierender Tumor-DNA sind wichtige Themen des Symposiums „Molekulare Onkologie“. Mit neuen Ansätzen in der Adipositasforschung beschäftigt sich das Symposium „Metabolische Erkrankungen“. Störungen des Knochenstoffwechsels sind das bestimmende Thema des Symposiums „Endokrinologie“.

Die Referate des Symposiums „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ reichen von genomweiten Assoziationsstudien kardiovaskulärer Erkrankungen bis zur Diagnostik, Monitoring und Prognostik der Herzinsuffizienz mit Biomarkern. Genetische Defekte des Immunsystems sind ein bestimmendes Thema des Symposiums „Immunologie“. Die noch relativ jungen Disziplinen wie „Lipidomics und Metabolomics“ beschäftigen sich mit der Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Praxis. Eine der Grunddisziplinen des Fachgebietes Labormedizin, die „Hämatologie“ befasst sich mit Referaten wie „Von der Morphologie zum Next-Generation-Sequenzing“, „Digitale Morphologie in der täglichen Routine“ oder „Molekulargenetische Diagnostik von Anämien und Hämoglobinopathien“ mit diagnostischen Verfahren des Fachgebietes in der Zukunft. Die Symposien zu den Themen „Allergologie“, „Porphyrie“, „Labormanagement“, „Biobanking“ und „POCT“ erwarten die Teilnehmer



Prof. Dr. G. Siegert, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

mit interessanten Referaten zu Themen der täglichen Praxis. Im Symposium zum Thema „Qualitätssicherung“ wird auch die Verantwortung der Labormedizin im Bereich der Transplantationsmedizin diskutiert.

Ergänzt wird das Programm durch Sitzungen der Sektionen und Arbeitsgruppen der DGKL wie der Sektion „Immunologie“ und der Arbeitsgruppe „Durchflusszytometrie und Mikroskopie“. Zum Teil finden diese Sitzungen als Joint Symposium statt, wie das Symposium der Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL gemeinsam mit der Arbeitsgruppe TDM der AGNP zum Thema „Klinische Massenspektrometrie und therapeutisches Drug Monitoring – Anspruchsvolle Zusammenarbeit“.

Zu Ehren des Lebenswerkes des langjährigen Mitgliedes unserer Gesellschaft, Prof. Dr. Walter Guder, lädt die DGKL zu einem Festsymposium unter dem Thema „Präanalytik“ ein. Diesem Thema, das entscheidend die Ergebnisse der Analytik in der Labormedizin beeinflusst, hat Prof. Walter Guder viele Jahre seiner beruflichen Tätigkeit gewidmet. Die Festreferenten werden zeigen, dass das Thema auch für Omics-Technologien oder das Biobanking von wesentlicher Bedeutung ist. Ein langjähriger Weggefährte von Prof. Walter Guder, Prof. Sheshadri Narayanan aus New York wird das Festsymposium mit einem Ausblick in die Zukunft eröffnen.

Die aus den eingereichten und anonym begutachteten Abstracts entstandenen Poster sind über die Dauer der Tagung zu besichtigen und werden von den Autoren in zwei moderierten Postersitzungen präsentiert. Junge Wissenschaftler können sich außerdem in einer Sonderveranstaltung

über die Möglichkeit der Forschung mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft informieren.

Am 26.10.13 finden, der Tradition der Gesellschaft folgend, Trainingskurse zu den Themen Anämiediagnostik, Liquorzytologie sowie zur Beurteilung von Gelenkpunkten statt. Neben diesen praktischen Kursen sind die Tagungsteilnehmer zu Fachdiskussionen eingeladen. Diese Fachdiskussionen zu den Themen Hämostaseologie, gynäkologische Endokrinologie, Labordiagnostik und Intensivmedizin ermöglichen den Teilnehmern, ihre Fragen aus der Praxis mit erfahrenen Kollegen zu diskutieren.

Im Rahmen einer Öffentlichkeitsveranstaltung wendet sich die Tagung am 24. Oktober 2013 im Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden mit dem Thema „Mit Gerinnungshemmern leben“ an die interessierte Bevölkerung und natürlich insbesondere an die betroffenen Patienten. Die Öffentlichkeitsveranstaltung wird durch führende Vertreter der Gefäßzentren der Stadt Dresden gestaltet.

Die Industrieausstellung

Die Jahrestagung wird begleitet von einer großen Industrieausstellung. Auf dieser Industrieausstellung präsentieren die Hersteller von Gerätesystemen ihre aktuellen Entwicklungen und erwarten die Teilnehmer mit neuen und bewährten Produkten im Bereich der Diagnostika. Außerdem empfangen die Industriepartner die Tagungsteilnehmer auf 9 Firmensymposien mit einem interessanten Themenangebot.

Der Festabend führt die Teilnehmer an den Elbhäng zum Schloss Albrechtsberg. Lernen Sie das Schloss und seine Geschichte bei einem ansprechenden Buffet und höfischer Musik kennen. Selbstverständlich unterstützt Sie die Kongressorganisation bei der individuellen Organisation von Kurzreisen in die Umgebung, wie zu den Schlössern Pillnitz und Moritzburg, der Porzellanstadt Meißen, nach Görlitz oder in die Sächsische Schweiz.

Herzlich willkommen auf der 10. Jahrestagung der DGKL in der sächsischen Residenzstadt Dresden.



LABORMANAGEMENT:

VERBESSERTE PATIENTENVERSORGUNG AN DER SCHNITTSTELLE ZWISCHEN KLINIK UND LABOR

Labordiagnostik wird gerne mit Labormedizin gleichgesetzt. Als medizinisches Fach umfasst die Labormedizin aber mehr als nur die bloße Diagnostik.



Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth, Institut für Laboratoriumsmedizin, Marienhospital Stuttgart und Prof. Dr. Dr. Thomas Demant, Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Städtisches Klinikum, Universitätsklinikum Dresden

Vielmehr werden für nahezu alle medizinische Disziplinen Patientenbefunde erstellt bzw. Empfehlungen für die Prävention von Erkrankungen ausgesprochen. Wissenschaftlich wird die Labormedizin in Deutschland durch die DGKL (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie

und Laboratoriumsmedizin) mit über 1.000 Mitgliedern vertreten.

Als wissenschaftliche Fachgesellschaft hat die DGKL sich immer wieder mit innovativen analytischen Verfahren in der Patientenversorgung auseinander gesetzt und damit den Weg geebnet für den routinemäßigen Einsatz neuer Untersuchungsverfahren. Zugleich wurde durch die Entwicklung von Standards und Referenzverfahren die Vergleichbarkeit der Messergebnisse aus verschiedenen medizinischen Laboratorien optimiert. Dank dieser über viele Jahre mit hohem wissenschaftlichen Einsatz erbrachten Leistungen erhalten Patienten heute bei nahezu allen Untersuchungen unabhängig vom Standort des Labors vergleichbare Befunde in höchster analytischer Qualität.

Um nicht nur die verschiedensten Aspekte der Analytik kompetent zu vertreten, sondern darüber hinaus auch die teilweise schon länger bestehenden Arbeitsgruppen der DGKL im Bereich des Labormanagements zu koordinieren, wurde vom Präsidium der DGKL 2011 die Sektion Labormanagement ins Leben gerufen.

Was ist Labormanagement?

Die Labormedizin unterscheidet sich von anderen medizinischen Subspe-

zialitäten einmal durch die große Vielzahl unterschiedlichster medizinischer Leistungen und durch den notwendigen Einsatz vieler geschulter Mitarbeiter an hochkomplexen Analysensystemen mit verschiedensten Technologien und Reagenzien.

Da viele Laborbefunde sehr schnell zur Verfügung stehen müssen – erwähnt seien beispielsweise die Patienten der Notaufnahme in einem Krankenhaus – und in Zeiten beschränkter Ressourcen auch ökonomische Aspekte immer zu berücksichtigen sind, müssen nicht nur die Analysen selbst, sondern auch die Schritte davor und danach, die sogenannte Prä- und Postanalytik (siehe Abb. 1), optimal organisiert werden. Die Sektion Labormanagement hat sich das Ziel gesetzt, bei allen Laborabläufen die fachmedizinischen Belange an erster Stelle zu vertreten und daneben die ökonomischen Bedingungen für die Leistungserbringung konsequent zu optimieren.

In der Vergangenheit lag der Fokus der Labormedizin vor allem in der Verbesserung der Analytik, d.h. den Messvorgängen im Labor. Nach wie vor nicht optimal organisiert sind dagegen die Prä- und Postanalytik, Gebiete der Labormedizin, die viele Überlappungen mit anderen medizinischen und auch administrativen Bereichen zeigen. So fand sich, dass von der Zeit zwischen der Testanforderung und der Einleitung therapeutischer Maßnahmen (der sog. „brain to brain time“) die Analytik selber oft weniger als 5% ausmachte. Es liegt auf der Hand, dass durch ein verbessertes Labormanagement, d.h. verbesserte Planung, Organisation, Führung und Erfolgskontrollen mittels Anwendung wissenschaftlicher Methoden noch erhebliche Fortschritte erreicht werden können.

Während ein Teil der Prä- und Postanalytik unter voller Kontrolle der Labormedizin liegt, erfolgt insbesondere die Indikationsstellung wie auch die Befundinterpretation und die Einleitung therapeutischer Maßnahmen an der Schnittstelle zwischen den die Patienten unmittelbar behandelnden Ärzten und den Labormedizinern. Nicht zu unterschätzen sind auch die logistischen Herausforderungen, damit das korrekte Untersuchungsma-

terial unversehrt und zeitnah in das Labor zur Untersuchung gelangen kann. Gerade bei der Logistik ist die Labormedizin im Krankenhaus auf eine gute Kooperation mit einer ganzen Reihe von Berufsgruppen angewiesen.

Zu den Aufgaben des Labormanagements gehört es, die Bedürfnisse der verschiedenen, kooperierenden Berufsgruppen – im Krankenhaus sind dies vor allem die Ärzte, die Pflege und die Verwaltung – zu kennen und gegebenenfalls darauf zu reagieren. Gemeinsam mit dem Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) wurde daher das Deutsche Krankenhausinstitut (DKI) beauftragt, mittels Onlinebefragung und persönlichen Interviews die Erwartungen der Partner der Krankenhauslaboratorien zu ermitteln und deren Umsetzung im klinischen Alltag zu beurteilen. Die Studie wird auf der Jahrestagung der DGKL in Dresden (<http://dgkl2013.de>) am 25.10.2013 präsentiert.

In nahezu allen abgefragten Inhalten fand sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der Bedeutung (Wichtigkeit), die dem jeweiligen Sachverhalt eingeräumt wurde, und dessen Umsetzung im klinischen Alltag. Ein Beispiel ist die Bewertung der Probenorganisation durch die Verwaltung.

Nicht überraschend wurde bei einigen Leistungen die Bedeutung wie auch die Umsetzung von den Befragten sehr unterschiedlich bewertet, was für eine gut differenzierte Anpassung der Labormedizin an die jeweiligen örtlichen Strukturen spricht. So halten 1/3 der Befragten es für sehr wichtig, dass das Labor ein Langzeitarchiv („Biobank“) unterhält und der gleiche Anteil der Befragten hält dieses Archiv für unwichtig.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass die Interaktion mit anderen Fachgebieten, sei es bei der Fortbildung oder in der Ausbildung, noch nicht der Interdisziplinarität des Faches Labormedizin entspricht und daher ausgebaut werden sollte. Diese Problematik wird wie auch die notwendige stärkere Vertretung der Labormedizin beim Aufstellen von diagnostischen Leitlinien von der Sektion Labormanagement aufgenommen.

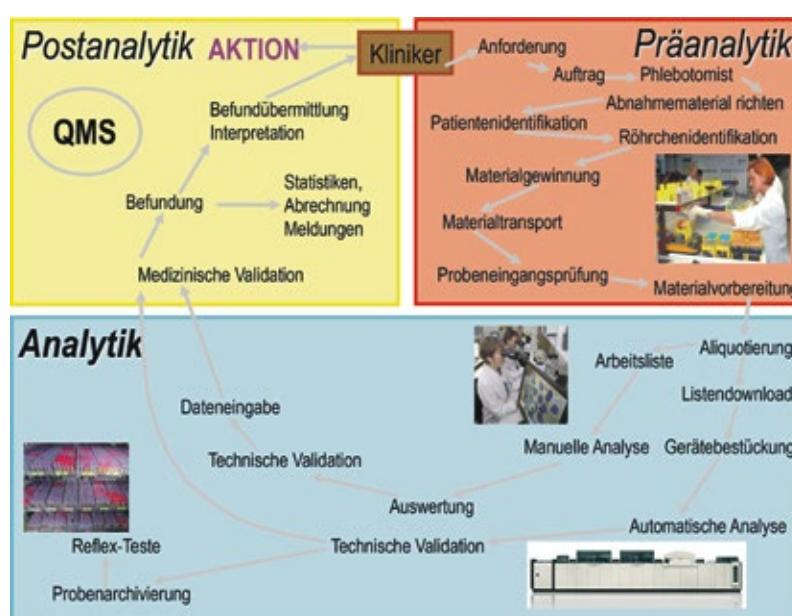


Abb. 1: Schema zum Prozessablauf von der Indikationsstellung bis hin zur Aktion auf den Laborbefund. Der analytische Prozess wie auch die meisten Teilprozesse des Postanalytik finden im Labor statt. Bei der Präanalytik sind regelmäßig eine ganze Reihe von verschiedenen Mitarbeitern außerhalb des Labors beteiligt.

Ein weiteres Thema sind Überdiagnostik und Wiederholungsuntersuchungen. Durch das Aufstellen von eindeutigen Diagnosestandards soll hier sowohl die Patientensicherheit durch eine zuverlässige Diagnostik als auch die Ökonomie durch den Verzicht auf überflüssige Untersuchungen wissenschaftlich begründet sichergestellt werden.

Die Arbeitsgruppe „Diagnostische Pfade“ hat in den letzten Jahren entsprechender Empfehlungen in Form von standardisierten Diagnosepfaden publiziert.

Das Thema Wiederholungsuntersuchungen wird derzeit von der Sektion bearbeitet und es ist geplant, Kriterien zur Wiederholungshäufigkeit für einzelne Untersuchungsparameter im kommenden Jahr als wissenschaftliche Empfehlungen zu publizieren.

Welchen Nutzen hat die Klinik vom Labor?

In der Vergangenheit wurden die labormedizinischen Leistungen vor allem als Ressourcenverbrauch betrachtet, der Nutzen der Labormedizin in der Diagnostik und der Therapieüberwachung wurde dabei häufig übersehen. Eine Bewertung des Nutzens gestaltet sich deutlich komplexer als bei der ebenfalls schon umstrittenen Bewertung des zusätzlichen Nutzens neuer Medikamente.

Laboruntersuchungen an sich haben keinen medizinischen Wert, sondern werden erst durch die aus ihnen resultierenden Interventionen und Therapien medizinisch wertvoll. Bei einer Nutzenbewertung von medizinischer Diagnostik werden komplexe ökonomische Annahmen notwendig. Beispielsweise wird die Indikation für einen Herzkathetereingriff aufgrund einer erhöhten Troponinkonzentration gestellt.

Wenn durch einen verbesserten Troponintest die Auswahl der Patienten für eine Herzkatheteruntersuchung präziser definiert werden kann, führt das sowohl zu einer besseren Prognose für erkrankte Patienten, die einer indizierten, invasiven Untersuchung zugeführt werden, als auch zu einer Kostenersparnis durch vermiedene, nicht indizierte Eingriffe. Allerdings können mit einem hochsensitiven Troponintest unter Umständen mehr Patienten entdeckt werden und damit mehr Kathetereingriffe notwendig werden. Die Patientenversorgung würde damit verbessert, allerdings stiegen auch die dafür bereitzustellenden Mittel. Erschwerend kommt zur Bewertung hinzu, dass in der Regel mehrere Therapieoptionen verwendet werden (neben einem Herzkathetereingriff auch eine offene operative Therapie oder konservative Therapieschemata), so dass Untersuchun-

gen zum ökonomischen Nutzen eines verbesserten Troponintests schnell äußerst komplex werden.

Um den Zusammenhang zwischen Erkrankungen und den zu deren Behandlung erforderlichen Laborleistungen besser zu verstehen, gibt es verschiedene Ansätze. Einerseits kann das DRG-System, in dem Erkrankungen nach dem Gesichtspunkt der für die Behandlung gewählten Prozeduren kategorisiert werden, zugrunde gelegt werden. Andererseits gibt es in Form des Disease Staging eine umfangreiche Datenbank, in der

Erkrankungen nach Schweregrad und Prognose klassifiziert werden. Beide Systeme erlauben die vergleichende Analyse von definierten Erkrankungsgruppen und dem Ressourcenverbrauch verschiedenster Art.

Ziel solcher Untersuchungen ist eine vergleichende Ermittlung einer optimierten Verwendung der labormedizinischen Leistungen zur Sicherstellung einer adäquaten Diagnostik und Therapiekontrolle. Die Möglichkeiten für solche Benchmark-Untersuchungen werden in zwei Vorträgen im Symposium Labormanagement

auf der DGKL-Jahrestagung in Dresden diskutiert.

| www.marienhospital-stuttgart.de |
| www.uniklinikum-dresden.de |



Low-Responder? Sichere Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Multiplate® Analyzer

- Für eine individuell angepasste aggregationshemmende Therapie
- Zur Stratifizierung des Blutungsrisikos



www.roche.de/multiplate



Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

MULTIPLATE ist eine Marke von Roche.
© 2013 Roche Diagnostics.
Alle Rechte vorbehalten.
www.roche.de



GENETISCHE DIAGNOSTIK – POTENZIALE UND GEGENWÄRTIGE BEDINGUNGEN

Durch die steigende Leistungsfähigkeit der Gendiagnostik (Miniaturisierung, Automatisierung, Parallelisierung) wachsen die technischen Möglichkeiten und erschließen sich immer mehr Anwendungspotenziale in der Medizin.



Dr. Martin Walger, VDGH – Verband der Diagnostica-Industrie, Berlin

So weist der Deutsche Ethikrat in seiner Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik (April 2013) unter anderem auf die Potenziale für die präkonzeptionelle Diagnostik, die Präimplantationsdiagnostik und die nichtinvasive pränatale Diagnostik hin. Speziell bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen standen bislang nur invasive Methoden (Probenahmen) zur Verfügung, die mit einem nennenswerten Risiko einer Fehlgeburt einhergehen. Inzwischen kann durch eine simple Blutentnahme bei der Schwangeren deren sowie die embryonale/fetale DNA unterschieden und analysiert werden.

Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), eine Initiative des Bundesgesundheitsministeriums unter Beteiligung weiterer Bundesressorts und aller wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen, hat im August 2013 seinen Aktionsplan vorgestellt. Aufgrund der großen Bedeutung der genetischen Diagnostik bei Seltenen Erkrankungen wird empfohlen, den Patienten Zugang zu neuen Verfahren wie dem „Next Generation Sequencing“ (NGS) zu ermöglichen, sofern sie die Diagnosestellung beschleunigen.

Vielleicht die größte Faszination geht von dem Konstrukt der Personalisierten/Individualisierten Medizin aus. „Die individualisierte Medizin ist eines der vielversprechendsten Felder unserer modernen Medizin und eine der zentralen Herausforderungen der Gesundheitsforschung“ sagte Bundes-

forschungsministerin Johanna Wanka im April 2013. Anlass war die Vorstellung des Aktionsplans „Individualisierte Medizin“, mit dem das BMBF neue Förderprogramme und Ideenwettbewerbe bekannt gemacht hat. Zugleich wächst die Liste der Arzneimittel, bei denen der Einsatz eines therapiebegleitenden Diagnostikums (Companion Diagnostic) empfohlen oder vorgeschrieben ist, kontinuierlich an.

Die Diagnostika-Industrie sieht sich, was die regulatorischen und vergütungstechnischen Rahmenbedingungen anbelangt, mit einer Reihe von aktuellen Herausforderungen konfrontiert.

Neuordnung des gesamten Medizinproduktberechts

Auf europäischer Ebene steht die Neuordnung des gesamten Medizinproduktberechts auf der Agenda. Der Entwurf einer neuen Verordnung für In-vitro-Diagnostika liegt vor, mit dem als Kernstück eine neue risikoorientierte Produktklassifizierung eingeführt wird. Diese determiniert das weitere Procedere der „Produktzulassung“ (des Inverkehrbringens) mit den daran anschließenden verschiedenen Konformitätsbewertungsverfahren. Therapiebegleitende Diagnostika werden danach der Klasse C (zweithöchste Risikostufe) zugeordnet. Zusätzlich zu den für diese Klasse geltenden Regelungen ist vorgesehen, dass im Rahmen dieses Prozesses die europäische Arzneimittelbehörde EMA, ggf. auch die neu zu schaffenden EU-Referenzlaboratorien zu konsultieren sind. Alternativ wurde auch vorgeschlagen, therapiebegleitende Diagnostika ganz aus dem herkömmlichen regulatorischen System der Medizinprodukte herauszulösen und dem Regime der Arzneimittelzulassung zu unterwerfen. Der Verband der Diagnostica-Industrie wie auch alle anderen Herstellerverbände in Europa lehnen dies ab: Ein Sicherheitsgewinn wäre nicht gegeben. Und ein Hersteller müsste sich für ein und denselben Test – je nach Zweckbestimmung – ein Companion Diagnostic oder nicht – in zwei völlig unterschiedlichen regulatorischen Welten bewegen, die jeweils für sich genommen schon äußerst komplex sind.

In-Haus-Herstellung

Ein weiterer Punkt: Bleibt das Privilieg der In-Haus-Herstellung bestehen, demzufolge die Anforderungen an



Der VDGH plädiert weiterhin dafür, eine Regelung im Sozialgesetzbuch V zu verankern, nach der GKV-Versicherte Anspruch auf Versorgung mit dem therapiebegleitenden Diagnostikum haben, wenn ein diagnostischer Test gemäß Fachinformation Voraussetzung für die Anwendung des Arzneimittels ist. Auch die zeitnahe Entscheidung der zuständigen Selbstverwaltungsinstitutionen über die Abrechnungsfähigkeit sollte im SGB V fixiert werden.

Next Generation Sequencing

Für den Einsatz des Next Generation Sequencing in der vertragsärztlichen Versorgung erscheinen die jüngsten Beschlüsse des Bewertungsausschusses mindestens ambivalent: Mit Wirkung zum 1. Oktober 2013 werden weitreichende Änderungen im humangenetischen Kapitel 11 des EBM vorgenommen. Danach wird die Leistungserbringung der Ziffer 11322 EBM (Nachweis/Ausschluss krankheitsrelevanter oder krankheitsauslösender, genomicscher Mutationen mittels Sequenzierung menschlicher DNA) auf die Durchführung mit der Kettenabbruchmethode nach Sanger beschränkt. Nur noch diejenigen Leistungsziffern, die im Abschnitt 11.4 (indikationsbezogene molekulardiagnostische Stufendiagnostik) explizit erwähnt sind, können weiterhin technologieoffen, d.h. auch mit Hochdurchsatzverfahren durchgeführt werden. Alle Gebührenordnungspositionen (Hybridisierung, Nukleinsäureamplifikation, Sanger-Sequenzierung, NGS) werden in der Vergütungshöhe deutlich um ca. 30% abgesenkt.

Schließlich gibt es aus dem europäischen Parlament heraus Bestrebungen, für die Anwendung genetischer Tests besondere Regelungen im Gemeinschaftsrecht vorzusehen. Ankerpunkt ist offenbar das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG); insofern würde sich für Deutschland faktisch wohl nichts ändern. Der VDGH steht einem solchen Vorhaben grundsätzlich offen gegenüber. Das deutsche GenDG zielt mit seinem Diskriminierungsverbot und dem Prinzip des „informed consent“ auf eine bessere Vertrauensgrundlage für die Gendiagnostik. Handwerkliche Mängel, wie die unklare Abgrenzung dessen, was als genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken gilt, sollten jedoch bei einer europäischen Rechtssetzung nicht wiederholt werden.

Auf nationaler Ebene steht einmal mehr die Vergütung labordiagnostischer Leistungen im Vordergrund.



MEHR ALS NUR VOLLAUTOMATISIERTE PCR

Vor über einem Jahrzehnt haben wir mit unserer ersten Plattform, dem SmartCycler System, neue Maßstäbe für Innovationen im Bereich der Molekulardiagnostik gesetzt.

Die SmartCycler Technologie hat uns den Weg für die Entwicklung des GeneXpert Systems geebnet, das branchenweit heute als die modernste Plattform für molekulare Diagnostik gilt.

Der GeneXpert ist anders als alle anderen PCR-Komplettsysteme. Durch sein patentiertes Kartuschensystem bietet er größtmöglichen Bedienungskomfort und absolute Sicherheit. Dies erklärt seine weite Verbreitung vom Zentrallabor bis zum Bedside-Testing.

1 bis 80 Tests pro Lauf in weniger als einer Stunde

Extraktion, Amplifikation, Detektion und Datenauswertung erfolgen ebenso vollautomatisch wie der Datentransfer zum LIS. Für die Sofortdiagnostik, z.B. auf MRSA in der Aufnahmestation, wurde das GeneXpert-Tischgerät für 1 bis 16 Proben konzipiert. Im Hochdurchsatzbereich kommt der GeneXpert Infinity als Standgerät zum Einsatz; er kann bis zu 80 Tests im random access mode gleichzeitig abarbeiten. Die mittlere Bearbeitungsdauer vom Laden bis zum Ergebnis beträgt weniger als eine Stunde. GeneXpert und GeneXpert Infinity verwenden dieselben Kartuschen und sind für alle gängigen Probenmaterialien wie Blut, Stuhl und Urin oder Abstrichtupfer geeignet.

Erstmalig auf einem deutschen Kongress, der DGKL, möchten wir Ihnen unsere neueste Entwicklung in der vollautomatisierten Molekulardiagnostik vorstellen. Mit dem GeneXpert Infinity 48s haben wir unser Geräteportfolio um ein wichti-

ges Hochdurchsatzgerät erweitert und bieten damit eine ideale Gerätgröße für Unikliniken, mittelgroße bis große Krankenhäuser und Privatlabore. Der Infinity ist der Inbegriff der Plattform-Konsolidierung mit derzeit 14 Tests auf nur einer vollautomatisierten Plattform. Wichtige weitere Tests wie Norovirus, Carba-R und HPV stehen kurz vor der Markteinführung

Infektionsdiagnostik, Onkologie, Humangenetik

Das stetig wachsende Testmenü umfasst derzeit Nachweise für MRSA (Screening, Diagnostik, Überwachung), C. difficile, vanA/vanB, Flu A und B, MTB/RIF, CT, CT/NG, EV und GBS sowie für BCR-ABL (CML-Diagnostik) und für mutierte Gerinnungsfaktoren FII/FV (Humangenetik).

Unsere Mission

Wir ermöglichen molekulare Diagnostik an verschiedensten Patientenproben im Zentrallabor und auf Station und geben medizinischen Einrichtungen damit die Möglichkeit zur frühzeitigen Identifikation und Behandlung von Erkrankungen. Dadurch verbessern wir die Lebensqualität und Überlebenschancen der Patienten mit verkürzter Aufenthaltsdauer und deutlich schnelleren Ergebnissen zu jeder Uhrzeit.

Kontakt

Claudio Priscoglio
Cepheid GmbH
Skype Villa, Taunusanlage 1
60329 Frankfurt am Main
Tel: 069 50 50 60 646
claudio.priscoglio@cepheid.com
www.cepheidinternational.com

DGKL Tagung: Stand 26

AKTUELLE ZAHLEN ZUR DIAGNOSTIKA-WIRTSCHAFT

Der Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) hat sein Faktenblatt „Auf einen Blick“ aktualisiert und auf der VDGH-Website zum Download bereitgestellt. Das Faktenblatt gibt u.a. Auskunft zur Entwicklung des deutschen und europäischen In-vitro-Diagnostika-(IVD)-Marktes, zur Branchenstruktur IVD und Life Science Research (LSR) sowie zu den Laborausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

„Der Blick in die amtliche Statistik zeigt, dass die Laborausgaben mit 4,95 Mrd. Euro im Jahr 2011 kein relevanter Kostenfaktor im Gesundheitswesen sind“, sagt VDGH-Geschäfts-

führer Dr. Martin Walger. „Dennoch werden immer weniger Labortests in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen und damit den Patienten und behandelnden Ärzten neue und bessere Methoden verwehrt“, so der VDGH-Geschäftsführer.

Die aktuellen Zahlen können beim VDGH kostenlos angefordert oder auf der Website heruntergeladen werden. Die Einzelgrafiken stehen als JPEG-Dateien zur Verfügung. Das Faltblatt wird in Kürze auch in englischer Sprache als PDF verfügbar sein. Mehr Informationen unter:

www.vdgh.de/informationsdienste/zahlen-und-fakten3/

In here is a more powerful laboratory.

GeneXpert® Infinity Systeme

Konsolidierung verschiedener Tests auf einer einzigartigen vollautomatisierten molekularbiologischen Plattform

Ganz auf Sie zugeschnitten

Die GeneXpert Infinity Systeme sind die neueste Entwicklungen in der vollautomatisierten Molekulardiagnostik. Es stehen Ihnen zwei Gerätgrößen zur Auswahl bereit. Profitieren Sie von unserer einzigartigen Kartuschentechnologie und der „Load-and-go“ Fähigkeit und erhöhen Sie somit Ihre Flexibilität in der Platzierung des Systems, Einsatz von Personal und Ressourcen.

Für weitere Infos, Besuchen Sie uns gerne auf der DGKL in Dresden an unserem Messestand Cepheid GmbH Ebene „Säle“ Nr. 26

www.cepheidinternational.com

Cepheid.
A better way.

QUANTENSPRÜNGE IN DER BLUTDIAGNOSTIK – VON DER MORPHOLOGIE ZUM „WHOLE GENOM SEQUENCING“

Die labormedizinische Basis des Hämatologen war lange Zeit die morphologische Zellanalyse, sowohl für die Beurteilung von pathologischen Veränderungen des „roten“ Blutbildes als auch der Verteilung und der morphologischen Veränderungen der „weißen“ Zellen des Blutes, den Leukozyten.

Prof. Dr. Peter Schuff-Werner, Dr. Peter Kohlschein und K. Dreißiger, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Die mikroskopische Erstellung eines sogenannten Differentialblutbildes aber auch die Beurteilung des Gehaltes und der Verteilung von Blutzellen im Knochenmarksblut war bisher die Domäne der morphologisch ausgebildeten Laborärzte und der in der hämatologischen Diagnostik arbeitenden medizinisch technischen Assistentinnen.

Diese klassische morphologische Diagnostik ist zeit- und personalaufwendig und damit auch kostenintensiv. Sie erfordert zudem ein hohes Maß an Erfahrung und Konzentration. Da in der Regel nur 100 Zellen differenziert werden, sind die Differenzierungsergebnisse insbesondere bei nicht so häufigen Zellpopulationen (Monozyten, Basophile, Eosinophile) aber auch pathologischen Zellen nur mit Vorbehalt zu bewerten.

Hämatologischen Analyseautomaten

Seit die Einführung von hämatologischen Analyseautomaten die Analyse einer um Größenordnungen höheren Zellzahl ermöglicht, sind zwar die Ergebnisse statistisch gesehen exakter und vor allen Dingen auch besser reproduzierbar, allerdings kranken die automatischen Differenziergeräte immer noch daran, dass die der maschinellen Differenzierung zugrunde liegenden Entscheidungskriterien oder Entscheidungsalgorithmen der Geräte nicht transparent sind und es sich um Näherungen und Schätzungen auf der Basis einer Vielzahl von



Abb. 1: Beispiel für die digitalisierte computergestützte Mikroskopie

mehreren gleichzeitig anfallenden Informationen aus der Einzelzellanalyse handelt, wodurch letztlich die Zelle klassifiziert und zugeordnet wird.

Die hämatologischen Analyseautomaten werden technologisch und methodisch kontinuierlich weiterentwickelt und haben auch aufgrund der heute verfügbaren Rechnerkapazitäten durchaus schon eine respektable Zuverlässigkeit erreicht.

Allerdings müssen so genannte „geflaggte“ beziehungsweise durch Warnhinweise identifizierte Proben

mit der klassischen morphologischen Methode „manuell“ oder besser gesagt mikroskopisch nachdifferenziert werden. Dieses stellt rein personell eine erhebliche Herausforderung an das Labor dar.

Bei der digitalisierten computergestützte automatisierten Mikroskopie werden - wie bei der klassischen morphologischen Methode standardisiert angefertigte und gefärbte Ausstrichpräparate in eine Mikroskopierhalterung eingespannt. Ein motorgetriebenes Mikroskop mit digitalem

Fotoaufsatz scannt dann den Ausstrich und speichert alle erfassten kernhaltigen Zellen als Einzelzellbild ab.

Mit Hilfe einer entsprechenden Software, die charakteristische Zellstrukturen erfasst, werden die Zellen klassifiziert und bestimmten Zellkategorien zugeordnet. Vorteil dieser Methode ist, dass der Mikroskopiervorgang und die primäre Zuordnung einen nur geringen Personalaufwand erfordern und damit z. B. im Bereitschaftsdienst des Labors durchaus hilfreich ist, insbesondere wenn die MTLA an anderen Arbeitsplätzen gebunden ist.

Nachteilig ist, dass auch bei dieser Methode im Vergleich zu den durchflusszytometrischen Verfahren nur relativ wenige Zellen (100 - 400) differenziert werden können und dass die Zellzahlen insbesondere bei hohen oder auch sehr niedrigen Gesamzellzahlen in der Regel einem repräsentativen Verteilungsmuster nicht zwingend entspricht.

Die „digitalisierten“ Zellen müssen allerdings bezüglich ihrer Zuordnung noch einmal visuell am Bildschirm kontrolliert und gegebenenfalls durch „Mouseclick“ und Verschiebung in eine andere Kategorie neu klassifiziert werden.

Die Diagnostik von Hämblastosen aber auch von Lymphomen und die

Moderne Leukämiediagnostik

■ Zytomorphologie

(Ausstrich nach Pappenheim, Peroxidase- und Esterasreaktion, Eisenfärbung)

■ Multiparameter-Immunphänotypisierung

(Obligatorisch in der AML-, ALL- und CLL-Diagnostik; Bestimmung der Bestimmung der minimalen Resterkrankung [MRD] und damit der Prognose)

■ Chromosomenanalyse

(Metaphase-Zytogenetik m.H. der Bänderungstechnik)

■ Fluoreszens-in-situ-Hybridisierung (FISH)

(Hybridisierung von DNA-Sondenukturen, die spezifische chromosomale Strukturen identifizieren; Untersuchung auch an Interphasekernen möglich; Verlaufskontrollen, Nachweis von Resterkrankung)

■ Realtime-PCR

(Nachweis minimaler Resterkrankung unter und nach der Therapie)

■ Genexpression und Proteomics

(im Forschungs- und Entwicklungsstadium)

■ Whole Genome Sequencing

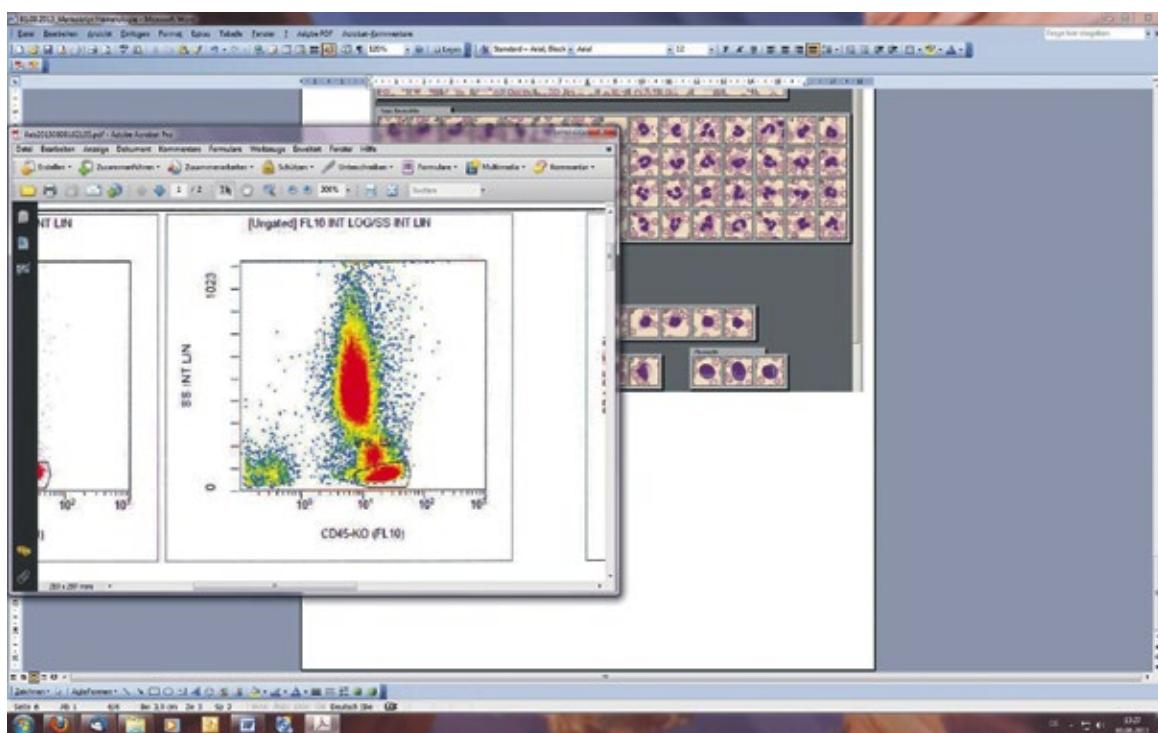


Abb. 2: Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie (Scattergramm)

Abtrennung der reaktiven Veränderungen von neoplastischen Veränderungen insbesondere bei Lymphozytosen sind heute weniger das Feld der Morphologie als vielmehr der durchflusszytometrischen Bestimmung von immunphänotypischen Oberflächenmarkern der Zellen.

Die Leukämiediagnostik war früher eine Domäne der hämatologischen Morphologie. Auf der Basis von zellulären Strukturen (Kern/Plasmarelation, Basophilie des Zytosplasmas, Zellgröße, Nukleoli im Kern, Nachweis von auskristallisierten plasmatischen Granula, den sog. Auerstäbchen) und der Anfärbbarkeit von Zellstrukturen durch spezielle Farbstoffe, wurde vor gut 50 Jahren die FAB-Klassifikation der Leukosen eingeführt. Diese Klassifikation wird in der morphologischen Diagnostik zwar noch häufig verwendet, ist inzwischen aber infolge der diagnostischen Ergänzung durch Chromosomenanalyse und Verwendung von speziellen Oberflächenmarkern zu einer sehr viel subtileren Einteilung weiterentwickelt worden. Unabhängig von den modernen Methoden zur Subtypisierung ist die Orientierung an morphologischen Kriterien noch eine wesentliche Grundvoraussetzung der Diagnostik. Die neue Einteilung der Leukämie basiert zu einem großen Teil auf der Analyse von Chromosomenaberrationen. Zusätzlich fließen in die neue Klassifizierung Oberflächenmarkeranalysen ein.

Moderne methodische Verfahren wie Massenspektrometrie und „Proteomics“ unterstützen einerseits die Diagnose, andererseits erlauben sie potenzielle Rückschlüsse auf der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen.

Ein wesentliches Ziel der Leukämiediagnostik ist der Nachweis bzw. Ausschluss von Resttumormasse (minimal residual disease), wobei insbesondere molekulargenetische Methoden (real-time PCR) zur Anwendung kommen.

Herausforderung der Morphologen

Eine für den Morphologen grundsätzliche Herausforderung ist die Differenzierung von reaktiv oder neoplastisch veränderten Lymphozyten. Auch dem erfahrensten Untersucher gelingt die morphologische Zuordnung nicht in jedem Fall: zu groß ist die morphologische Variabilität selbst der „normalen“ Lymphozyten.

Auch wenn es automatisierte bzw. apparative analytische Ansätze zur Differenzierung neoplastischer und reaktiver Lymphozyten auf Basis der chemischen Membranbeschaffenheit und der Menge an fluoreszierenden biologischen Material in der Zelle gibt, so bleibt die tatsächliche Zuordnung der Zellen zu den verschiedenen Lymphomentitäten der Analyse spezifischer Oberflächenmarker überlassen.

Ergänzend werden auch bei den Lymphomen zunehmend zytogenetische und molekularbiologische bzw. molekulargenetische Untersuchungen ergänzend in die Diagnostik eingebracht.

Ziel einer sich von der klassischen Morphologie zu einer molekularen Differenzierung von Hämoblastosen und lymphatischen Systemerkrankungen entwickelnden hämatologischen Diagnostik ist einerseits die bessere Stratifizierung im Rahmen von Therapiestudien und andererseits die Individualisierung der Therapie um ein



Abb. 3: Blast mit multiplen Auerstäbchen (Fagottzelle) bei Promyelozytenleukämie

sche Diagnostik einen regelrechten Quantensprung: Dieses „Whole Genome Sequencing“ - vor Jahren noch höchst kostenintensive Methode - wird sicherlich in naher Zukunft zu einer Routinemethode werden. Allerdings sind die hohen Investitionen für die notwendigen apparativen Ausstattungen im Verhältnis zu den im Routine-labor relativ weniger häufigen Hämoblastosen und Lymphome unwirtschaftlich. Daher wird diese zukunftsgerichtete Diagnostik dem hämatologischen Speziallabor mit einem überregionalen Einsenderklientel vorbehalten bleiben.

| <http://ilab.med.uni-rostock.de> |



optimales Ergebnis der Behandlungsversorgungen sicherzustellen.

Die moderne Leukämie- und Lymphomdiagnostik basiert zunehmend auf genetischen und molekulargenetischen Verfahren. Durch die Einführung der Sequenzierung des Gesamtgens macht die hämatologi-



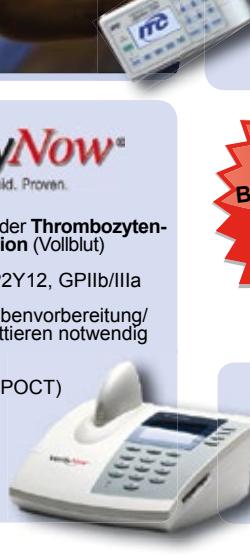


Hemochron®
SIGNATURE ELITE
Whole Blood Microcoagulation System

- Gerrinungstest am POC
- ACT+/-LR, PT, APTT (zitr. und unzitr.)
- Integrierter Barcodeleser
- Automatische Qualitätskontrolle
- direkter LAN-Anschluss
- RiliBÄK konform (POCT)

VerifyNow®
Easy. Rapid. Proven.

- Messung der Thrombozyten-Aggregation (Vollblut)
- Aspirin, P2Y12, GPIIb/IIIa
- keine Probenvorbereitung/ kein Pipettieren notwendig
- RiliBÄK-konform (POCT)



DIVI Leipzig
04.-06.12.2013
Besuchen Sie uns an
STAND B12

Keller Medical GmbH
Wiesbadener Weg 2A
65812 Bad Soden
Tel.: 06196.561630
Fax: 06196.5616319
info@keller-medical.de
www.keller-medical.de

WISSENSCHAFTSBASIERTE DIAGNOSTIK

HOCHPATHOGENER ERREGER

Der schnelle und verlässliche Nachweis gefährlicher Infektionskrankheiten wie Pocken oder Milzbrand ist eine der Aufgaben des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr in München.



Dr. Sabine Schmoldt, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

Was ist der Auftrag des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr?

Als Ressortforschungseinrichtung des Bundes befasst es sich wissenschaftlich mit den medizinischen Aspekten einer Vielzahl von Infektionserregern und Biogiften, die potenziell als biologische Kampfstoffe (B-Agenzien) eingesetzt werden können. Das Fachgebiet wird auch mit dem Begriff Medizinischer B-Schutz bezeichnet. Einer der Schwerpunkte ist die Entwicklung diagnostischer Verfahren zum Nachweis von Erkrankungen durch B-Agenzien sowie zur Aufklärung von mutmaßlich durch sie hervorgerufenen Krankheitsausbrüchen. Eine Reihe von Methoden zum direkten Erreger-Nachweis oder zum Nachweis der Immunantwort des Wirts wurden mit besonders hohen Ansprüchen an die Zuverlässigkeit entwickelt, nach den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes validiert und durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN EN ISO/IEC 15189 für Medizinische Laboratorien im Jahr 2012 erfolgreich akkreditiert.

Welche Agenzien gehören zum Leistungsspektrum der Diagnostik?

Zu den in Frage kommenden Verursachern von gefährlichen Infektionskrankheiten gehören zahlreiche Bakterien, wie z.B. *Bacillus anthracis* (Milzbrand, Anthrax), *Yersinia pestis* (Pest) oder *Francisella tularensis* (Tularämie), Viren wie Orthopockenviren oder Hämorrhagische-Fieber-Viren,

aber auch Biogifte (Toxine, z. B. Rizin). Bei den durch diese Agenzien ausgelösten Krankheiten handelt es sich in aller Regel um in der Natur selten vorkommende, schwere, zum Teil tödlich verlaufende und teilweise von Mensch zu Mensch übertragbare Infektionen. Diese zweifelsfrei zu diagnostizieren und damit eine möglichst rasche Behandlung zu ermöglichen, ist eines der Ziele der Forschung und Entwicklung im Medizinischen B-Schutz. In mehreren Forschungsabteilungen des Instituts wurden daher Verfahren zum Nachweis der Erbsubstanz des Erregers und dessen kulturelle Anzucht sowie zum Nachweis von Antikörpern bei entsprechenden Infektionen und Expositionen entwickelt. Für jeden Erreger wurden komplexe Untersuchungsalgorithmen (Hintereinanderschaltung von verschiedenen Tests zur Erzielung einer diagnostischen Aussage) aufgestellt, die mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Aussage über das Vorhandensein des untersuchten Parameters im Untersuchungsmaterial ermöglichen. Zusätzlich zu den typischen als potenzielle biologische Kampfstoffe bekannten Agenzien wird die Diagnostik für differenzialdiagnostisch relevante natürlich vorkommende Infektionserreger angeboten. Am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr sind außerdem die Konsiliarlaboratorien für Tularämie und Brucella beheimatet. Den Konsiliarlaboratorien vergleichbare Leistungsumfänge stehen auch für Rickettsien, Burkholderia pseudomallei (Melioidose), Orthopockenviren und *Bacillus anthracis* zur Verfügung. Das gesamte Leistungsspektrum umfasst 120 Untersuchungsparameter für insgesamt 29 Krankheitserreger und ist auf der Homepage des Instituts im Analysenverzeichnis einsehbar.

Was unterscheidet die Diagnostik im medizinischen B-Schutz von der „normalen“ Medizinischen Mikrobiologie?

Bei den Erregern mit einem Risikopotenzial als biologische Kampfstoffe handelt es sich überwiegend um Viren und Bakterien der Risikogruppe 3 (WHO). Gezielte Tätigkeiten zu deren Nachweis müssen daher in einem Laboratorium der Schutzstufe 3 (BSL3) durchgeführt werden. Alle Testverfahren wurden daher auf BSL3-Bedingungen angepasst (siehe Abb.). Aufgrund der möglichen Konsequenzen des Nachweises eines biologischen Kampfstoffes werden



Arbeiten im Laboratorium der Schutzstufe 3 im Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr.

an die Zuverlässigkeit der Verfahren besondere Anforderungen gestellt. Auch seltene Varianten der Erreger müssen zum Beispiel sicher erfasst bzw. ausgeschlossen werden können. Bei den meisten im Medizinischen B-Schutz eingesetzten diagnostischen Tests handelt es sich um in-vitro-Diagnostika aus Eigenherstellung (In-house-Verfahren), da für diese Zwecke geeignete kommerzielle Tests meist nicht zur Verfügung stehen. Dies bedeutet, dass – im Gegensatz zu den CE-markierten kommerziellen Produkten – Entwicklung und Validation durch den Anwender selbst durchgeführt werden müssen. Alle Tests und Arbeitsabläufe müssen außerdem in ein Qualitätsmanagementsystem eingebunden und fortwährend überwacht werden. Die europäische in-vitro-Diagnostika-Richtlinie, die Akkreditierungsnorm (DIN EN ISO 15189), aber auch nationale Vorgaben, wie z.B. die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK), stellen dabei hohe Anforderungen. Eine externe Qualitätssicherung erfolgt national und international in militärischen und zivilen Diagnostik- und Forschungsverbünden, insbesondere durch die Teilnahme an Ringversuchen.

Was sind die häufigsten Fragestellungen?

Schwerpunkte im Einsendegut bildeten in den letzten Jahren Fragestellungen, die an die durch das Institut betriebenen Konsiliarlaboratorien für Tularämie und Brucella gestellt wurden, sowie die Differenzialdiagnostik importierter tropischer Virusinfektionen. Häufig werden auch Untersuchungsmaterialen mit der Verdachtsdiagnose einer Rickettsien-Infektion eingesandt. Die Beratung der Einsender betrifft, neben Fragen zur Therapie der Patienten, oft die postexpositionelle Prophylaxe nach Labor-Exposition gegenüber Erregern der Risikogruppe 3 (z. B. Brucellen).

| www.instmikrobiow.de |

DIE BEDEUTUNG DER KLINISCHEN MIKRO-BIOLOGIE FÜR DAS KRANKENHAUS

Infektionskrankheiten haben einen hohen Stellenwert für im Krankenhaus behandelte Patienten. In Deutschland werden jährlich 200000 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, mehr als 150.000 wegen einer Sepsis stationär behandelt.

Prof. Dr. Dietrich Mack, Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik, Ingelheim

Hinzu kommt eine sehr viel größere Zahl von Patienten, die z.B. wegen Haut- und Weichteilinfektionen, Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, Peritonitis, infektiöser Diarrhöe, komplizierter Harnwegsinfektionen, Reiseerkrankungen und opportunistischer Infektionen bei Immunsuppression stationär behandelt werden. Zusätzlich erkranken in Deutschland jährlich 400 - 600.000 Patienten während eines stationären Aufenthalts an einer im Krankenhaus erworbenen Infektion: am häufigsten sind postoperative Wundinfektionen (24,7%), Harnwegsinfektionen (22,4%), untere Atemwegsinfektionen (21,5%), Clostridium difficile-assoziierte Diarrhöe (6,6%) und primäre Sepsis (6,0%). Jährlich sterben in deutschen Krankenhäusern 10-15.000 Patienten an einer nosokomialen Infektion. Es wird angenommen, dass 20-30% der nosokomialen Infektionen vermeidbar wären. Die Bedeutung von Infektionen im Krankenhaus zeigt auch, dass fast ein Viertel aller Patienten in einer repräsentativen Stichprobe deutscher Kliniken mit Antibiotika behandelt wurden.

Wirksame Antibiotika und Antimykotika sind Eckpfeiler einer erfolgreichen modernen Medizin. Viele therapeutische Verfahren werden immer invasiver und die Patienten durch die Veränderungen in der Altersstruktur aber auch durch Multimorbidität und iatrogene oder erworbene Abwehrschwäche immer anfälliger für infektiöse Komplikationen. Die erfolgreiche Waffe „Antiinfektiva“ droht stumpf zu werden. Waren in den 90er Jahren insbesondere Gram-positive Erreger

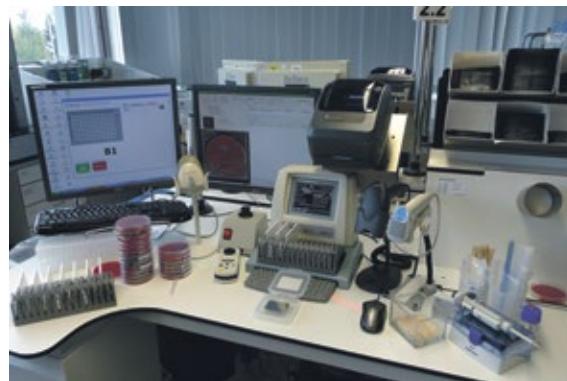


Abb. 1: Integrierter Kiestra Arbeitsplatz mit Scannern für Kiestra ReadA-Browser, VITEK-2 (BioMerieux), und MALDI Biotyper (Bruker) im Bioscientia Labor Ingelheim.

wie MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) Problemkeime, sind im zweiten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts zusätzlich multiresistente Gram-negative Stäbchenbakterien mit Extended-Spektrum-ß-Lactamassen (ESBL) und Carbapenemases wie Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii von zunehmender Bedeutung. Die Entwicklung neuer Antibiotika ist in den nächsten Jahren, insbesondere für diese Problemkeime, nicht zu erwarten, da die Pipeline der Entwicklung in der Industrie ausgetrocknet ist. Deshalb sind wir darauf angewiesen, mit dem vorhandenen Arsenal auszukommen und dieses entgegen der zunehmenden Antibiotika-Resistenzentwicklung wirksam zu erhalten.

Infektionsschutzgesetz

Dem trägt auch der Gesetzgeber im §23 Infektionsschutzgesetz Rechnung, der durch die KRINKO neue Empfehlungen zum Umgang mit Patienten mit multiresistenten Gram-negativen Stäbchenbakterien, den sogenannten MRGN, erlassen hat. Dies betrifft direkt die Verantwortlichkeit der Leiter von Krankenhäusern, die verpflichtet sind, die Umsetzung der entsprechenden Maßnahmen in ihrem Verantwortungsbereich sicherzustellen. Die Identifizierung des verantwortlichen Erregers bei Infektionen oder von Erregern mit besonderen Resistenzen haben direkte, erlösrelevante Konsequenzen durch entsprechend dotierte Haupt- oder Nebendiagnosen, die im Rahmen des DRG-Systems kodiert werden können.

Der Klinische Mikrobiologe und die Krankenhausärzte sind Partner bei der Lösung dieser vielfältigen Probleme. Dies erfordert eine regelmäßige und umfassende Kommunikation,



Abb. 2: Urinkulturplatten im ReadA-Browser von Kiestra. Agarplatten werden automatisch nach festgelegten Inkubationszeiten fotografiert und archiviert.

vorwiegend telefonisch. Das Bioscientia Labor Ingelheim bietet in diesem Rahmen Infektionsdiagnostik mit modernsten Verfahren einschließlich MALDI-TOF Massenspektrometrie zur Erregeridentifizierung, molekularbiologische Erregeridentifizierung, sowie einer der ersten Automatisierungen (Kiestra) in der Mikrobiologie in Europa. Abbildung 1 zeigt einen solchen integrierten Arbeitsplatz im Labor, der die technischen Mitarbeiter maximal unterstützt, schnellstmöglich, verlässlich und reproduzierbar Erregeridentifizierung und Resistenzbestimmung nach den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften durchzuführen. Das Kiestra-System fotografiert Kulturen automatisch, die dauerhaft für eine virtuelle infektiologische Visite zur Verfügung stehen (Abb. 2). Hinzu kommen der molekularbiologische Erregernachweis, die Mykobakterien-(TB)-diagnostik einschließlich Kultur, molekularem Nachweis und Resistenzbestimmung sowie die infektionsserologische Diagnostik. Die Zusammenarbeit von Spezialisten aus Bakteriologie, Virologie, Mykologie und Parasitologie ermöglicht eine Infektionsdiagnostik aus einer Hand, die in ihrer klinischen Relevanz durch die enge Kooperation mit dem Bioscientia Zentrum für Hygiene und Infektionsprävention (ZHI) ergänzt wird.

Auf dieser Basis bietet der Klinische Mikrobiologe Beratung für das Management komplexer Fälle bezüglich der empfehlenswerten Diagnostik und der dafür erforderlichen Materialien einschließlich besonderer Präanalytik sowie für das Therapie- und Hygienemanagement im Einzelfall. Der Autor war einer der ersten Klinischen Mikrobiologen in Deutschland, der regelmäßige klinische Visiten auf Intensivstationen seiner Klinik

etabliert hat. Andere Kollegen in der Abteilung verfügen z.B. über eine zusätzliche Facharztanerkennung als Internist und kennen so die klinischen Probleme auch aus eigener Anschauung. Bei Nachweis von multiresistenten Erregern kann im Konsil mit dem behandelnden Kollegen Besiedelung von Infektion abgegrenzt werden und die Entscheidung für oder gegen eine Therapie getroffen werden. Bei Therapiebedarf hilft der klinische Mikrobiologe anhand der differenzierten Resistenzbestimmung (MHK-Werte) eine Kombinationstherapie zu finden, die am ehesten noch Aussicht auf Erfolg bietet. Bei Verdacht auf Gelenkprothesen-Infekt können im Gespräch mit dem Chirurgen die kulturellen Befunde einschließlich der Kultur-Bilder im Zusammenhang mit den histopathologischen Befunden besprochen und die Entscheidung Infektion oder blande Lockerung auf Grund dieser Informationen und dem OP-Befund getroffen werden. Bei infektiöser Endocarditis mit ungewöhnlichen Erregern fällt die Diagnose oft erst in der Zusammenschau auf, da Einzelisolationen gewöhnlich als Kontamination gedeutet werden.

Der Klinische Mikrobiologe hilft auch bei der Definition der lokalen Epidemiologie und Resistenzlage durch jährliche Resistenzstatistiken und Listen mit aufzeichnungspflichtigen Erregern (§23 IfSG). Bioscientia ist darüber hinaus auch an überregionalen Projekten zur Überwachung der Resistenzlage in Deutschland wie der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) beim Robert-Koch-Institut oder den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aktiv.

| www.bioscientia.de |



ZIELGERICHTETE THERAPIEN

Die molekulargenetische Diagnostik in der Onkologie dient als Grundlage zielgerichteter Therapien.

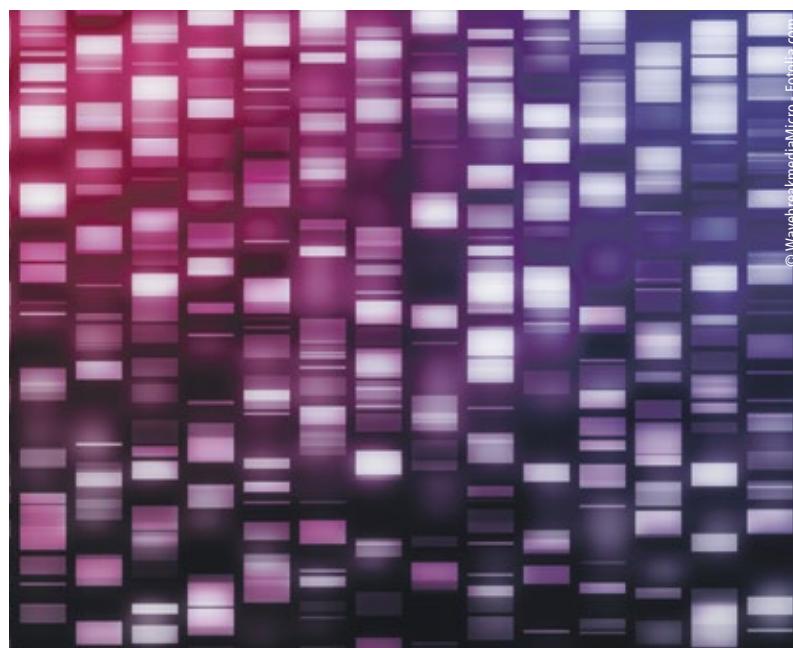


Dr. Anja Hauburger, und Dr. Gudrun Stamminger, Zentrum für Diagnostik, Klinikum Chemnitz

Wachsende Erkenntnisse über die molekularen Ursachen der Tumorentstehung konnten den Weg für neue Strategien in der Krebsbekämpfung durch zielgerichtete Therapien ebnen.

Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik in der Onkologie

Die molekulargenetische Diagnostik hat sich zu einem bedeutenden Instrument zur Charakterisierung onkologischer Erkrankungen entwickelt. Sie ist darüber hinaus ein wichtiges Element in der Entwicklung von Therapiekonzepten. Krebserkrankungen lassen sich in ihrer Heterogenität nun nicht nur im klinischen Verlauf und in der Histologie darstellen, sondern auch auf der ursächlichen, molekularen Ebene differenzieren. Eben diese Heterogenität ist es, die eine besonde-



re Herausforderung an Diagnose und Therapie stellt.

Tumore entstehen meist aus einer Zelle (klonale Entstehung). Diese Zelle erwirbt genetische oder epigenetische Veränderungen, die zelluläre Prozesse beeinflussen, wie zum Beispiel Proliferation oder Apoptose, und ihr dadurch einen Wachstumsvorteil verschaffen. Tochterzellen dieser ersten Zelle sind in der Folge wiederum weiteren Mutationereignissen unterworfen, bis durch die Akkumulation verschiedener genetischer Veränderungen letztendlich Tumorzellen entstehen.

Die Erforschung dieser Prozesse ermöglichte die Identifizierung genetischer Veränderungen, die für die Entstehung von Krebszellen von entscheidender Bedeutung sind. Diese

Aberrationen können als Marker für den malignen Prozess dienen und zum Beispiel zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko oder zur Einschätzung der Prognose der Krebserkrankung eingesetzt werden. Sie sind aber auch, dank der zunehmenden Erkenntnisse über die Rolle von Signalwegen bei der Krebsentstehung, Ziele von neuen selektiven und zielgerichteten Therapien (prädiktive Marker).

So ermöglicht die Charakterisierung von Tumoren auf molekularer Ebene, das Ansprechen auf bestimmte Therapieansätze vorherzusagen und diese Therapien dann zielgerichtet bei den Patienten einzusetzen, die aufgrund der genetischen Beschaffenheit ihres Tumors von ihnen profitieren.

EGFR-Signalweg

Viele prädiktive Biomarker für Tumorerkrankungen sind im Zusammenhang mit der Erforschung des EGFR-Signalwegs identifiziert worden. Epidermale Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR) sind Zelloberflächenrezeptoren. Sie werden durch die Bindung von extrazellulären Wachstumsfaktoren aktiviert und beeinflussen über ihre Tyrosinkinasedomäne intrazelluläre Signalwege, die Proliferation und Apoptose steuern. Bei malignen Prozessen kommt es häufig zu einer verstärkten Aktivierung dieser Signalwege durch eine Überexpression oder Überaktivierung von EGFR-Rezeptoren. Der EGFR-Signalweg bietet sich daher als Ziel von selektiven Therapien an, die durch eine Unterdrückung der abnormen Signale eine Hemmung dieser malignen Prozesse bewirken sollen.

Zur Hemmung von EGFR-Signalen sind verschiedene Strategien etabliert. Anti-EGFR-Antikörper blockieren die Bindung von extrazellulären Wachstumsfaktoren an den Rezeptor. Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen die Aktivität der Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors im Inneren der Zelle.

Anti-EGFR-Antikörper

Anti-EGFR-Antikörper, wie Cetuximab und Panitumumab, kommen beispielsweise beim metastasierenden Kolorektalkarzinom zum Einsatz, bei dem in 80% der Fälle der EGF-Rezeptor überexprimiert wird. Bei der Auswahl der Patienten, die von diesen Therapien profitieren, ist jedoch zu beachten, dass mitunter Mutationen in Proteinen auftreten, die Teil der intrazellulären EGFR-aktivierten Signalwege sind. Solche Mutationen können zu einer konstitutiven Aktivierung dieser nachgeschalteten Signalproteine (vor allem KRAS und BRAF) und damit zu einer Entkopplung des Signalwegs vom EGFR-Rezeptor führen. Aktivierende Mutationen in den Genen für KRAS und BRAF resultieren daher in einer Resistenz gegen anti-EGFR-Therapien und sollten vor dem Einsatz dieser Therapien ausgeschlossen werden. KRAS-Mutationen treten bei 30–40%, BRAF-Mutationen bei 5–10% aller Kolorektalkarzinome auf.

Auch beim Mammakarzinom sind Antikörpertherapien etabliert. Hier findet sich bei ca. 20% der Patientinnen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. HER2 gehört ebenfalls zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren. HER2-positive Mammakarzinome sind mit einer

Übersicht über Wirkstoffe und prädiktive Marker

Indikation	prädiktiver Marker	Analysemethode	Wirkstoff	Erläuterung
Mammakarzinom	HER2-Überexpression	Immunhistochemie, FISH, CISH	Trastuzumab, Pertuzumab Lapatinib	Anti-HER2-Antikörper Tyrosinkinase-Inhibitor
	Östrogen-/Progesteron-rezeptor-Überexpression	Immunhistochemie	Tamoxifen, GnRH-Analoga, Aromatase-inhibitoren	Endokrine Therapie
Kolorektalkarzinom	KRAS-Mutationen (BRAF-Mutationen)	Sequenzierung, PCR	Cetuximab, Panitumumab	Anti-EGFR-Antikörper
Lungenkarzinom (nicht-kleinzelliges)	EGFR-Mutationen	Sequenzierung, PCR	Gefitinib, Erlotinib	Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-spezifisch)
	EML4-ALK-Translokation	FISH, PCR	Crizotinib	Tyrosinkinase-Inhibitor (ALK-spezifisch)
Melanom	BRAFV600-Mutation	Sequenzierung, PCR	Vemurafenib	Tyrosinkinase-Inhibitor (BRAF-spezifisch)
Chronisch Myeloische Leukämie	BCR-ABL-Translokation	FISH, PCR	Imatinib	Tyrosinkinase-Inhibitor (ABL-spezifisch)

Abkürzungen: FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, CISH: chromogene in-situ-Hybridisierung

schlechteren Prognose assoziiert. Allerdings profitieren Patientinnen mit HER2-Überexpression von einer adjuvaten Chemotherapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie. Dafür werden monoklonale anti-HER2-Antikörper, wie Trastuzumab und Pertuzumab, eingesetzt, die die Bindung von Wachstumsfaktoren an HER2 blockieren. Vielversprechende Ergebnisse zeigte in einer aktuellen Studie auch eine Weiterentwicklung des anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab, bei der der anti-HER2-Antikörper mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz gekoppelt wird (Trastuzumab-Emtansin). Mit Hilfe des Antikörpers soll die zytotoxische Substanz zielgenau an den Krebszellen ihre Wirkung entfalten.

Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere Inhibitoren

Die zweite Gruppe von Wirkstoffen, die die Signale von EGF-Rezeptoren beeinflusst, sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren. Sie wirken im Zellinneren auf die Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors, so dass zwar noch Wachstumsfaktoren binden, aber keine Si-

gnalwege im Inneren der Zelle mehr aktiviert werden können. Tyrosinkinase-Inhibitoren werden zum Beispiel bei Brustkrebs (Lapatinib, anti-HER2-Therapie), sowie beim Lungenkarzinom eingesetzt (Erlotinib, Gefitinib).

Vor allem beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom finden sich in 10–30 % der Fälle Mutationen im EGFR-Gen, die zur konstitutiven Aktivierung der Tyrosinkinasedomäne führen. Patienten mit solchen aktivierenden Mutationen profitieren von einer Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib.

Des Weiteren sind Tyrosinkinase-Inhibitoren verfügbar, deren Ziel nicht EGF-Rezeptoren, sondern andere Rezeptortyrosinkinasen sind, die proliferative und apoptotische Prozesse steuern, zum Beispiel die ABL-Tyrosinkinase bei chronisch myeloischer Leukämie (Imatinib) oder die Alk-Tyrosinkinase beim Lungenkarzinom (Crizotinib). Voraussetzung für den Einsatz der Inhibitor-Therapie ist auch hier die genetische Analyse zum Nachweis der entsprechenden aktivierenden Mutationen (BCR-ABL- bzw. EML4-Alk-Translokation).

Für die Therapie des malignen Melanoms wurde ebenfalls ein zielgerichteter Inhibitor entwickelt: Vemurafenib. Voraussetzung für die Wirkung dieses Inhibitors ist die Veränderung der Aminosäure Valin 600 im BRAF-Protein, das, wie bereits erwähnt, Teil des EGFR-Signalweges ist und durch diese Mutation konstitutiv aktiviert wird. Etwa 70 % der Patienten mit malignem Melanom tragen die Mutation.

Perspektiven und neue Technologien

Die Analyse prädiktiver, genetischer Marker und der Einsatz zielgerichteter Therapien hat die progressionsfreie Überlebenszeit bei vielen Krebs-erkrankungen wesentlich verlängert und ist daher heute aus der Entwicklung von Behandlungskonzepten nicht mehr wegzudenken. Dennoch steht die molekulargenetische Charakterisierung von Tumoren und die daran geknüpfte Entwicklung von Medikamenten noch am Anfang. Viele Mutationen, die maligne Prozesse vorantreiben, sind noch unbekannt. Meist spielen mehrere Veränderungen in verschiedenen Signalwegen, die

miteinander vernetzt sind, eine Rolle, so dass die Beeinflussung eines Signalweges durch ein Medikament nicht immer Wirkung zeigt. Wahrscheinlich müssen in vielen Fällen Biomarkerprofile erstellt und mehrere verschiedene Wirkstoffe kombiniert werden, um Erfolge zu erzielen. Solche Kombinationen werden derzeit in Studien untersucht. Hinzu kommt, dass nicht nur genetische und epigenetische Veränderungen, sondern auch Veränderungen auf RNA- und Proteinebene an der Krebsentstehung beteiligt sind. Tumore weisen auch häufig eine hohe genetische Instabilität auf und entwickeln Resistzenzen gegen die angewandten Therapien. Die Entdeckung neuer Biomarker und die Entwicklung neuer Therapien schreitet jedoch voran, vor allem dank neuer Technologien, wie dem Next-Generation-Sequencing, die in Zukunft sicher wesentlich zur Beschleunigung der Entwicklung beitragen werden. Literatur bei den Autoren.



| www.zentrum-fuer-diagnostik.de |

AUTOMATISIERTE ANALYSE DER BLUTKÖRPERCHENSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT

BD (Becton, Dickinson and Company), eines der weltweit führenden Medizintechnologie-Unternehmen, führt zwei neue Geräte zur BSG-Analyse ein.

Die nächste Generation der BSG-Geräte von BD, BD Sedi-20 & BD Sedi-40, verbessert die klinischen Ergebnisse durch eine standardisierte BSG-Analyse im Labor oder direkt vor Ort.

BD, eines der weltweit führenden Medizintechnologie-Unternehmen, führt zwei neue Geräte zur BSG-Analyse ein. Im Vergleich zur manuell durchgeführten Westergren-Methode ermöglichen diese eine standardisierte Analyse, präzisere und schnellere Ergebnisse sowie einen effizienten Arbeitsablauf, um die Versorgung der Patienten zu verbessern.

Die Ermittlung der Erythrozyten-sedimentationsrate ist ein gängiges Verfahren zur Feststellung von Krankheiten und ihres Schweregrades. In Laboren mit hohem Arbeits-



Blutsenkungsgerät BD Sedi-40

aufkommen sind optimierte und effiziente automatisierte Analyseverfahren enorm wichtig, da pro Jahr immer mehr solcher Tests durchgeführt werden und die Labore aufgrund des steigenden Kostendrucks mit ihren Mitteln sparsam umgehen müssen.

Die manuelle BSG-Analyse birgt die Gefahr von Fehlern, die während des Analyseprozesses auftreten können. Die neuen BSG-Geräte BD Sedi-20 und BD Sedi-40 in Kombination mit den BD Seditainer Röhrchen ermöglichen ein standardisiertes Analyseverfahren, das präzisere und schnellere Ergebnisse liefert. Mit einer Analysezeit von 30 Minuten bei den neuen Geräten im Vergleich zu

einer Stunde bei der standardisierten Westergren-Methode verringert sich die Zeit bis zum Erhalt des Ergebnisses um 50 %. Der Wechsel von einem offenen manuellen Verfahren zu einem automatisierten geschlossenen Verfahren verbessert zudem die Sicherheit von Beschäftigten im Gesundheitswesen, da das Risiko eines Kontakts mit Krankheitserregern geringer ist.

Das BD Sedi-20 Senkungsgerät kann innerhalb von einer Stunde 20 BSG-Analysen durchführen. BD Sedi-40 mit integriertem Barcodeleser und Probenmischer kann innerhalb von einer Stunde 40 BSG-Analysen durchführen. Dank des Barcodele-

sers ist eine schnelle und korrekte Eingabe der Informationen zur Probenidentifikation sichergestellt, da eine falsche Probenidentifikation ein häufig auftretender Fehler während der präanalytischen Phase ist. Der integrierte Probenmischer garantiert ein gleichmäßiges und standardisiertes Durchmischen der Probe, um ein präzises Ergebnis zu gewährleisten. BD Sedi-40 kann zudem an ein Laborinformationssystem angeschlossen werden und ermöglicht damit eine automatische Übertragung der Ergebnisse.

Wenn Sie mehr über das Produkt erfahren möchten, setzen Sie sich mit Ihrem BD-Vertreter vor Ort in Verbindung.

DGKL Tagung: Stand 25

Kontakt:
Steffen König
BD Diagnostics - Preanalytical Systems
Tullastr. 8-12 · 69126 Heidelberg
www.bd.com/de

MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIK IN DER ONKOLOGIE

In westlichen Industrieregionen liegen bösartige Tumorerkrankungen hinter den Herz-Kreislauferkrankungen bisher an zweiter Stelle der Sterblichkeitsstatistiken.

Prof. Dr. Michael Neumaier, Institut für Klinische Chemie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg

Dies ist insbesondere den in einer Vielzahl von Organen auftretenden Karzinomen geschuldet. Tumorentwicklung und Progress kommen durch Defekte von Genen zustande, die in den jeweiligen Geweben von wesentlicher Bedeutung sind: Man könnte sagen „Tumorerkrankungen sind eine Erkrankung solcher wichtiger Gene“. Die Vielzahl der molekulargenetischen Defekte und die daraus resultierenden ausgesprochene biologische Heterogenität ist dafür verantwortlich, dass sich bösartigen Erkrankungen bis heute selbst den neuesten und vielschichtigsten Therapieregimen effektiv entziehen. Trotz des erheblichen Kenntniszuwachses der letzten 30 Jahre und der Aufklärung wichtiger Mechanismen hinter der Pathobiochemie des malignen Wachstums bleiben Tumorerkrankungen aufgrund ihrer Formen- und Artenvielfalt weiterhin

die komplexeste Herausforderung für die molekulare Medizin. Deren Erfolg steht oder fällt mit einer frühen und für therapeutische Weichenstellungen relevanten Diagnostik. Dies stellt besondere Herausforderungen an die medizinisch-diagnostischen Fächer und deren interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Die Labor-gestützte Diagnostik in der Onkologie hat viele Facetten und spannt sich von der Bestimmung des individuellen Tumorriskos beim Gesunden über die Möglichkeiten der Früherkennung, die Sicherung der primären Diagnose, Begleitung des Krankheitsverlaufs sowie die Prognoseabschätzung. Neben dieser spezifischen Diagnostik ist das medizinische Labor stets zentral in Untersuchungen zur Überwachung von Organfunktionen des erkrankten Menschen, wie z.B. zur Anämie- und Gerinnungsdiagnostik, der Analyse von Immun- und Entzündungsreaktionen, der Überwachung von Organfunktionen wie Leber und Niere involviert. Für einige gängige Pharmatherapien lassen sich in diesem Zusammenhang auch Wirksamkeit bzw. unerwünschte Nebenwirkungen vorhersagen. Im Folgenden soll kurz die gegenwärtigen Möglichkeiten sowie die zukünftig erheblich erweiterten Potenziale der labormedizinischen Diagnostik in der onkologischen Diagnostik beleuchtet werden.

Prädisposition

Genetische Faktoren spielen für die Entstehung von Tumorerkrankungen

eine komplexe Rolle, wobei die traditionelle Unterscheidung von „klassisch vererbten“ und „spontan auftretenden“ Tumoren zu grob ist und im Lichte neuerer molekularer Erkenntnisse nicht zutrifft. Vielmehr kennen wir heute eine Vielzahl von Genen, die in der Bevölkerung als genetische Varianten vorkommen und jeweils für sich alleine genommen eine kaum messbare Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, an einem Krebs zu erkranken bedeuten. Eine gehäufte Zahl solcher sog. „Niedrigpenetranz-Gene“ erhöht Tumorrisko deutlich. Dies wird in Familien mit erhöhter Tumorneigung gefunden und zeigt, dass niedrige Einzelrisiken sich kumulativ verhalten können und in Zusammenhang mit tumorfördernden Lebensgewohnheiten oder Umwelteinflüssen eine klinische Bedeutung gewinnen können. Da solche genetischen Niedrigrisiko-Varianten sehr einfach z.B. aus der DNA weißer Blutzellen analysiert werden kann, ergibt sich hier eine Domäne zukünftiger fachgebundener prädiktiver Gendiagnostik, um die Träger einer erhöhten Anzahl solcher Varianten hinsichtlich ihres Erkrankungsrisikos sowie möglicher individueller Vermeidungsstrategien gegen diesen multifaktoriell verursachten Krankheitskreis zu beraten.

Screening und Früherkennung

Tumoren können sich aufgrund der zugrundeliegenden molekularen Defekte früh durch Veränderungen ihrer Genexpression oder ihres Metabolismus verraten. Basierend hierauf ließen sich seit den 1970er Jahren viele Biomarker (Tumormarker) identifizieren, die sich in Blut sowie auch in Gewebe nachweisen lassen. Die Hoffnung, mit solchen Markern erfolgreiche Screening- und Früherkennungsprogramme aufzubauen, hat sich aber nicht erfüllt. Ein prominentes und aktuelles Beispiel hierfür ist das Prostata-spezifische Antigen (PSA), das in Europa und den USA in großen randomisiert-prospektiven Langzeitstudien an fast einer Viertel Million Männern auf sein diagnostisches Potenzial zur Senkung der Tumorsterblichkeit untersucht wurde. Jedoch waren die Ergebnisse für klinisches Management nicht nur wenig aussagekräftig – die Studien widersprachen sich auch hinsichtlich des grundsätzlichen Nutzens von PSA. Für andere Tumormarker existieren keine auch nur annähernd umfangreichen Unter-

suchungen. Deswegen und aufgrund nicht ausreichender Spezifität dieser sehr empfindlich nachweisbaren Marker werden sie von internationalen Arbeitsgruppen oder Leitlinien für Screening und Primärdiagnose durchgängig nicht empfohlen.

Staging und Progress

Dennoch erlauben die Messungen von Tumormarkern im Serum heute noch eine Stadieneinteilung oder Verlaufsbeobachtung unter Therapie. Die Entscheidung, welcher Marker sich eignet, muss auf Basis des vorliegenden Tumors und der Voruntersuchungen zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung getroffen werden. Im Krankheitsverlauf zeigt die labormedizinische Dynamik der Markerkonzentrationen oftmals einen monatelangem Vorlauf eines Progresses noch vor Ansprechen anderer diagnostischer Verfahren.

Zukünftige Möglichkeiten des diagnostischen Labors

Wir wissen heute, dass Tumorzellen ständig in großer Zahl im Körper zugrunde gehen. Hierdurch gelangen größere Mengen von Nukleinsäuren (mRNA, mikro-RNA und DNA) in die Zirkulation und können durch Blutentnahme gewonnen werden. Insbesondere die tumorspezifischen Mutationen lassen sich aus dieser sog. „circulating free DNA“ (cfDNA) isolieren und untersuchen. Die Labormedizin hat damit die Möglichkeit, ein „liquid Profiling“ im Sinne eines „Täterprofils des Tumors“ durchzuführen. Der hochempfindliche Nachweis aus dem Blut stellt einen Quantensprung in der labormedizinischen Diagnostik dar und kann unmittelbar nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose – d.h. schon vor einer chirurgischen Primärtherapie – wesentliche Hinweise auf wichtige molekulare Defekte des Tumors geben. Vor dem Hintergrund unserer Kenntnisse des Zellstoffwechsels können so „Achillesferse im Tumorstoffwechsel“ aufgespürt werden, um einem Tumorgeschehen früher therapeutisch entgegenzutreten.

| www.ma.uni-heidelberg.de |
| www.klinikum-mannheim.de |

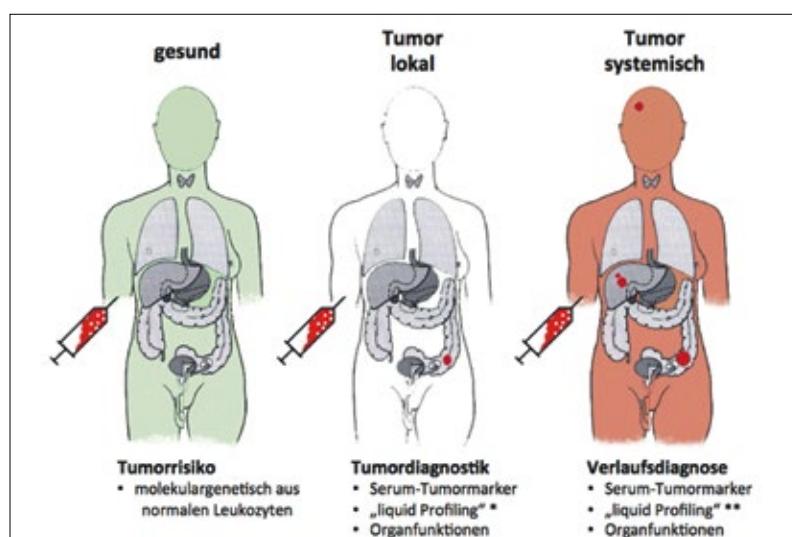


Abb. 1: aktuelle und künftige Möglichkeiten der labormedizinischen Diagnostik aus dem Blut in der Onkologie.

* zirkulierende freie DNA (cfDNA) des Tumors im Plasma und zirkulierende Tumorzellen;
**) Veränderung des molekularen Tumor-Profils im progredienten/metastasierten Stadium

STRAHLENTHERAPIE VON MORGEN: TUMORSTAMMZELLEN ERKENNEN, MARKIEREN, ANGREIFEN

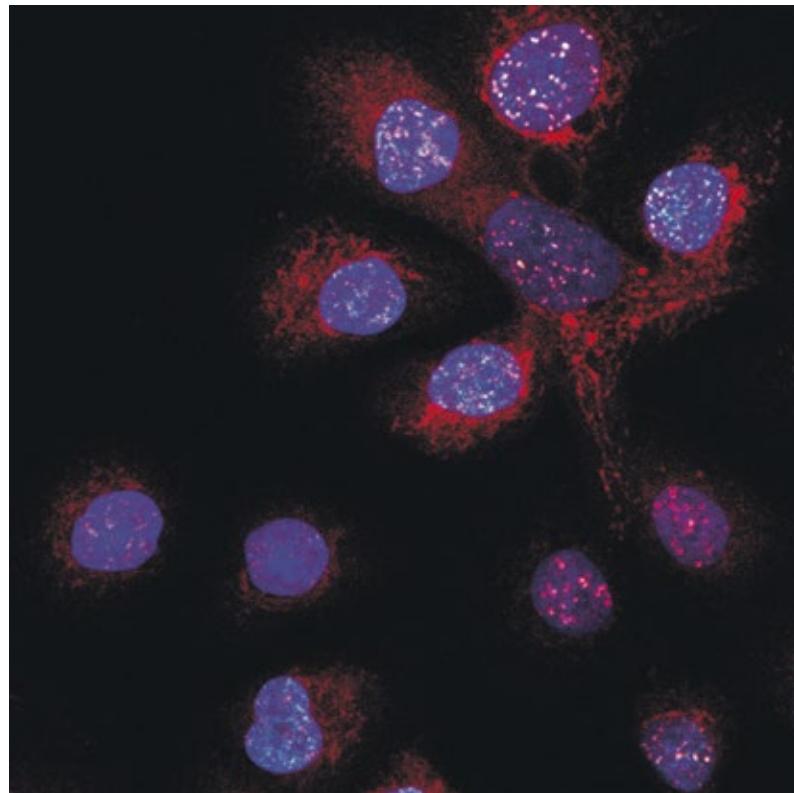
Wie Biomarker die Strahlentherapie von morgen unterstützen könnten, erforschen Mitarbeiter des interdisziplinären Forschungszentrums OncoRay in Dresden. Die radionuklidische Behandlung von morgen nimmt dann die sogenannten Krebsstammzellen in den Blick und tötet sie ab.



Prof. Dr. Michael Baumann, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und Zentrum OncoRay, Dresden

Die Strahlentherapie von Krebserkrankungen könnte in Zukunft gezielt auf Stammzellen ausgerichtet werden, die für Tumorwachstum und Metastasenbildung verantwortlich sind. Um Tumorstammzellen im Körper von Krebspatienten aufzuspüren, arbeiten Wissenschaftler am Nationalen Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie- OncoRay an der Technischen Universität Dresden derzeit an der Entwicklung spezieller Biomarker: Gelingt es, die gefährlichen Krebszellen mithilfe dieser Marker sicher zu orten, könnten sie mit leistungsstarken Bestrahlungsgeräten ins Visier genommen und „abgetötet“ werden. Das Erkennen und Markieren von Tumorstammzellen wäre ein entscheidender Schritt in der Verbesserung der Krebsbehandlung und somit einer Verbesserung der Heilungsraten.

Die Strahlentherapie ist neben systemischen Behandlungen mit Chemotherapeutika und chirurgischen Eingriffen eine der drei Säulen moderner Krebstherapien. Hocheffektiv,



Visualisierung von DNA-Doppelstrangbrüchen nach bestrahlten Tumorzellen. Mit diesem Verfahren der Immunfluoreszenzfärbung können verschiedene Proteine in Zellen sichtbar gemacht werden. Die hellen Punkte im Zellkern (blau) werden Foci genannt und stellen jeweils einen DNA-Doppelstrangbruch dar. Anfärbung des Histons H2AX und des p53-Bindeproteine-1 ermöglicht die Sichtbarmachung dieser DNA-Schäden. Um den Zellkern herum erkennt man das rot angefärbte Aktin-Zytoskelett. Quelle: OncoRay-National Center for Radiation Research in Oncology

zeitlich und räumlich exakt gesteuert, vernichtet sie den Primärtumor und verringert die Gefahr der Tumorstreuung. Eine biologisch individualisierte, technologisch optimale Strahlentherapie ist die Vision des Dresdner OncoRay. Die hier durchgeführte präklinische und klinische Translationsforschung bedarf enger Verzahnung von modernster Biologie, Physik und Medizin, welche vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem Sächsischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst (SMWK) gefördert wird. Die tragenden Institutionen sind das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, die Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden und das Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf.

Krebswachstum durch Tumorstammzellen

Krebstumoren wurden lange Zeit als eine Masse gleichartiger Zellen angesehen, die sich unkontrolliert

vermehren und in der Lage sind, Metastasen auszubilden. In den letzten Jahren haben Wissenschaftler jedoch erkannt, dass nicht alle Krebszellen gleich sind. Diese Heterogenität der Tumorzellen wird in der Forschung mit zwei unterschiedlichen Modellen zu erklären versucht. Das eine geht davon aus, dass der Tumor biologisch homogen ist und alle Krebszellen die Fähigkeit haben, das Tumorwachstum anzustoßen. Das andere Modell geht von einem grundlegenden Unterschied zwischen den Krebszellen aus. Zum unbegrenzten Wachstum tragen im Wesentlichen nur einige wenige Stammzellen bei. Im Tierexperiment kann man sehen, dass die Tiere erkranken, wenn Tumoren mit Stammzellen verpflanzt werden. Ohne Stammzellen im Tumor bleiben die Tiere gesund.

Biomarkern auf der Spur

Um Tumorstammzellen von „normalen“ Krebszellen zu unterscheiden, nutzen die Forscher im Labor speziell

Antikörper, mit deren Hilfe sie die Eiweiße auf der Oberfläche der Tumorstammzellen markieren. Schwieriger ist es, die gefährlichen Zellen im Patienten aufzuspüren: Dies wird erst durch die Entwicklung von Biomarkern zunehmend möglich. Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie oder auch der Kernspintomografie können die Biomarker und damit die Stammzellen sichtbar gemacht werden. Daraus ergeben sich völlig neue Perspektiven für die Strahlentherapie.

Je genauer die Tumorstammzellen markiert werden könnten, desto ziel sicherer können sie später angegriffen werden. Die Radiotherapie ist hier ein wirksames Mittel, da hochdosierte Strahlen Stammzellen in einem breiten Spektrum von Tumoren abtöten. Forschungsarbeiten beschäftigten sich damit, die Strahlen mit Hilfe der bereits heute möglichen Hochpräzisionstherapie auf Stammzellen reichere Bereiche des Tumors zu fokussieren, also die Strahlendosis innerhalb des Tumors entsprechend zu variieren.

Suche nach Markierungsmöglichkeiten

Um die Stammzellen gezielt vernichten zu können, arbeiten die Forscher zunächst noch an deren Markierungsmolekülen. Die verfügbaren Biomarker erkennen zwar die Stammzellen, die Unterscheidung von anderen Tumorzellen ist jedoch noch nicht sicher möglich. Ein Ziel der Dresdener Forschergruppe ist es, besser geeignete Biomarker zu entdecken. Stammzellen sind allerdings kein leichtes Ziel. Sie verändern sich während des Krebswachstums und auch unter dem Einfluss der Therapie. In einigen Fällen können auch neue Stammzellen aus herkömmlichen Krebszellen rekrutiert werden. Krebsstammzellen sind „bewegliche Ziele“, weshalb es nicht einfach ist, die neuen Konzepte umzusetzen. Der Weg zu verbesserten und individualisierten Behandlungsstrategien in der Strahlentherapie ist eingeschlagen.

Literatur beim Autor.

THERAPEUTISCHES DRUG-MONITORING

Für die individualisierte Risikominimierung einer Pharmakotherapie ist ein Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) unerlässlich.



Prof. Dr. Markus J. Schwarz, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum der Universität München



© Paulista - Fotolia.com

Der Kostendruck, der in der medizinischen Versorgung immer stärker spürbar wird, hat zur Folge, dass für jede Untersuchung die Indikationsstellung sehr viel schärfer überprüft wird, als noch vor einigen Jahren. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), das häufig als reines Messen der Medikamentenspiegel angesehen wird, wird häufig aus Sparmaßnahmen auf wenige Indikationen wie die Überwachung der Lithiumtherapie beschränkt. Verschiedene Untersuchungen haben jedoch ein erhebliches Einsparpotenzial durch TDM beispielsweise bei antidepressiver Pharmakotherapie nachgewiesen.

TDM geht weit über das reine Bestimmen der Medikamentenkonzentrationen im Blut hinaus: Ein hilfreicher TDM-Befund beinhaltet eine Bewertung der gemessenen Konzentrationen und gibt dem behandelnden Arzt wichtige Hinweise zur Optimierung der Pharmakotherapie. Letztlich dient dies sowohl der Arzneimittelsicherheit, als auch der Verbesserung des Ansprechens. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf pharmakokinetischen Aspekten.

Um eine sinnvolle Aussage zur Pharmakokinetik treffen zu können, ist es meist wichtig, den Hauptmetaboliten des zu überwachenden Medikamentes mit zu bestimmen. Basierend auf dem Verhältnis von Metabolit zu Muttersubstanz erfolgt die Beurteilung, ob

der Befund auf eine auffällige Verstoffwechselung hinweist. Dabei ist immer auch eine eventuelle unzureichende Adhärenz (partielle Non-Compliance) zu berücksichtigen. Selbst bei der klassischen Indikation, der Überprüfung toxischer Blutspiegel, muss im Falle zu hoher Medikamentenspiegel zwischen einer zu hohen Dosis und pharmakokinetischen Interaktionen oder pharmakogenetischen Auffälligkeiten unterschieden werden. TDM, das die Bestimmung des Hauptmetaboliten mit einschließt gibt hier rasch und einfach den oft entscheidenden Hinweis.

Wichtig für die richtige Beurteilung des Befundes sind verschiedene Voraussetzungen und Angaben: In aller Regel sollte der Steady State erreicht und die Blutentnahme im Talspiegel erfolgt sein. Wichtig sind Angaben zur Höhe und Verteilung der täglichen Dosis des Medikamentes, sowie sämtlicher weiterer Medikamente, die der Patient einnimmt. Weiterhin sollten Angaben zum pharmakokinetisch relevanten Beikonsument, sowie zu pharmakokinetisch relevanten besonderen Umständen oder Erkrankungen gemacht werden.

Für Arzneimittel mit gut definierten therapeutischen Referenzbereichen oder mit einem engen therapeutischen Index ist es sinnvoll, die Blutspiegel für die Dosistitration nach der ersten Verschreibung oder nach Änderung der Dosis zu messen. Dies gilt für Lithium, trizyklische Antide-

pressiva, Neuroleptika und mehrere Antikonvulsiva. Für Lithium ist TDM aus Gründen der Sicherheit zwingend geboten.

Wenn unter den empfohlenen Dosen eine klinische Verbesserung nicht ausreichend ist und das Medikament gut verträglich ist, wird TDM klären, ob das Medikament zu niedrig dosiert ist und es sinnvoll ist, die Dosis zu erhöhen.

quote von etwa 50% hat, ist es wichtig, diese Fragestellung mit einer validen Methode - dem TDM - zu überprüfen. Die gleichzeitige Bestimmung der Metaboliten kann zusätzlich klären, ob das Medikament kontinuierlich genommen wurde, oder V.a. partielle Non-Compliance vorliegt. Zur Interpretation müssen jedoch mögliche Wechselwirkungen mit Ko-Medikamenten, die zu pharmakokinetischen Interaktionen führen, berücksichtigt werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Verdacht auf Non-Compliance

Falls unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer klinischen Verbesserung unter den empfohlenen Dosen verbunden sind, kann die Messung der Blutkonzentration klären, ob die Nebenwirkungen mit zu hohen Wirkstoffspiegeln im Blut verbunden sind und daher die Dosis verringert werden sollte.

Bei Verdacht auf Non-Compliance oder bei mangelnder klinischer Besserung unter der empfohlenen Dosierung stellt TDM ein wertvolles Instrument dar. Die mangelnde Compliance ist ein großes Problem während der Dauermedikation, die beispielsweise bis zu 69% der Patienten mit Schizophrenie oder affektiven Störungen betrifft. Da die auf dem klinischen Eindruck und der Patientenaussage basierende Einschätzung der Compliance eine Treffer-

Kombination mehrerer Medikamente

Dies führt zu einer weiteren wichtigen Indikation für TDM: Die Kombination mehrerer Medikamente - ob nun verschiedener Psychopharmaka oder Internistika - ist tägliche Praxis. Damit einher geht jedoch das Risiko der pharmakokinetischen Interaktion: Bei der Kombination von Medikamenten, die Inhibitoren oder Induktoren arzneimittelmetabolisierender Enzyme sind, werden pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, wenn die Komedikation ein Substrat des gehemmten oder induzierten Enzyms ist. Das für die klinische Praxis wichtigste Enzymsystem ist das der Cytochrom P450-Isomerase.

Oft gibt das TDM erste Hinweise auf das Vorliegen einer solchen Interaktion. Die Anpassung der Dosis in Kombination mit einem Induktor

oder Inhibitor sollte mit Hilfe von TDM geführt werden um den Verlust der Wirksamkeit, schlechte Verträglichkeit oder Intoxikation zu vermeiden. In Bezug auf äußere Einflussfaktoren ist unter anderem an den Zigarettenrauch zu denken, der die Aktivität des Enzyms CYP1A2 induziert. Die Effekte des Rauchens bzw. Rauchstopps sollten berücksichtigt werden, wenn Patienten unter Therapie mit einem CYP1A2-Substrat wie Clozapin behandelt werden.

Rückfallprävention

Rückfallprävention ist ein wichtiges Ziel der Erhaltungstherapie. Regelmäßiges TDM ist eine sehr kostengünstige Methode, um Rückfälle die zur Hospitalisierung führen können zu verhindern. Bei schizophrenen Patienten hat sich gezeigt, dass Schwankungen der Clozapin-Blutkonzentration prädiktiv für Rückfälle und Rehospitalisierungen sind. Bei diesen Patienten kann TDM helfen, das Risiko eines Rückfalls durch die Erhöhung bzw. Einhaltung der Medikation zu reduzieren. Ein Tag stationärer Behandlung im Krankenhaus ist um ein Vielfaches teurer als das TDM eines Medikamentes im Labor durchführen zu lassen.

Genetische Besonderheiten

Bei Patienten, die genetische Besonderheiten der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme zeigen, müssen die Dosierungen angepasst werden. Von besonderer klinischer Relevanz sind hier die genetisch bedingte Varianz in der Aktivität des Enzyms CYP2D6, über das zahlreiche Psychopharmaka wie Risperidon, Aripiprazol etc. verstoffwechselt werden. Da Venlafaxin fast ausschließlich über CYP2D6 verstoffwechselt wird, ist es bei der Behandlung mit diesem Antidepressivum von besonderer Bedeutung, über TDM zunächst eine genetisch bedingte abnormale Verstoffwechslungsrate auszuschließen. Dabei ist das TDM um vieles kostengünstiger, als die Genotypisierung und kann gleichzeitig auch mögliche pharmakokinetische Interaktionen aufdecken. Liegt der V.a. eine genetisch bedingte abnormale Verstoffwechslung über CYP2D6 vor, sollte im nächsten Schritt eine Genotypisierung durchgeführt werden.

Spezielle Patientengruppen

Für spezielle Patientengruppen wie Kinder oder Jugendliche, Menschen mit geistigen Behinderungen oder älteren Patienten, insbesondere Patienten über 75 Jahren, ist TDM sehr zu empfehlen. Insbesondere bei jeder Psychopharmaka-Therapie von

schwangeren oder stillenden Frauen sollte sichergestellt werden, dass die Blutkonzentration des Medikaments im therapeutischen Referenzbereich ist, um das Risiko eines Rückfalls auf der Seite der Mutter zu minimieren und gleichzeitig, um Risiken im Zusammenhang mit der Medikamenten-Exposition des Fötus bzw. des Säuglings zu minimieren. Die renale Clearance und die Aktivität einiger wichtiger Enzyme sind während der Schwangerschaft deutlich verändert (einige sind erhöht, andere wiederum erniedrigt). TDM bei Schwangeren und/oder Müttern sollte mindestens

einmal pro Trimester und innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt durchgeführt werden.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Aspekte, wie der Wechsel der galenischen Zubereitungsform eines Wirkstoffes, oder die zunehmende Verfügbarkeit von gefälschten Arzneimitteln im Internet, sowie spezielle Patientengruppen wie in der forensischen Psychiatrie.

Diese Auflistung der wichtigsten Indikationen für das TDM von Psychopharmaka stellt eine Zusammenfassung der Consensus-Leitlinien dar, die 2012 in der Ausgabe 19/3 in PPT

publiziert wurden und die im Internet kostenfrei heruntergeladen werden können (www.ppt-online.de oder www.agnp.de). Ziel dieser Leitlinien ist es, im klinischen Alltag mit Hilfe von TDM die Psychopharmakotherapie für viele Patienten, insbesondere bei Auftreten pharmakokinetischer Probleme, zu verbessern.

Literatur beim Autor.



www.klinikum.uni-muenchen.de

IHRE MEDIEN FÜR DAS GESUNDHEITS- WESEN



© iStock Fotolia.com

■ Management & Krankenhaus

Die Fachzeitung für Entscheider und Anwender in Klinik, Reha und MVZ

■ M&K kompakt

Das Supplement für Spezialthemen

■ medAmbiente care

Das Fachmagazin für Entscheider in Pflege- und Senioreneinrichtungen

■ Orthopädie im Profil

Die Fachzeitschrift für Orthopäden und Unfallchirurgen

Ihre Ansprechpartner:

Mediaberatung
Dipl.-Kfm. Manfred Böhler
Anzeigenleitung
Tel.: +49 (0) 6201 606 705
manfred.boehler@wiley.com

Susanne Ney M.A.
Account Manager
Tel.: +49 (0) 6201 606 769
susanne.ney@wiley.com

Verlagsbüro
Dr. Michael Leising
Tel.: +49 (0) 3603 8931 12
leising@leising-marketing.de

Redaktion
Ulrike Hoffrichter M.A.
Chefredaktion
Tel.: +49 (0) 6201 606 723
ulrike.hoffrichter@wiley.com

Dr. Jutta Jessen
Redaktion
Tel.: +49 (0) 6201 606 726
jutta.jessen@wiley.com

Christiane Rothermel
Assistenz
Tel.: +49 (0) 6201 606 746
christiane.rothermel@wiley.com

Miryam Preusser
Account Manager
Tel.: +49 (0) 6201 606 127
miryam.preusser@wiley.com



GIT VERLAG

A Wiley Brand

METABOLOMANALYTIK UND KLINISCHES LABOR

Flüssigchromatographie (LC) in Kombination mit Tandem Massenspektrometrie (MS/MS) hat sich als verlässliche und ökonomische Methode vor allem in den Bereichen, in denen die klassischen Verfahren, wie Immunoassays, limitiert sind, wie in der toxikologischen Analytik oder im Therapeutischen Drug Monitoring im klinisch-chemischen Labor bewährt.

Prof. Dr. Joachim Thiery und PD. Dr. Uta Ceglarek, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig



Darüber hinaus hat die Massenspektrometrie ein großes Potential für die Untersuchung des Proteoms und Metaboloms in Körperflüssigkeiten. Diese fast unbegrenzte Möglichkeit für die Multiparameter-Analytik eröffnen der Labormedizin vollkommen neue Möglichkeiten für eine individuelle patientenorientierte Diagnostik.

Wie Proteine liegen auch Metabolite in sehr unterschiedlichen Konzentrationen in Körperflüssigkeiten vor. Im Gegensatz zu Proteinen besitzen Metabolite jedoch die unterschiedlichsten chemischen Strukturen (z.B. funktionelle Gruppen, heterozyklischen Strukturen, konjugierte Doppelbindungen), so dass die präanalytischen und analytischen Anforderungen sehr unterschiedlich sind. Für die Labormedizin stellt die Durchführung von Metabolomanalytik unter den Qualitätsvorgaben der klinisch-chemischen Diagnostik deshalb eine große Herausforderung dar. Verschiedene analytische Konzepte werden im Bereich Metabolomics verfolgt, deren Wertigkeit für die Untersuchung humaner Körperflüssigkeiten unterschiedlich diskutiert wird. Die Gewinnung quan-



Foto: Swen Reichhold

titativer Analysenergebnisse ist dabei für die Laboratoriumsmedizin von besonderer Bedeutung. Die quantitative Analytik von Metabolitenklassen oder kompletten Stoffwechselwegen „targeted Metabolomics“ ist mit Hilfe der LC-MS/MS in Körperflüssigkeiten über einen breiten Konzentrationsbereich unter Hochdurchsatzbedingungen möglich. Durch die fortschreitende technische Entwicklung sind heute mit LC-MS/MS Metabolitenklassen bereits im unteren ng/l-Bereich quantifizierbar. Schnelle Scanzeiten moderner Massenspektrometer (< 10 ms) ermöglichen die simultane Detektion einer Vielzahl von Analyten in Kombination mit schneller Chromatographie. Besonderes Augenmerk muss bei der Analytik von Stoffklassen wie Aminosäuren, PUFA-Metabolite, Oxysterole, Steroide, Endocannabinoids oder Phospholipide auf präanalytische Aspekte gerichtet werden.

Präanalytische Aspekte bei der Analytik von Metaboliten in Körperflüssigkeiten

Die Standardisierung der Präanalytik zur Minimierung des Einflusses von in-vitro Störfaktoren spielt eine entscheidende Rolle in der Metabolomanalytik. Leider sind hier bisher nur wenige systematische Untersuchungen zu Störgrößen und Einflussfaktoren auf die Analytik von Metaboliten erfolgt.

Angefangen von der Auswahl der geeigneten Körperflüssigkeit (Serum, Plasma, Urin), der Art der Probeentnahme (z.B. kapilläre vs. venöse Blutentnahme), oder den verwendeten Blutmonovetten bis hin zur Standzeit vor und nach Zentrifugation der Primärrobe müssen Effekte der Präanalytik untersucht werden. Für die Analytik im Rahmen klinischer oder epidemiologischer Studien müssen darüber hinaus Untersuchungen zur Stabilität der Analyten in der Langzeitlagerung (Biobanking) sowie der

Einfluss mehrerer Einfrier-Auftau-Zyklen überprüft werden. Nicht zuletzt muss der für die LC-MS/MS-Analytik notwendige Probenvorbereitungsschritt sorgfältig standardisiert werden.

LC-MS/MS basierte Metabolomanalytik im Leipziger LIFE-Forschungsprogramm

Die Identifizierung individueller genetischer Prädispositionen sowie die Aufklärung funktioneller Zusammenhänge von Zivilisationserkrankungen ist das Programm des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (LIFE), an dem mehr als 30.000 Probanden und Patienten aus der Region Leipzig teilnehmen. Für das LIFE-Programm wurde eine massenspektrometrische Metabolom- und Proteomplattform entwickelt, um genetische Faktoren und Umwelteinflüsse für die Entstehung von Zivilisationserkrankungen wie Diabetes Typ II, Fettstoffwechselstörungen, KHK, Kognitionsstörungen oder Depression zu identifizieren (<http://life.uni-leipzig.de>). Sprecher des LIFE-Programms sind Prof. Dr. Joachim Thiery (Institut für Laboratoriumsmedizin, ILM, Universitätsklinikum Leipzig) und Prof. Dr. Markus Löffler (Institut für Medizinische Informatik IMISE, Medizinische Fakultät Leipzig).

Für die Erstellung von Metaboliten- und Proteinprofilen verschiedener Stoffwechselwege finden validierte Hochdurchsatzmethoden Anwendung. Derzeit können mit Hilfe der Metabolom- und Proteomanalytik aus nur 0,5 ml Plasma über 400 verschiedenen Enzyme, Stoffwechselprodukte und Signalmoleküle in geringsten Konzentrationen analysiert werden. Die Proben werden unter Einhaltung der für die Metabolom- und Proteomanalytik erforderlichen präanalytischen Qualitätsstandards verarbeitet, sortiert und bei -130 °C in der Biobank bis zur massenspektrometrischen

Analytik gelagert. Die LIFE-Biobank wurde durch Wissenschaftler des LIFE Forschungszentrums gemeinsam mit Forschungs- und Industriepartnern speziell für die Lagerung der LIFE-Bioproben entwickelt.

Mit Hilfe der Massenspektrometrie werden die neuen Biomarker in den LIFE Kohorten analysiert, um ihre diagnostische Aussagekraft für die Früherkennung von Zivilisationserkrankungen zu untersuchen. Gemeinsam mit genetischen Markern sollen sie zur Aufklärung der polygenetischen und umweltassoziierten Ursachen von Zivilisationserkrankungen beitragen und neue Therapieansätze aufzeigen. Die Metabolom- und Proteomanalytik ist damit neben Genom- und Transkriptomuntersuchungen einer der Eckpfeiler zur Erforschung von Zivilisationserkrankungen im Rahmen des LIFE-Projekts.

Danksagung

Diese Publikation wurde gefördert durch LIFE – Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen. LIFE wird finanziert aus Mitteln der Europäischen Union durch den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) und aus Mitteln des Freistaates Sachsen im Rahmen der Landesexzellenzinitiative.

Literatur bei den Autoren.

| <http://ilm.uniklinikum-leipzig.de> |
| <http://life.uni-leipzig.de> |



ARBEITEN MIT SYSTEM – LABORAUTOMATION FÜR DIE PRÄ- UND POSTANALYTIK

Laboratorien im heutigen Umfeld sind gefordert, sichere und hochwertige Diagnostik zu liefern und gleichzeitig den Workflow der Analytik effizient zu gestalten. Durch die Automatisierung von komplexen und arbeitsintensiven Schritten der Prä- und Postanalytik kann damit letztlich eine maßgebliche Straffung der Arbeitsabläufe sichergestellt werden. Mit der frühzeitigen Erfassung des Probeneingangs und einer zeitlich schnellen Zuordnung der angeforderten Analysen wird die Durchlaufzeit bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse entscheidend verringert. Zum einen werden hiermit signifikante Erleichterungen für das Laborpersonal erzielt, zum anderen können durch zügig ermittelte Ergebnisse schnellstens Diagnosen gestellt und erforderliche Therapien eingeleitet werden.

Anforderungen auf einen Blick:

- Verringerung der Probendurchlaufzeit
- Vereinfachung der laborinternen Dokumentation
- Sichere Identifizierung des Probenmaterials
- Automatische Vorsortierung für die Weiterverarbeitung
- Niedrige Fehlerrate

Präanalytische Automatisierungslösungen der Sarstedt AG & Co. im Bereich Stand Alone oder auch modularer Konzepte mit optimal aufeinander abgestimmten Systemkomponenten bieten sowohl für große Laboratorien mit extrem hohem Probenaufkommen als auch für kleine Basislabore die ideale Ausstattung. Aus der Vielfalt der Palette der Lösungen soll hier der BL 1200 ID vorgestellt werden.

Der innovative Bulk Loader organisiert den Probeneingang im klinischen Labor gänzlich neu. Das System ermöglicht es, die unsortiert im Eingangsbereich des Labors ankommenden Proben schnell und effektiv so vor zu sortieren, dass die anschließende Verteilung für die nachfolgenden Prozesse (Zentrifugieren, Aliquotieren, direkte Weiterleitung an Analysengeräte etc.) in optimaler Weise organisiert werden kann. Geschlossene Probenröhren (z.B. S-Monovette®) werden lose, d.h. ohne jede einzelne Röhre separat anzufassen, in die Schütté des Bulk Loaders gegeben.

Nach mechanischer Vereinzelung werden die Röhren durch das integrierte ID-Modul mit Gefäßtyp und ID-Nummer (Barcode) identifiziert.

Die Verteilung und Sortierung kann kundenspezifisch festgelegt

werden, z.B. in Zentrifugenadapter, Ein-/Ausgabe-Trays für Laborstraßen, Analysengeräte-Racks und Standard-Träger. Die Verteilung erfolgt nach fest vorgegebenen Parametern oder probenbezogen nach Informationen aus dem LIS (Laborinformationssystem). Plausibilitätskontrollen ermöglichen das Auffinden und Aussortieren von Fehlerproben.

Vorteile des BL 1200 ID:

- Automatische Probeneingangserfassung und Plausibilitätskontrolle mit Aussortieren von Fehlerproben
- Ideal in Kombination mit allen Analysenstraßen
- Für alle geschlossenen Röhren von 11-16 mm Ø und 80-110 mm Länge, auch mit Zwischenboden
- Geeignet für alle Präparierungen

Kontakt:
Sarstedt AG & Co.
Sarstedtstraße 1,
51588 Nümbrecht
Tel.: 0 22 93-3 05-0
marketing@sarstedt.com
www.sarstedt.com

DGKL Tagung: Stand 35

Ihr Partner in Medizin und Wissenschaft

Blutentnahme & Diagnostische Produkte



Laborautomation & Geräte



Wir freuen uns, zum dritten Mal in Folge den durch die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie ausgeschriebenen Preis für Biochemische Analytik fördern zu dürfen.

Der höchstdotierte Preis der Fachgesellschaft wird im Rahmen eines Festaktes während der Eröffnungsfeier zur 10. DGKL Tagung am Mittwoch, den 23. Oktober, in Dresden verliehen.

Laborartikel & Life Sciences



Medical-Produkte & Transfusion



www.sarstedt.com · info@sarstedt.com

SARSTEDT AG & Co. · Postfach 12 20 · D-51582 Nümbrecht · Telefon (+49) 0 22 93 305-0

PERSONALISIERTE MEDIZIN – KOSTEN-ERSPARNIS AUCH IM STATIONÄREN BEREICH?

Die Weiterentwicklung von Biomarkern und prädiktiven Assays stellen die Grundlage der Personalisierten Medizin dar. Sie verbinden durch eine gezieltere Arzneimittelbehandlung gesteigerte Behandlungserfolge mit einer erhöhten Kosteneffizienz.



Dr. Kai Schulze-Forster, Zentrum für molekulare Onkologie und Dr. Harald Heidecke, CellTrend, Luckenwalde

Der Begriff der Personalisierten Medizin ist ein vogue und in aller Munde. Trotzdem wird oft noch über die Definition gestritten und das Konzept allein wegen dieses Begriffs in Frage gestellt, dem einige Irreführung unterstellen. Wäre es da nicht sinnvoll, nüchtern die Fakten zu analysieren und die Vorteile zu nutzen?

Das Konzept ist schnell beschrieben und auch einleuchtend: Patienten mit einer Erkrankung (z.B. Darmkrebs) werden nicht gleich behandelt, sondern nach weiteren diagnostischen Analysen in verschiedene Subgruppen eingeteilt (Stratifizierung), wobei jede Subgruppe eine spezifische und wirksame Behandlung erhält. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass von der Standardtherapie nicht alle Patienten profitieren, ja teilweise nur 40-50% darauf ansprechen (Responder), bei den restlichen Patienten (Non-Responder) die Therapie aber wirkungslos ist oder sogar schadet (z.B. starke Nebenwirkungen bei Zytostatika).

In den letzten Jahren haben sich diese Möglichkeiten zur Vortestung und gezielten Behandlung sehr erweitert, weil viele Biomarker und ihre Aussagekraft für die Stratifizierung entdeckt und validiert wurden. Dazu haben vor allem Fortschritte in der Gentechnik und die kostengünstige Möglichkeit für DNA-Analysen bei-



Labormitarbeiterin bei der Bearbeitung eines Chemoresistenz-Tests (Cytostatic Predictive Assay).

getragen. Viele sprechen daher von einer Trendwende. Aber man kann es auch als kontinuierliche Entwicklung sehen, die sich rasant beschleunigt hat und nun einen eigenen Namen trägt. Erinnern wir uns an das schon lange bekannte Antibiotogramm, wo individuell durch einen Labortest das am besten wirksame Antibiotikum für einen Patienten ermittelt wird.

Was Biomarker leisten

Biomarker können nicht nur nach einer gesicherten Diagnose den einzuschlagenden therapeutischen Weg weisen, sondern können vielfältig im Lebenszyklus eingesetzt werden: Es gibt Biomarker auch für die Risikoeinschätzung des Auftretens einer Erkrankung, für die Früherkennung, für die Diagnose und für die Prognose. Am häufigsten angewandt werden aber zur Zeit die stratifizierenden Biomarker für die Arzneimitteltherapie. Hierfür wird auch der Begriff „Companion Diagnostics“ verwendet.

Für einige Arzneimittel überwiegend aus der Onkologie ist die Vortestung zwingend in der Zulassung vorgeschrieben. Meist sind dies Biologicals (z.B. Antikörper, die Rezeptoren blockieren, wie Cetuximab oder Panitumumab, die nur bei Patienten mit nicht mutierten K-RAS-Gen angewandt werden dürfen). Hier wird auch der Aspekt der Kosteneinsparung deutlich: Natürlich kostet der zusätzliche diagnostische Aufwand zur Bestimmung der Biomarker Geld, die Ersparnis an Arzneimittelkosten, die sonst bei Non-Respondern „in den Sand gesetzt“ würden, ist ungleich größer. Somit können auch teure moderne Medikamente innerhalb unseres Gesundheitswesens eingeführt werden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, das es Companion Diagnostics nicht nur zur Unterscheidung von Respondern/Non-Respondern gibt, sondern auch zum Ausschluss von Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen auftreten würden und zur Ermittlung

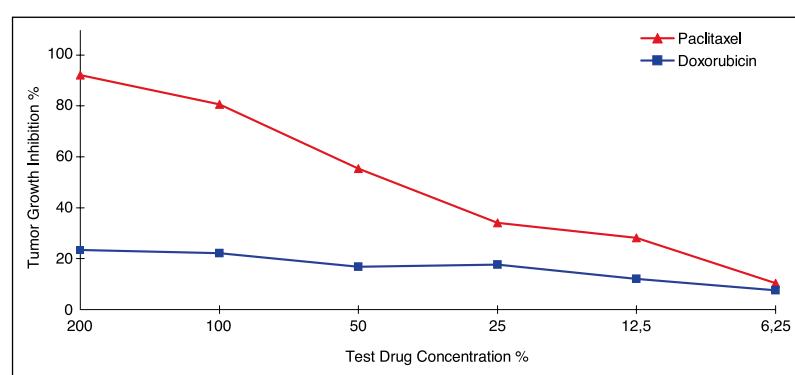
der richtigen Dosierung, da auch die metabolisierenden Enzyme durch Mutationen verändert sind.

CPA – Cytostatic Prediction Assays

Leider sind nicht für alle Fragestellungen Biomarker vorhanden. So ist es trotz Analyse von Gen-Expressionsmustern und Biochip-Analyse bisher nicht vollständig gelungen, das Ansprechen auf die klassischen Zytostatika vorherzusagen. Durch die Fortschritte in den zellbiologischen Methoden konnte eine Verbesserung gefunden werden, die eine Prädiktion ermöglichen. Dadurch können unwirksame Chemotherapiezyklen vermieden werden. In einem funktionellen Testansatz werden direkt isolierte, viable Tumorzellen des Patienten mit den Zytostatika in vitro kokultiviert. Es können sowohl Einzelsubstanzen als auch kombinierte Zytostatikaschemata eingesetzt werden. Die bisherige „in vivo-Testung“ am Patienten entfällt, nach 72 Stunden liegt das Testergebnis dem behandelnden Onkologen vor und die Therapieentscheidung kann getroffen werden. Die Resistenzvorhersage korreliert zu 90% mit dem Behandlungsergebnis. Die Vorteile dieses validierten Verfahrens liegen auf der Hand, es erfolgt eine zeitnahe, optimierte Zytostatikatherapie verbunden mit erhöhten Behandlungserfolgen, unwirksame Substanzen kommen nicht zum Einsatz und die damit verbundenen unerwünschten Wirkungen belasten nicht den Patienten.

Stratifizierung als Zukunftsmodell

Auch in anderen Indikationsgebieten wird versucht, das in der Onkologie Erreichte verfügbar zu machen und Konzepte zu übertragen. Praktisch jedes forschende Pharmaunternehmen entwickelt heutzutage parallel zum Wirkstoff Biomarker, die später als Companion Diagnostics eingesetzt werden können und auch den Erfolg in den klinischen Studien absichern helfen. Dabei spielt der zusätzliche Preis der Diagnostik gegenüber dem Sparpotential gezielt angewandter Arzneimittel und den verringerten Nebenwirkungen keine Rolle.



Ergebnis eines Chemoresistenz-Tests mit einem wirksamen (Paclitaxel) und einem unwirksamen (Doxorubicin) Wirkstoff.



MULTIPLATE ANALYZER

ZUR THERAPIEVERBESSERUNG

Zur Therapieverbesserung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist eine von Roche unterstützte multizentrische Interventionsstudie gestartet.

Die nicht-kommerzielle klinische IIT-Studie (Investigator Initiated Trials) mit dem Namen TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet treatment for Acute Coronary Syndromes) untersucht die Vorteile einer angepassten Antiplättchentherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unter Verwendung des Roche Multiplate Analyzers.

Ziel der TROPICAL-ACS Studie ist es, die bisher standardisierte Behandlung von ACS-Patienten an die individuellen Gegebenheiten der Betroffenen anzupassen, um eine bestmögliche Risikoreduktion für Blutungen und thrombotische Komplikationen gleichermaßen zu erreichen. Es geht also um verbesserte Therapieoptionen und eine individualisierte Therapie mit bereits zugelassenen Medikamenten.

Individualisierte Behandlung kann Kosten senken

Goldstandard bei der Behandlung von ACS-Patienten ist das Einbringen eines Stents und neben einer lebenslangen Behandlung mit Aspirin die anschließende 12 monatige Gabe von Plättchenhemmern wie Clopidogrel oder Prasugrel. Letzteres Medikament hat sich in der TRITON-TIMI 38 Studie bei ca. 14.000 ACS Patienten als potentes Mittel erwiesen, um Reinfarkte und thrombotische Verschlüsse im Stentbereich (Stenthrombosen) zu vermeiden. Allerdings steigt aufgrund der hohen Potenz des Wirkstoffs und der dadurch starken Hemmung der Blutplättchen mit zunehmender Dauer der Einnahme das Risiko von Blutungskomplikationen, die zum Teil auch lebensbedrohlich (z.B. Hirnblutungen) sein können. Ziel von TROPICAL-ACS ist es daher, den Zeitraum für die Gabe von Prasugrel auf eine kurze Akutphase zu reduzieren, um anschließend die Patienten mit Clopidogrel weiterzubehandeln. Untersuchungen haben gezeigt, dass rund 75–80 % der Patienten auf Clopidogrel



gut ansprechen. Dieses Medikament ist als Generikum um den Faktor 10 günstiger als ein Prasugrel-Präparat, insofern würde eine Eingrenzung der Behandlung mit Prasugrel zugleich auch einen ökonomischen Vorteil bringen und dazu beitragen, die Kosten im Gesundheitswesen zu senken.

Ergebnisse statistisch absichern

Um herauszufinden, welche Patienten wie auf die Medikamente anspre-

chen, wird das individuelle Risiko für thrombotische Ereignisse mit Hilfe des Multiplate Analyzer von Roche Diagnostics ermittelt. Roche unterstützt die Studie zudem finanziell, nimmt jedoch keinen Einfluss auf das Studiendesign und die spätere Auswertung der Daten. Auch stehen keine von Roche hergestellten oder vertriebenen Medikamente auf dem Prüfstand. „Eine multizentrische und prospektive Studie, in die europaweit 2.600 Patienten eingeschlossen wer-

TROPICAL-ACS STUDIE

Plättcheninhibitoren wie Aspirin und Clopidogrel sind für die Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für arterielle Thrombosen, z.B. nach Stenteinlagen oder bei akutem Koronarsyndrom von essentieller Bedeutung. Jedoch sprechen nicht alle ACS Patienten im gleichen Maße auf diese antithrombozytäre Wirkstoffe an: 20 bis 25 % aller Patienten mit einer PCI sprechen nicht ausreichend auf eine Therapie mit Clopidogrel an und sind low-responder. Der Multiplate Analyzer bietet die Möglichkeit, hochsensitiv die Wirkung von ASS, Clopidogrel, Prasugrel, IIb-IIIa-Rezeptorantagonisten und von anderen Thrombozytenfunktionshemmern zu bestimmen.

Prasugrel gehört zur neuen Generation der ADP-Rezeptorantagonisten und zeigt sich im Vergleich mit Clopidogrel bezüglich der Reduktion des Thromboserisikos überlegen. Jedoch sind die Kosten erheblich größer als bei Clopidogrel und es setzt Patienten einem erhöhten Blutungsrisiko bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen aus; vor allem, wenn es sich um eine Langzeitbehandlung handelt. Innerhalb der Studie werden 2.600 randomisierte Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Während eine Gruppe weiterhin Prasugrel als Standardtherapie über einen Zeitraum von 12 Monaten erhält, wird die andere Gruppe für einen kurzen Zeitraum von einer Woche nach der PCI mit Prasugrel und im Anschluss in der zweiten Woche mit Clopidogrel behandelt. Patienten, welche auf beide Medikamente gleichermaßen ansprechen, erhalten weiterhin Clopidogrel für die nächsten 11,5 Monate, wohingegen Patienten mit einer erhöhten Plättchenreaktivität unter Clopidogrel in den Folgemonaten Prasugrel erhalten.

den sollen, kann nur mit Hilfe eines finanziell starken Sponsors realisiert werden“, sagt Dr. Sibbing, MD, Projektleiter und Kardiologe am Institut für Kardiologie an der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Der Start der Studie ist für Herbst 2013 vorgesehen. Die Patientenrekruierung wird mit eineinhalb Jahren veranschlagt, an die sich ein 1-jähriges Follow-up anschließt. Nach ca. 3 Jahren wird die randomisierte, open-label Studie abgeschlossen sein und die Ergebnisse können ausgewertet werden. Maßgeblich beteiligt an der Studie ist das Clinical Study Center (CSC) am Klinikum der Universität München. Das Team um Dr. Heike Heise wird beim europaweiten Monitoring unterstützt vom Münchener Studienzentrum, das zur TU München gehört. „Die Studie hat das Potenzial, die Leitlinien zu verändern, wenn wir nachweisen können, dass der potente Wirkstoff Prasugrel nur in der akuten Phase nach dem kardialen Ereignis erforderlich ist, also etwa in der ersten Woche, und eine dauerhafte Behandlung mit moderat wirkenden Plättchenhemmern, wie Clopidogrel, für den Patienten sicherer ist, weil das Risiko für gefährliche Blutungen sinkt“, sagt Dr. Sibbing.

Ergebnisse früherer Studien zeigten bereits, dass es medizinischem Fachpersonal mit Hilfe des Multiplate Analyzers möglich ist, Thrombose- und Blutungsrisiken bei Patienten mit Stent vorherzusagen. Das Konsensuspaper einer „High Platelet Reactivity“-Arbeitsgruppe bestätigte die hohen Vorhersagewerte durch den Multiplate Analyzer und drei kürzlich publizierte Studien mit mehr als 2.000 Patienten bezeugen den Nutzen durch Multiplate für die routinemäßige Steuerung der Antiplättchentherapie bei Patienten mit Stent.

Prof. Christian Zaugg, Global Medical Leader bei Roche Professional Diagnostics, erklärt: „Unsere Unterstützung bei dieser Studie zeugt davon, dass sich Roche klar der personalisierten Medizin verschrieben hat.“

DGKL Tagung: Stand 50

INNOVATIVE ELISA-PLATTFORM FÜR FLEXIBLE DIAGNOSTIK

Die Suche nach neuen Biomarkern (BM) wird seit einigen Jahren sowohl von Unternehmen als auch von der universitären Forschung stark forciert.

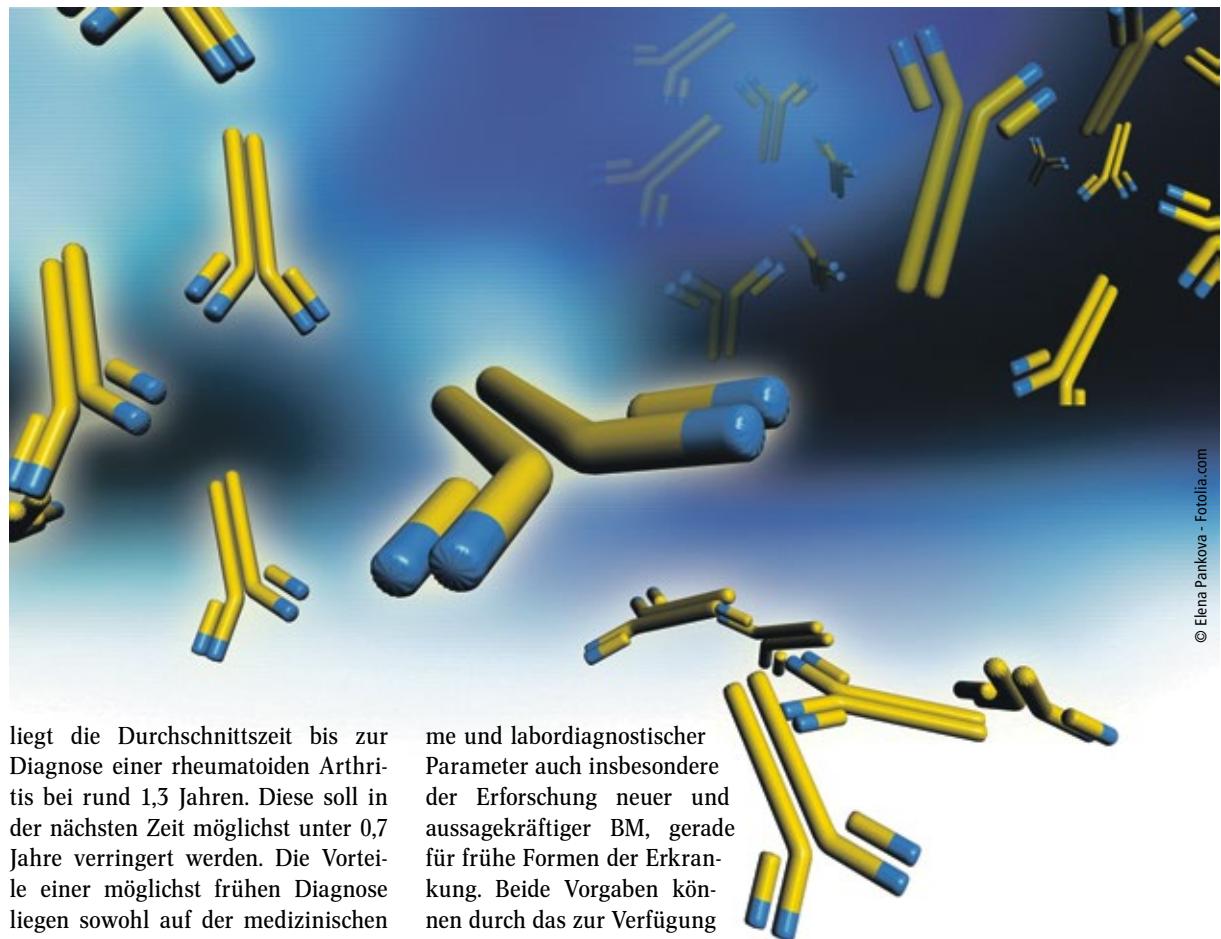


Achim Braukmann, Prof. Dr. Joachim Jose, beide Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Prof. Dr. Matthias Schneider und Dr. Stefan Vordenbäumen, Poliklinik für Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Dies ist der sinnvollen Überlegung geschuldet, Krankheiten früh zu diagnostizieren, die Therapie schnellstmöglich einzuleiten und anschließend bestmöglich zu kontrollieren. Wegen der immens großen Anzahl und der schwer einzuschätzenden Relevanz dieser neuen BM-Kandidaten sei an dieser Stelle lediglich auf die Krankheitsbilder verwiesen bei denen BM am stärksten beforscht werden: Onkologie (Tumormarker; Früherkennung, Optimierung der Medikation und Therapiekontrolle), entzündlich-rheumatische Erkrankungen (Früherkennung, Differentialdiagnose), Diabetes mellitus Typ II (Früherkennung, Risikoeinschätzung), neurodegenerative und psychische Erkrankungen (Früherkennung, Risikoeinschätzung) und die koronare Herzkrankung (Diagnose, Verlaufskontrolle).

Rheumatoide Arthritis

Das Anliegen der finanziell aufwendigen Studien zur Identifizierung neuer BM lässt sich am Beispiel der rheumatoiden Arthritis besonders gut verdeutlichen. Mit rund 800.000 Erkrankten stellt die rheumatoide Arthritis die häufigste chronisch entzündliche Gelenkerkrankung dar. Durch den hohen Leidensdruck der Betroffenen und die immensen Kosten für Therapie, Reha-Maßnahmen und Arbeitsausfälle ist eine möglichst frühe Diagnose und Behandlung im Interesse aller Beteiligten. Trotzdem



© Elena Pankova - Fotolia.com

liegt die Durchschnittszeit bis zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis bei rund 1,3 Jahren. Diese soll in der nächsten Zeit möglichst unter 0,7 Jahre verringert werden. Die Vorteile einer möglichst frühen Diagnose liegen sowohl auf der medizinischen wie auch auf der pharmakoökonomischen Seite und beinhalten bessere Krankheitskontrolle und Prognose sowie geringere Hospitalisierung und Ausfallzeiten der Betroffenen. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es neben der rechtzeitigen Untersuchung bereits bekannter klinischer Sympto-

me und labordiagnostischer Parameter auch insbesondere der Erforschung neuer und aussagekräftiger BM, gerade für frühe Formen der Erkrankung. Beide Vorgaben können durch das zur Verfügung stellen einer neuen flexiblen und kosteffektiven ELISA-Plattform günstig beeinflusst werden.

Surface Display ELISA

Das unter dem Namen Autodisplay bekannt gewordenen bakterielle

Oberflächenexpressionssystem bietet eine solche Plattform, mit deren Hilfe neu identifizierte oder bereits bekannte BM rasch und kostengünstig einem ELISA-Assay zugängig gemacht werden können. Ein großer Vorteil des sogenannten Surface Display (SD)-ELISA ist dabei, dass

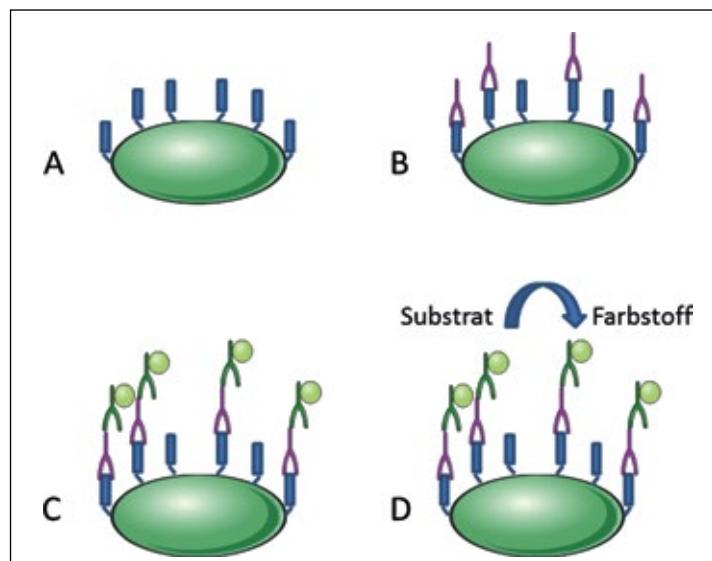


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Surface-Display-ELISA in 4 Schritten
 A) Beschichten der Microtitrplatte mit den antigen-präsentierenden E. coli Zellen.
 B) Inkubation mit dem Patientenserum; Bindung der gesuchten Antikörper
 C) Inkubation mit enzymgekoppeltem Zweitantikörper; Bindung des Zweit-
 an den Erstantikörper
 D) Enzymatische Umsetzung eines Substrates zu einem farbigen Produkt;
 photometrischer Readout

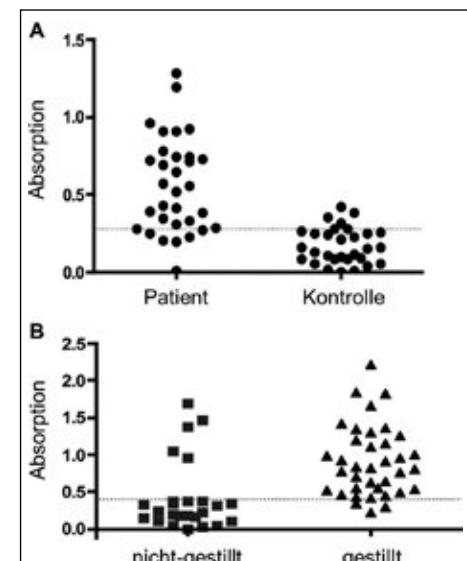


Abb. 2: Darstellung der SD-ELISA-Messungen für 60kDa Ro/SSA (A) und humanes α_{SI} -Casein (B).
 Die gestrichelten Linien beschreiben den kalkulierten „cut-off“-Wert für den jeweiligen Test.

das Antigen nicht aus einem Gewebe oder rekombinannten Wirtsorganismus extrahiert und kosten- und zeitintensiv rein dargestellt werden muss. Stattdessen wird es auf der Oberfläche eines sich selbst vermehrenden Wirtsorganismus (z.B. *E. coli*) dargestellt. Diese Antigen-präsentierenden Zellen dienen dann, wie in Abb. 1 dargestellt, als Ausgangspunkt für einen SD-ELISA mit dessen Hilfe z.B. Serumproben auf Antikörper gegen das jeweilige Protein untersucht werden können. Mittels einfacher biotechnologischer Verfahren ist es so innerhalb kurzer Zeit möglich, ein Antigen als neuen BM zu etablieren und auf Grund der preiswerten und schnellen Herstellung sehr schnell zu validieren. Weder die Komplexität (Proteingröße und Struktur) noch die Herkunft (human, tierisch oder bakteriell) stellen nach derzeitigem Kenntnisstand einen limitierenden Faktor für den Einsatz dieses Verfahrens dar. Etwaige Antikörperreaktionen gegen den Wirtsorganismus können problemlos durch entsprechende Vorbehandlung der Seren egalisiert werden.

Die schematische Darstellung des SD-Elisa in Abb. 1 zeigt die vier grundlegenden Schritte. Zunächst wird eine Microtiterplatte mit den antigen-präsentierenden Bakterien-

zellen beschichtet, die an die hydrophobe Oberfläche adsorbieren. Anschließend wird ggf. vorbehandeltes Patientenserum dazugegeben aus dem die Antigen bindenden Antikörper haften bleiben. Diese werden mit einem Enzym-gekoppelten Zweitantikörper markiert und die enzymatische Reaktion setzt einen photometrisch quantifizierbaren Farbstoff frei. Durch die Auswahl des Zweitantikörpers kann zudem eine Subgruppenanalyse der bindenden Antikörper aus dem Serum erfolgen (IgG1-4, IgE, etc.). Das Verfahren ist durch die einfache Versuchsanordnung leicht zu automatisieren und ermöglicht so auch das Verarbeiten einer größeren Probenzahl.

Mit Hilfe des SD-ELISA konnten bereits humane Serum Antikörper gegen 60kDa Ro/SSA (BM beim Sjögren-Syndrom, Abb. 2A), Lactotransferrin (Antigen in Verbindung mit Autoimmunerkrankungen), und bovines α_{SI} -Casein (häufiges Allergieantigen bei Kuhmilchallergien) etabliert werden. Bei einer Untersuchung zur möglichen Kreuzreaktivität zwischen bovinem und humanem α_{SI} -Casein konnte für Letzteres eine bislang nicht bekannte Korrelation zwischen Gestillt-worden-sein und einer offensichtlich lebenslang

andauernden Antikörperantwort im Blutserum aufgedeckt werden (Abb. 2B). Beim „proof-of-principle“ konnte für das 60kDa Ro/SSA (Sensitivität: 86,67%; Spezifität: 83,33%) und für bovines α_{SI} -Casein (Sensitivität: 100%; Spezifität: 100%) eine Validierung im Vergleich zu einem in der Routinediagnostik verwendeten Standard-ELISA erfolgreich durchgeführt werden. Dabei ergab sich sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität in beiden Fällen eine sehr hohe Akkuratheit im Vergleich zu den Ergebnissen der Standard-ELISA. Weitere Untersuchungen zur Identifizierung neuer BM für schwer zu diagnostizierende Krankheitsbilder sind im Gange.

Die Methode des SD-ELISA ist also geeignet als Plattformtechnologie auf Forschungsebene die Entwicklung neuer BM-Tests deutlich zu beschleunigen und auf der diagnostischen Ebene bestehende Testverfahren kostengünstig und ohne Qualitätsverlust zu ersetzen.

SEMINAR ZUR PATIENTEN-NAHEN DIAGNOSTIK

Die zukünftige Gesundheitsversorgung im Kontext des demographischen Wandels und die Forderung nach einer immer schnelleren Verfügbarkeit von Labordaten führen auch zu einer Veränderung der Patientendiagnostik. Neben der zentralen Labordiagnostik gewinnt die patientennahe Labordiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) eine immer größere Bedeutung. Dabei beschränkt sich die Anwendung mobiler Diagnostiksysteme nicht auf die stationäre und ambulante Versorgung oder die Notfallmedizin, sondern findet vermehrt auch zuhause statt. Diese Erweiterung ergibt sich unter anderem durch die vereinfachte Handhabung von POCT-Systemen. Der Cluster MedizinTechnik.NRW und die Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE veranstalten am 13. November in Düsseldorf das Seminar „Mobile Diagnostik am Point-of-Care: Forschung - Produkte - Anwendung“. Experten aus Hochschulen, Gesundheitswesen und Industrie diskutieren die Anwendungen und Möglichkeiten aktueller mobiler Diagnostiksysteme.

www.vde.com/poct

www.medizin-technik-nrw.de

www.uni-muenster.de

www.uni-duesseldorf.de

„GEBROCHENES HERZ“ NACHGEWIESEN

Etwa 2,5% der Menschen, die mit einem Herzinfarkt-Verdacht ins Krankenhaus kommen, leiden am „Syndrom des gebrochenen Herzens“.

Doch es ist für den Notfallarzt schwierig, den Unterschied zwischen den beiden lebensbedrohlichen Erkrankungen festzustellen: Die Patienten haben die gleichen Symptome wie Brustschmerz und Luftnot und auch das EKG und bestimmte Biomarker sind gleich. Daher kann die korrekte Diagnose nur mittels Herzkateteruntersuchung gestellt werden, wo sich – im Gegensatz zum Herzinfarkt – offene Herzkrankgefäße nachweisen lassen. Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und des UniversitätsSpitals Zürich, Schweiz, haben nun herausgefunden, dass das „Syndrom des gebrochenen Herzens“ anhand von bestimmten mikroRNAs im Blut der Patienten erkannt werden kann. „Ein bestimmtes Muster aus vier mikroRNAs unterscheidet das Syndrom von einem Herzinfarkt“, sagt Prof. Dr. Dr. Thomas Thum, Direktor des MHH-Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS). Prof. Thum führte die Studie gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Templin vom UniversitätsSpital Zürich durch.

Beim „Syndrom des gebrochenen Herzens“ handelt es sich um eine Funktionsstörung des Herzmuskelns, die auch „Takotsubo-Kardiomyopathie“ heißt. Die Störung tritt plötzlich ein, meist nach einer außerordentlichen emotionalen Belastung. Sie tritt zu 90% bei älteren Frauen auf – wohingegen ein Herzinfarkt zu 70% ältere Männer betrifft.

In den ersten Stunden sind beide Erkrankungen gleich gefährlich und es kommt häufig zu ernsten und auch lebensbedrohlichen Komplikationen. Vier bis fünf Prozent der Patienten, die mit entsprechenden Symptomen ins Krankenhaus kommen, sterben. Der Unterschied zeigt sich jedoch nach der akuten Phase: Beim „Syndrom des gebrochenen Herzens“ erholt sich die Pumpfunktion des Herzens meist wieder vollständig und nach ein paar Wochen funktioniert der Herzmuskel in der Regel wieder normal. Beim Herzinfarkt entstehen jedoch Narben, die dauerhaft bleiben und das Pumpen beeinträchtigen können.

Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Templin leitet das größte Register für diese Erkrankung (www.takotsubo-registry.com).

www.mh-hannover.de

SIEMENS

A91DX-9247-A1-0000 | © 2013 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. | Alle Rechte vorbehalten.

Intelligente Testlösungen. Schnellere Bearbeitung.

Siemens Lösungen bieten ausgezeichnete klinische und Workflow-Performance für erfolgreiches Arbeiten.

www.healthcare.siemens.de/laboratory-diagnostics

Die klinische Diagnostik unterliegt wissenschaftlichen ebenso wie ökonomischen Anforderungen. Ihre Leistung hängt letztlich davon ab, wie effektiv diese beiden integralen Elemente zusammenarbeiten. Siemens Healthcare Diagnostics liefert Ihnen dabei den Schlüssel zum Erfolg. Unsere Lösungen kombinieren das breit gefächerte Testmenü, das Sie sich wünschen, mit den innovativen Technologien, die Sie zur effizienten Probenabarbeitung benötigen.

Unsere Assays unterstützen jedoch nicht nur Ihre klinische Exzellenz. Wir bringen unser umfassendes technisches Know-how in die Entwicklung innovativer Diagnostiklösungen ein, die ein produktiveres Arbeiten ermöglichen. Trainings, Weiterbildungen und eine Vielfalt von Service- und Supportleistungen stellen sicher, dass Ihre Arbeitsabläufe stets optimal funktionieren. So vereinen Sie ausgezeichnete klinische und Workflow-Performance für einen erstklassigen Dienst am Patienten.

Answers for life.

LIVE DABEI – IMMUNZELL-AKTIVIERUNG IN DER MULTIPLEN SKLEROSE

Neue Indikator-Moleküle machen erstmals die Aktivierung autoaggressiver T-Zellen im Körper sichtbar.

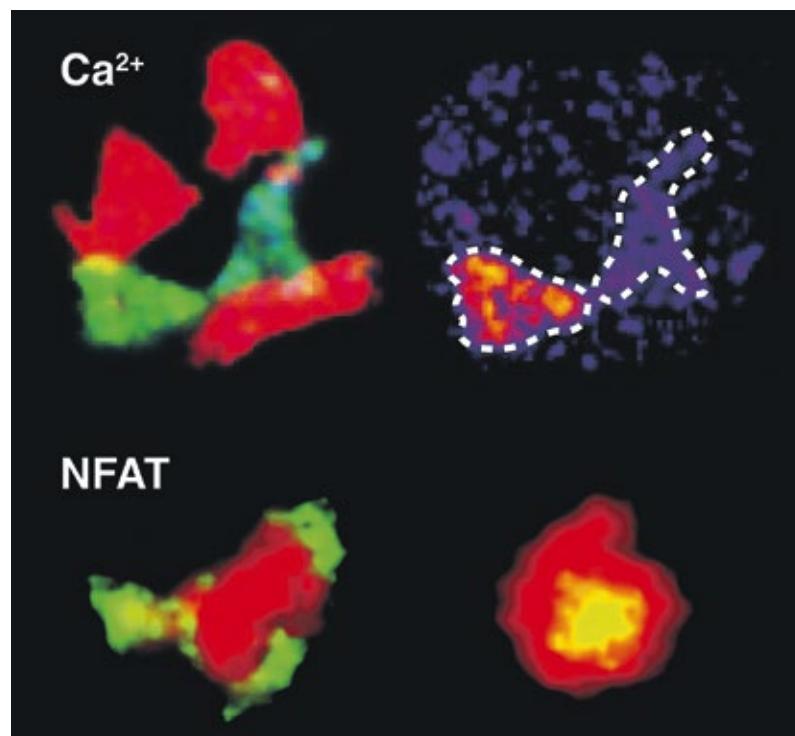
Dr. Stefanie Merker, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried

Biologische Prozesse basieren in der Regel auf Vorgängen auf der molekularen und zellulären Ebene. Um zu verstehen, was bei Infektionen, Krankheiten oder den normalen Körperfunktionen passiert, müssten einzelne Zellen und ihre Aktivität direkt im Gewebe beobachtet werden. Die Entwicklung neuer Mikroskope und Fluoreszenzfarbstoffe haben diesen Forschertraum in den letzten Jahren in greifbare Nähe gerückt. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Neurobiologie in Martinsried bei München haben in zwei Studien neue Indikator-Moleküle vorgestellt, durch die die Aktivierung von T-Zellen sichtbar wird. Die Ergebnisse geben neue Einblicke in die Rolle dieser Zellen bei der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS). Auch für die Untersuchung anderer Immunreaktionen sollten die neuen Indikatoren ein wichtiges Werkzeug sein.

Eine Entzündung ist eine Abwehrreaktion des Körpers auf einen potentiell schädlichen Reiz. Das Ziel der Entzündung ist es, den Reiz – ob krankmachende Erreger oder Gewebe – zu bekämpfen und zu beseitigen. Wichtige Schritte im Verlauf einer Entzündung sind daher die Rekrutierung von Immunzellen, die Interaktionen dieser Zellen im betroffenen Gewebe, und die daraus folgenden Aktivierungsmuster der Immunzellen. Bei der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose dringen Zellen des körpereigenen Immunsystems in das zentrale Nervensystem ein und richten dort im Rahmen einer Entzündung großen Schaden an.

Ganz neue Einblicke

Um die zellulären Vorgänge bei der MS wirklich zu verstehen, müssten sie idealerweise in Echtzeit dort untersucht werden, wo sie stattfinden – direkt im betroffenen Gewebe. In den letzten Jahren wurden neue mikroskopische Verfahren und Fluoreszenzfarbstoffe entwickelt, die dies erstmals möglich machen. Mit Hilfe dieser Farbindikatoren werden ein-



Der Einsatz eines Kalziumsensors zeigt, dass sich die Kalziumkonzentration in T-Zellen (grün) verändert, wenn sie mit Dendritischen Zellen (rot) interagieren [oben]. Die Aktivierung der T-Zelle (rot) kann durch die Wanderung des Signalproteins NFAT (grün) vom Zellplasma in den Zellkern dargestellt werden [unten].

zelne Zellen, ihre Bestandteile oder bestimmte Zellvorgänge durch das Mikroskop sichtbar. So entwickelten Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts z.B. einen genetischen Kalziumindikator, TN-XXL, den die Zellen selbst bilden und der zuverlässig und zeitlich unbegrenzt die Aktivität einzelner Nervenzellen anzeigt. Diese Strategie ließ sich allerdings nicht auf Immunzellen anwenden: Das Indikator gen wurde von den Immunzellen nicht aktiviert. So war es bisher nicht möglich, im Körper zu verfolgen, wo und wann ein Kontakt zwischen Immunzellen und anderen Zellen zur Aktivierung der Immunzelle führt.

Sichtbare Aktivierung

Nun entwickelten die Martinsrieder Neurobiologen einen neuen Indikator, durch den die Aktivierung von T-Zellen sichtbar wird. Diese wichtigen Zellen des Immunsystems erkennen und bekämpfen Erreger oder als fremd eingestufte Substanzen (Antigene). Auch bei der Multiplen Sklerose spielen T-Zellen eine wichtige Rolle: hier erkennen und attackieren sie jedoch körpereigenes Hirngewebe. Erkennt eine T-Zelle „ihr“ Antigen, so wandert das Signal-Protein NFAT vom Zellplasma in den Kern der T-Zelle. „Diese Bewegung von NFAT zeigt uns, dass die Zelle aktiviert, also

sozusagen scharfgeschaltet, wurde“, erklärt Marija Pesic, die Erstautorin der Studie, die im Journal of Clinical Investigation veröffentlicht wurde. „Wir haben uns dies zunutze gemacht und den Fluoreszenzfarbstoff GFP an NFAT gebunden – so können wir die Aktivierung dieser Zellen sichtbar machen.“ Auf diese Weise können die Wissenschaftler nun im Organismus eindeutig zeigen, ob ein Antigen zur Aktivierung einer T-Zelle führt. Der neue Indikator ist für die Erforschung von Autoimmunerkrankungen, aber auch für Untersuchungen von Immunzellen während der Entwicklung, Infektionen oder Tumor-Reaktionen, ein wichtiges neues Werkzeug.

Anwendungsbereiche für den Sensor bestehen zunächst einmal in der Grundlagenforschung, prinzipiell lassen sich diese Indikatoren aber auch für diagnostische Zwecke einsetzen. So wird der Sensor von den Arbeitsgruppen in der Abteilung von Prof. Wekerle für weitere Forschungsarbeiten an den verschiedenen Tiermodellen der Multiplen Sklerose verwendet.

Aktivierung während der Wanderung

Parallel zu diesen Studien entwickelten die Neuroimmunologen einen etwas anderen, ergänzenden Ansatz. Sie veränderten den Kalziumindi-

kator TN-XXL so, dass nun erstmals auch die Aktivierungsmuster von T-Zellen live unter dem Mikroskop beobachtet werden können – und das, während die Zellen im Körper herumwandern. Erkennt eine T-Zelle ein Antigen, so führt dies zu einem raschen Anstieg der Kalziumkonzentration in der Zelle. Diese Kalziumveränderung zeigt TN-XXL durch eine Farbveränderung an, sodass die Wissenschaftler direkt sehen können, wann und wo die T-Zellen aktiviert werden.

„Auf diese Weise konnten wir jetzt zeigen, dass diese Zellen auch wirklich im Gehirn aktiviert werden können“, freut sich Marsilius Mues, der Erstautor der Studie, die gerade im Fachblatt *Nature Medicine* erschienen ist. Bislang wurde dies nur vermutet. Im Tiermodell der Multiplen Sklerose können die Wissenschaftler nun nicht nur der Wanderung sondern auch das Aktivierungsmuster der T-Zellen während des Krankheitsverlaufs verfolgen. Ihre ersten Untersuchungen zeigten bereits, dass es neben der erwarteten Aktivierung durch Antigen-Erkennung auch zahlreiche antigen-unabhängige Kalziumschwankungen gibt. „Diese Schwankungen könnten etwas darüber aussagen, wie „potent“ die T-Zelle ist, wie stark das Antigen, oder es kann etwas mit der Umgebung zu tun haben“, spekuliert Marsilius Mues. Diese Beobachtungen könnten Hinweise auf neue Forschungsansätze für Medikamente geben – oder auch zeigen, ob ein Medikament tatsächlich einen Einfluss auf die Aktivierung der T-Zellen hat.

Die Sensoren ermöglichen erstmals die direkte Beobachtung der Aktivierung von T-Zellen im Lymphknoten und im Nervengewebe. T-Zellen müssen sowohl in der Peripherie aktiviert als auch im Zentralnervensystem reaktiviert werden. Dieser Zwei-Stufen Prozess ist essentiell für die Entwicklung von MS, und gezielte Inhibition der Aktivierung von autoaggressiven T-Zellen durch spezifische Medikamente wäre ein exzellenter Therapieansatz. Mit Hilfe der beiden publizierten Forschungsarbeiten kann nun erstmals *in vivo* untersucht werden, ob ein potentieller Wirkstoff die Aktivierung von Gehirn-infiltrierenden T-Zellen blockiert. Dies könnte die Entwicklung von MS unterdrücken, da autoaggressive T-Zellen ohne Reaktivierung ihre schädigende Effektorfunktion nicht ausüben können. Literatur beim Autor.

| www.neuro.mpg.de |

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS LUNCHSYMPOSIUM IM RAHMEN DER 10. DGKL-JAHRESTAGUNG

„Hat die Labormedizin eine Zukunft?“

Die Laborlandschaft in Deutschland ist seit einigen Jahren mit kontinuierlich sich stärker auswirkenden Trends konfrontiert, die die Erbringung von Laborleistungen zunehmend erschweren: Mangel an ausgebildeten Medizinisch-technischen LaboratoriumsassistentInnen, schwindender Nachwuchs an Laborfachärzten, fehlende Lehrstühle für Labormedizin vor der Kulisse steigenden Kosten-drucks. Darüber hinaus und damit die Schwierigkeiten verstärkend wird die Parametervielfalt ständig erweitert und zunehmend die Bereiche Bildgebung und Pathologie in die Diagnostik integriert. Ferner spielt die Gendiagnostik im Rahmen der personalisierten Medizin eine immer wichtige Rolle.

Es stellt sich die berechtigte Frage, ob dieses Feld beträchtlichen Ausmaßes von nur einem Mediziner betreut werden kann. Ist wohlmöglich eine Spezialisierung der Labormedizin sinnvoll und realisierbar in Richtung

eines labormedizinischen Teams für die holistische Befundung? Wird es gar eine Trennung in technische und medizinische Leistung geben?

Während der 10. Jahrestagung der DGKL in Dresden lädt Siemens Healthcare Diagnostics Sie herzlich zum Lunchsymposium ein.

Zu dem Thema „Hat die Labormedizin eine Zukunft“ werden Vertreter aus den Bereichen Universitätsmedizin, niedergelassenem Labor, Laborberatung und Laborverbund ihre Positionen darstellen und im Anschluss mit den Teilnehmern diskutieren.



Partnerschaftliche Kommunikation: Antworten auf die Herausforderungen von heute und morgen. Siemens entwickelt Produktlösungen und Dienstleistungen, die Sie in Ihrer Routine unterstützen.



Aptio – mehr als nur eine Automation: Nutzen Sie unsere Erfahrungen in der Laborautomation. Als Marktführer mit an 900 installierten Automationslösungen weltweit kann Siemens auf eine umfangreiche Erfahrung in der Automation zurückgreifen. Die Aptio Automation wird den Kunden stets als „ganzheitliche Lösung“ zur Verfügung gestellt. Darunter verstehen wir die umfassende Unterstützung von Bedarfsanalyse und Ressourcenplanung über Konzeptentwicklung bis hin zu Implementierung und Schulung, wobei wir den Kunden mit hoher Expertise im Arbeitsablauf begleiten.

Das Lunchsymposium findet statt am 24.10., 12:00–13:30 Uhr, Internationales Congress Center Dresden, Saal 5.

| www.healthcare.siemens.de/laboratory-diagnostics/academy |
DGKL Tagung: Stand 08

URINTEST BESSER ALS BIOPSIE

Eine lebensgefährliche Komplikation ist die „Graft versus Host“-Reaktion (GvHD). Die Immunzellen des Transplantats erkennen die gesunden Zellen des Empfängers als fremd und greifen sie an. Bei schwerwiegenden Verläufen können dadurch etwa 80% der Patienten sterben, obwohl die Leukämie-Erkrankung selbst erfolgreich therapiert wurde. Ein Forscher-team der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) hat gemeinsam mit einem Biotechnologie-Unternehmen einen Urintest entwickelt, mit dem die Mediziner Komplikationen nach Stammzelltransplantationen frühzeitig erkennen. In einer jetzt online veröffentlichten prospektiven Diagnosestudie konnten die Wissenschaftler zeigen, dass dieser Test ebenso zuverlässig und aussagekräftig ist, wie eine ansonsten übliche Gewebeentnahme (Biopsie), allerdings wesentlich früher Ergebnisse liefert. Das ergab eine multizentrische Validierung mit mehr als 1.000 untersuchten Proben. Anzeichen für schwerwiegende Komplikationen, wie etwa drohende Organschäden, lassen sich bereits 14 Tage vor ihrem Auftreten im Urin der Patienten erkennen und somit frühzeitig behandeln.

„Das Muster aus 17 verschiedenen Proteinmarkern erhöht die Genauig-

keit der Vorhersage gewaltig“, stellt Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger fest, Wissenschaftlerin aus dem Team von Prof. Dr. Arnold Ganser, Direktor der MHH-Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. „Der Urintest erkennt die Komplikationen einer schweren Verlaufsform von GvHD so schnell, dass erstmalig die Vermeidung unumkehrbarer Organschäden etwa an Leber, Darm und Haut ermöglicht wird“, erläutert Prof. Mischak-Weissinger. Damit übertreffe der Test die Diagnose durch Biopsie, die erst dann positive Ergebnisse liefere, wenn der Patient bereits an GvHD erkrankt sei. „Dann kann es aber schon längst zu spät für eine Behandlung sein“, sagt die Wissenschaftlerin.

Die Studie wird seit 2008 vom Bundesministerium für Bildung und For-schung (BMBF) im Rahmen ihres För-derprogramms „Klinische Studien“ mit 1,5 Mio. € unterstützt und läuft bis zum Jahr 2015 weiter. Teilprojekte werden zudem in dem von der Deut-schen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereich 738 untersucht.

| www.mh-hannover.de |

BD™ Sedi-40

Blutsenkungsgerät



Helping all people
live healthy lives

Automatisierte Blutsenkung
für schnelle klinische Ergebnisse

Einfach. Sicher. Effizient.

BD, BD Logo und alle anderen Marken sind Eigentum der Becton, Dickinson and Company. © 2013 BD.

BD
Tullastraße 8-12
69126 Heidelberg
www.bd.com/de

DAS SCHNELLE TROPONIN

Neue Prozessorganisation, IT-Behandlungspfade und modernste Schnittstellentechnologie für Laboranbindung mit Abrechnung ermöglichen eine erlösgesicherte Qualitätsverbesserung in der Notaufnahme.



Dr. Petra Wilke, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Frankfurt (Oder) und Tobias Leipold, Geschäftsführer ClinPath GmbH

Deutschlandweit steigen die Patientenkontaktzahlen in Notaufnahmen verbunden mit einer hohen Selbsteinschätzungsquote (70 % der Patienten). 50 % dieser Patienten stellen sich mit Krankheitsbildern vor, die nicht als „originärer Notfall“ zu definieren sind. Ein hoher Anteil der Beschwerdebilder sind nicht eindeutig zuzuordnen und werden unter dem Begriff „non specific complaints“ NSC subsumiert.

Dringlich zu behandelnden Patienten erkennen

Kliniken stehen vor extremen Herausforderungen: um klinische Prozessqualität sowie Ökonomie in Einklang zu bringen sind Prozessrestrukturierungen, Risikomanagement und effiziente Ablauforganisation zwingend erforderlich.

Im Klinikum Frankfurt (Oder), einem Haus der RHÖN-KLINIKUM AG, werden 27.000 Patienten pro Jahr in der Zentralen Notaufnahme behandelt, 80 bis 100 pro Tag. 50 Prozent gelten als echte Notfälle und zehn Prozent davon als lebensbedrohliche Situation.

Das Klinikum kombiniert in einer neuen Software (ER-PATH) Ersteinschätzung nach standardisierten symptomorientierten Verfahren mit IT-Behandlungspfaden (Abb. 1). Per Pfadvorgabe erfolgt bei definierten Beschwerdebildern eine POCT Messung (AQT90 Radiometer), die durch die Pflegekraft bereits im Ersteinschätzungsprozess durchgeführt wird. Die Ergebnisse der POCT-Messung werden über Signalfunktionen im Notaufnahme-Cockpit direkt post-

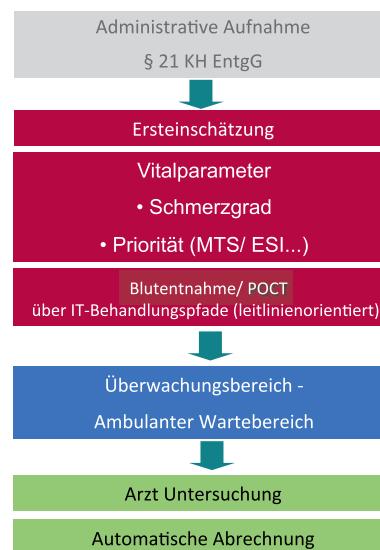


Abb. 1: Ablauf erlösgesicherte qualitative Herzinfarktdiagnostik

The form shows the GRACE Score calculation. It includes fields for 'Alter' (Age), 'Kreatinin' (Creatinine), 'NIHSS' (NIHSS score), 'ST-Sekunden (90min)' (ST-segments (90min)), 'Troponin' (Troponin), and 'Klinik-Klassif.' (Hospital classification). A red arrow points to the 'Troponin' field, which is circled. The form also includes a legend for 'Klinik-Klassif.' and a table for 'GRACE Score (alle Werte eingesetzt)' (GRACE Score (all values entered)).

Abb. 2: GRACE Score: leitliniengerechte kardiale Risikostratifizierung



Abb. 3: Systemseitige POCT Freigabe kardialer Marker durch ER-PATH-POCT Integration (graues Herzfeld wird blau, nach Ergänzung der Chest Pain Werte wird das Feld grün)

analytisch angezeigt. Die leitliniengerechte GRACE Score Kalkulation (Abb. 2) erfolgt automatisiert und wird in einem standardisierten „Chest Pain Protokoll“ übertragen. Durch Schnittstellenkombination werden EBM-relevante Laborparameter direkt in das Abrechnungssystem übertragen.

In der Notaufnahme kann durch diese IT - und POCT Integration eine Optimierung der Detektion von Herzinfarkt-Patienten insbesondere bei atypischer Symptomatik erzielt werden. Die laborchemische Turn around time (TAT) wurde von 70–90 Minuten auf 25 Minuten nach Eintreffen des Patienten verkürzt. Steigerung der Behandlungsqualität sowie direkte Erlösgenerierung erfolgt durch Verknüpfung von Labor und Notaufnahme auf hochinnovativen Standard.

Keine Risikopatienten übersehen

Die zeitnahe Detektion kardialer Ischämien ist therapeutisch als auch organisatorisch in der Notaufnahme entscheidend. Während bei eindeutigen elektrokardiographischen Zeichen eines Herzinfarktes (ST Hebeungsinfarkte; STEMI) die Verfügbarkeit kardialer Laborparameter eine untergeordnete Rolle spielt (Patienten

werden sofort einer Katheterdiagnostik zugeführt) steht bei Patienten mit kardialer Symptomatik ohne typische elektrokardiographische Zeichen die Troponin-Evaluierung im Vordergrund. Patienten mit positivem Troponin erhalten antiischämische Therapie und werden nach Risiko-Scoring der entsprechenden Versorgungseinheit zugewiesen.

Die TAT Reduktion von 75–90 auf 25 Minuten resultierte durch das Entfallen des Probentransports in das Zentrallabor, eine reduzierte Analysezeit durch Wegfall der Zentrifugation sowie durch die Visualisierung der Analysefreigabe im IT System (Abb. 3).

Zahlreiche entscheidungsrelevante Parameter (z.B. Partialdrücke, Base excess, Hämoglobin, Hämatokrit, Laktat, Glucose, Elektrolyte, pH, Kreatinin, Dyshämoglobine Troponin, NT-Pro BNP) liegen dem in der Notaufnahme behandelnden Arzt durch die kombinierte Anwendung von ER-PATH-IT System und POCT Integration mit einer deutlich reduzierten TAT vor. Die Verkürzung des Entscheidungsprozesses führt nicht nur zu einer Reduktion der Verweildauer in der Notaufnahme sondern macht sich auch in der stationären Gesamtverweildauer bemerkbar.

Fazit

Um den zunehmenden Anforderungen in Notaufnahmen gerecht zu werden, wurde in der Zentralen Notaufnahme des Klinikums Frankfurt (Oder) ein optimal angebundenes modulares, webbasiertes und patientenorientiertes EDV-Programm zusammen mit der Firma ClinPath GmbH, Berlin, (ER-PATH) entwickelt. Die symptomorientierte Ersteinschätzung wird lückenlos dokumentiert, die anschließende Patientensteuerung erfolgt einschließlich laborchemischer Diagnostikprofile durch integrierte klinische Behandlungspfade. Neben einer Verbesserung der Versorgungsqualität resultierte auch eine Optimierung der Abrechnungsqualität bei gleichzeitiger Reduktion der TAT. Die neue Prozesssteuerung und der Qualitätskreislauf erhöht nachweislich kostenneutral die Untersuchungsqualität und verbessert das Risikomanagement in der Notaufnahme des Klinikums Frankfurt (Oder). Für diesen Change-Management-Prozess hat das Klinikum Frankfurt (Oder) den 1. Platz des Goldenen Helix Award 2011 erhalten.

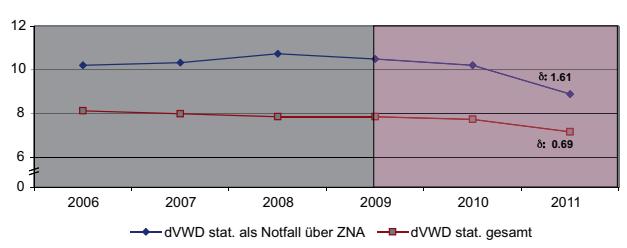


Abb. 4: Verkürzung der stationären Verweildauer um 1,6 Tage durch Prozessoptimierung bei über die Zentrale Notaufnahme (ZNA) aufgenommenen Patienten nach Projektumsetzung (roter Hintergrund)

MIT COMPUTERMODELLEN EFFEKTIVERE THERAPIEN VORHERSAGEN

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Charité – Universitätsmedizin Berlin haben mit Hilfe einer Computersimulation eine Methode entwickelt, mit der die Wirksamkeit verschiedener Kombinationstherapien für Darmtumore vorhersagbar wird.

In den meisten Tumoren ist die Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen gestört und die Zellen empfangen permanent Wachstums- und Überlebenssignale. In der modernen Tumortherapie kommen daher vermehrt Medikamente zum Einsatz, die gezielt diejenigen Moleküle abschalten, die die fehlerhaften Signale vermitteln. Bislang ist es jedoch schwierig, den Erfolg einer solchen Therapie vorherzusagen, da die Signalmoleküle in ein sehr komplexes zelluläres Netzwerk eingebunden sind, das zudem bei jedem Patienten unterschiedlich reagiert, abhängig davon, welche Mutationen der Tumor trägt.

Die Forschungsgruppe um Prof. Nils Blüthgen, Institut für Pathologie der Charité, hat nun untersucht, wie sich die Verschaltung eines solchen zellulären Netzwerkes auf die Wirksamkeit einer Therapie auswirkt. Dazu haben die Wissenschaftler



© Scanrail - Fotolia.com

Computermodelle erstellt, die die Netzwerke verschiedener Darmkrebszellen simulierten. Die Modelle wurden an quantitative Daten aus Zellkulturexperimenten angepasst. In der Analyse ihrer Computersimulationen stellten die Wissenschaftler fest, dass die zellulären Tumor-Netzwerke starke Rückkopplungseigenschaften aufwiesen. Dies hat zur Folge, dass die Ausschaltung eines bestimmten Signalmoleküls einen Rezeptor aktiviert, der dann wiederum Signalwege

anschaltet, die das Überleben der Tumorzelle begünstigen. In einem weiteren Schritt hat das Computermodell eine Kombinationstherapie mit zwei Medikamenten vorhergesagt, die eine Aktivierung von Überlebenssignalen unterbindet, und dadurch die Therapie wirksamer machen sollte. Diese Vorhersagen haben die Wissenschaftler an verschiedenen Zellmodellen getestet. „Das Erstaunliche ist, dass die Kombination zweier Therapien bei sehr vielen verschiedenen Mutati-

onen wirkt, unter anderem bei einer Mutation im Onkogen KRAS. Dies ist ein Gen, welches von zentraler Bedeutung für die Regulation von Wachstums- und Differenzierungsprozessen ist, und bei dem bislang keine zielgerichtete Therapie möglich war“, sagt Nils Blüthgen. „Es ist jedoch noch zu früh zu sagen, ob sich dieses im Zellkulturmodell gefundene Verhalten auf Patienten übertragen lässt. Dafür sind weitere Untersuchungen nötig.“

Der Ansatz der Wissenschaftler, Computermodelle mit quantitativen Daten zu verbinden, um so das Verhalten von Netzwerken zu simulieren, nennt sich Systembiologie. Er gilt als erfolgsversprechend, um Therapien und Diagnostik für komplexe Erkrankungen zu untersuchen. „Gerade wenn wir die Wirkung von Hemmstoffen in komplexen Netzwerken untersuchen, ist es ohne Computermodelle kaum möglich, die Antwort des Netzwerks vorherzusagen“, erläutert Blüthgen.



| <http://sys-bio.charite.de> |

LABORRÄUME GESUCHT?

Laborlogistiker bieten umfassende Hilfe. Wer Räumlichkeiten für ein Labor sucht, steht vor einer komplexen Aufgabe. Infrage kommende Immobilien müssen zahlreichen Anforderungen genügen: Bauliche Gegebenheiten und technische Ausstattung müssen zur eigenen Planung passen. Zudem müssen Auflagen für Brandschutz, Umweltschutz, Elektrosicherheit und einige andere Bereiche erfüllt sein.

Als ob das alles nicht schwierig genug wäre, sieht sich der Interessent mit einem unübersichtlichen Markt konfrontiert. Zahlreiche Anbieter verfolgen eigene Interessen: Laborbetriebe möchten untervermieten, Forschungsinstitute suchen Kooperationspartner, Wirtschaftsförderinitiativen und Investoren wollen ihre jeweiligen Objekte an die Laborbetriebe vermieten.

Weiterhelfen kann in dieser Situation ein neutraler Makler, der den Markt der Laborimmobilien und die



Besonderheiten der Materie gut kennt. Als ein solcher Vermittler betätigt sich der Logistikunternehmer Neumaier. Sein Leistungsangebot geht über eine bloße passgenaue Vermittlung allerdings weit hinaus: Neumaier ist auf Laborumzüge spezialisiert und bietet auf Basis jahrzehntelanger Erfahrungen in diesem Bereich auch professionelle Beratung für Laborplanung und -ausstattung an. So haben Laborbetriebe auf Wunsch von der ersten Bedarfsanalyse bis zur endgültigen Inbetriebnahme ihres neuen Labors einen kompetenten Partner an der Seite.

| www.laborimmobilien.eu |

INDEX

BD Diagnostics	13, 25
Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik	11
CellTrend	20
cephéid	7
Charité Universitätsmedizin Berlin	27
ClinPath	26
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE	23
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	22
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr München	10
Keller Medical	9
Klinikum Chemnitz	12
Klinikum der Universität München	16
Klinikum Frankfurt, Oder	26
Klinikum Mannheim	14
Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen, Universität Leipzig	18
Marienhospital Stuttgart	4
Max-Planck-Institut für Neurobiologie	24
Medizinische Hochschule Hannover	23, 25
Neumaier Logistics	27
Oncoray Dresden	15
Roche Diagnostics Deutschland	5, 21
Sarstedt	19
Siemens Healthcare Diagnostics	23, 25
Sonic Healthcare Germany	28
Universität Heidelberg	14
Universitätsklinik Leipzig	18
Universitätsklinik Rostock	8
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	15
Universitätsklinikum Dresden	3, 4
Universitätsklinikum Leipzig	18
Universitätsmedizin Mannheim	14
Universitätsmedizin Rostock	8
UniversitätsSpital Zürich	23
Verband der Diagnostica-Industrie	6, 7
Westfälische Wilhelms-Universität Münster	22
Zentrum für molekulare Onkologie	20



SONIC
HEALTHCARE
GERMANY



WWW.SONICHEALTHCARE.DE

Flächendeckende, nationale Präsenz

Sonic Healthcare – qualitätsorientiert und ärztlich geleitet

Ausgezeichnete medizinisch-analytische Qualität, eine umfassende labormedizinische Betreuung, herausragender Service und eine professionelle Logistik sind die Garanten der erfolgreichen Arbeit aller Laboratorien des deutschen Sonic Healthcare-Verbundes.

Um auch sehr speziellen Anforderungen in kürzester Zeit gerecht werden zu können, haben Einsender und kooperierende Kliniken automatisch Zugriff auf alle Kompetenzzentren des Verbundes, zu dem heute Bioscientia (Ingelheim), Labor Dr. von Froreich • Bioscientia (Hamburg), Labor 28 (Berlin), Labor Lademannbogen (Hamburg), Labor Dr. Steinberg (Soest), Medizinisches Labor Oldenburg (Oldenburg) sowie die Schottendorf-Gruppe (Augsburg) gehören.

Die Mitglieder des Sonic Healthcare-Verbundes zeichnen sich durch ihre gemeinsame Unternehmensphilosophie und -strategie aus:

■ Grundprinzip des „Medical Leadership“:
Bei allen unseren Entscheidungen steht die bestmögliche ärztliche Versorgung der Patienten unserer Einsender im Vordergrund. Auch intern legen wir hohen Wert auf ärztliche Führung, die sich in allen Unternehmensbereichen wiederfindet.

- Über 100 Fachärzte und promovierte Wissenschaftler bilden das Rückgrat unserer Leistungsfähigkeit. Wir engagieren uns darüber hinaus in der ärztlichen Weiterbildung und Nachwuchsförderung.
- Rund 4.100 qualifizierte und motivierte Mitarbeiter und die kontinuierliche Investition in die Laboratorien des Verbundes verschaffen uns einen Platz an der vordersten Front der medizinisch-wissenschaftlichen und der technologischen Entwicklung.
- Wir bieten unseren Einsendern ein vollständiges Spektrum aus den Bereichen Labormedizin, Mikrobiologie, Humanogenetik, Transfusionsmedizin, Zytologie und Hygiene.
- Besondere Schwerpunkte für das Krankenhaus sind:
 - Schnelle und aussagefähige Mikrobiologiebefunde
 - Ein breites Spektrum an Medikamentenspiegel-Bestimmungen und toxikologischen Untersuchungen
 - Eine moderne PCR-Analytik
 - Eine umfassende krankenhaushygienische Betreuung und Unterstützung im Antibiotika-Management
- Wir entwickeln eigene, innovative Dienstleistungen für Klinik und Praxis, z. B. die hochmoderne Lösung zur Online-Auftragserteilung und Befundübermittlung „star.net®Labor“.

 **BIOSCIENTIA**
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

Labor Lademannbogen

 **DR. VON FROREICH • BIOSCIENTIA**
MEDIZINISCHES LABOR

 **MEDIZINISCHES LABOR**
OLDENBURG

 **LABOR 28**
BERLIN

Labor Schottendorf MVZ GmbH