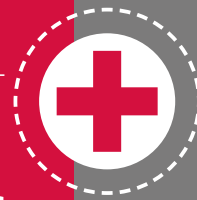


Management & Krankenhaus



Ausgabe
9/2021

kompakt

Sonderheft

M&K kompakt ist das Sonderheft von Management & Krankenhaus – zu besonderen Themen oder Events.



©HQQUALITY - stock.adobe.com

LABOR & DIAGNOSTIK

CORONA
Neuer Corona Massentest

KREBSDIAGNOSTIK
Urinprobe statt Stanzbiopsie?

GESETZGEBUNG
Modell Genomsequenzierung

WILEY

WILEY

Management & Krankenhaus

Zeitung für Entscheider im Gesundheitswesen

WILEY

Heft Nr. 10/2021



Digitalisierung als Wettbewerbsvorteil



Die Digitalisierung des Gesundheitswesens ist ein zentraler Bestandteil der Strategie für die Zukunft. Sie ermöglicht es Krankenhäusern, ihre Prozesse zu optimieren, die Patientenversorgung zu verbessern und die Kosten zu senken. In diesem Artikel wird auf die Chancen und Herausforderungen der Digitalisierung eingegangen.



Seien Sie dabei in der
M&K kompakt

Management, Medizin, Möglichkeiten

Smarte Lösungen fürs Krankenhaus

in M&K 10/2021

M&K kompakt: 25.000 Exemplare
als Sonderheft/Vollbeilage

Ihre Mediaberatung

- Manfred Böhler +49 6201 606 705 mboehler@wiley.com
- Mehtap Yildiz +49 6201 606 225 myildiz@wiley.com
- Miryam Reubold +49 6201/606 127 mirreubold@wiley.com
- Dr. Michael Leising +49 3603 8942800 leising@leising-marketing.de

Termine

- Erscheinungstag: 07.10.2021
- Anzeigenschluss: 10.09.2021
- Redaktionschluss: 20.08.2021

Gesetzesvorhaben mit Nebenwirkungen

Modellvorhaben Genomsequenzierung will etablierte Versorgungsstrukturen ausklammern.

■ Mit einer Gesetzesänderung haben die Regierungsfractionen der CDU/CSU und SPD im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung die Weichen in eine Richtung gestellt, die bei den ambulanten Leistungserbringern zunächst „nur“ Kopfschütteln, dann aber eindringliche Proteste ausgelöst hat. Was war geschehen? Das eingebrachte Gesetzesvorhaben soll die Versorgung der Patienten mit seltenen und onkologischen Erkrankungen besser strukturieren, insbesondere in Fällen mit länger dauernder bzw. keiner Diagnosefindung.

Wohnortnaher Zugang blockiert

Das Modellvorhaben sieht die Ausformung eines Vertrages über die Anwendung der Genomsequenzierung zwischen Zentren für seltene oder onkologische Erkrankungen und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen vor. Empfehlungen zum Vertragsinhalt werden über die deutsche Krankenhausgesellschaft gegeben. Unter Genomsequenzierung werden auch Panel- und Whole-Exome-Sequenzierung verstanden. Genomsequenzierung wird insofern viel mehr als Technik, denn als Vorgabe über die Größe der analysierten Dateien eingeführt. Die Vorgaben für die Teilhabe an der Ausgestaltung und auch Teilnahme am Vertrag sind so gestaltet, dass ambulante Leistungserbringer weder



im Text des Modellvorhabens erwähnt werden, noch die Vorgaben für die Ausstattung der Zentren ambulanten Leistungserbringern den Zugang ermöglichen sollen. Der Vertrag soll die Finanzierung der Genomsequenzierung in Deutschland für mindestens fünf Jahre innerhalb des Modellvorhabens sichern. Hierzu soll eine forcierte Zentralisierung der zu erbringenden Leistungen und die Speicherung der erhobenen Daten in großen Zentren erfolgen.

Bei genauer Lektüre ist unschwer zu erkennen, dass hierfür ausschließlich entsprechenden Einrichtungen der Universitätskliniken vorgesehen sind. Dies ist aber aufgrund der Entwicklungen der vergangenen Jahre weder aus Kostengründen noch zur Verfolgung der Ziele einer qualitativ gesicherten und validierbaren Genomsequenzierung in Deutschland – wie im Folgenden erläutert wird – sinnvoll, sachgerecht oder gar notwendig. Darüber hinaus führen diskriminierende Regelungen –

so der im Entwurf geplante Ausschluss ambulanter Leistungserbringer – zu einer Verschlechterung der Versorgungsqualität. Die in der ambulanten Versorgung tätigen Humangenetiker und Pathologen erbringen heute bereits den größten Anteil der Diagnostik bei Patienten mit seltenen Erkrankungen und werden durch diese Regelung mit einer systematischen Benachteiligung belegt. Aus den beabsichtigten Neuregelungen resultiert eine deutlich schlechtere Versorgung, weil die wohnortnahe ärztliche Inanspruchnahme erschwert und so der Zugang zu einer modernen genetischen Diagnostik aus nicht nachvollziehbaren Gründen blockiert wird.

Die Aufnahme von Panel- und Exomanalysen in das Modellvorhaben ist zudem eine Überschneidung mit den Leistungen, die bereits in der Regelversorgung abgebildet sind. Die im Modellvorhaben geplanten Initiierungen von Panel- und Exomanalysen aufgrund einer technisch aber vom Untersuchungsumfang gleichzusetzenden Analyse aus den Krankenhäusern ist die Umgehung der Grenzen der Abrechnung über Fallpauschalen. Eine Aufnahme dieser Leistungen in ein Modellvorhaben ist daher problematisch.

Offene Datenstrukturen fördern

Genetische Ursachen der seltenen Erkrankungen sind heterogen und

Bitte umblättern ▶

Inhalt

- 3 Gesetzesvorhaben mit Nebenwirkungen
- 6 Testungen großer Bevölkerungsgruppen
- 7 Prävention und Therapie lenken
- 9 Mundspülwasser in der SARS-CoV-2-PCR-Diagnostik
- 10 Vielseitig, schnell und sicher
- 11 Messung der Immunreaktion nach COVID-19-Impfung
- 12 Schritt zur Klinikreife der Raman-Spektroskopie
- 13 Urinprobe statt Stanzbiopsie?
- 15 Keine Zeit für Kompromisse
- 16 Minimalinvasives Diagnose-Toolkit für kindliche Krebserkrankungen
- 18 Gelingt der Übergang?
- 19 Mehr Transparenz der labormedizinischen Leistungserbringung
- 21 Maligne Hodentumoren
- 22 Neuer Biomarker für Multiple Sklerose
- 22 Index, Impressum



komplex. Daher ist es wichtig, möglichst umfangreiche genomische und klinische Informationen zusammenzutragen, um bestmögliche Aussagen für Diagnose, Therapie und Prognose treffen zu können. Eine Monopolisierung genomischer Daten durch Erstellung weniger akademischer „Datensilos“ konterkariert die Ansätze einer globalen ‚Genetik-Community‘ für eine transparente Kommunikation von Entscheidungsprozessen bei der Interpretation genetischer Varianten und die Bemühungen, durch „Data-Sharing“ die bestmöglichen Ergebnisse bei diesen Prozessen zu erzielen. Die Vergangenheit hat leider auch gezeigt, dass in Deutschland einige akademisch geführte Datenbanken der wissenschaftlichen bzw. klinischen Community nicht zugänglich gemacht werden, obwohl diese Datenbanken mit öffentlichen Mitteln gefördert wurden. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des Vorgehens im internationalen Kontext und vor dem Hintergrund europäischer Empfehlungen nicht nachvollziehbar. Nahezu alle relevanten internationalen krankheitsbezogenen oder gesamtgenomischen Daten-Repositorien sind frei zugänglich und leben von der Teilnahme einer engagierten Nutzergemeinschaft. Eine Monopolisierung der Interpretation genomischer Daten durch Erstellung weiterer akademischer „Datensilos“ in Deutschland würde die vorhandenen Ansätze einer globalen ‚Genetik-Community‘ konterkarieren. Föderale Strukturen und „Data-Sharing“ einer möglichst großen qualifizierten ‚Experten-Community‘ sind essenzielle Faktoren für eine effiziente und rationale Entscheidungsfindung bei Interpretationsprozessen.

Die grundsätzlichen Ziele des Modellvorhabens – die Vorbereitung des Whole Genome Sequencing (WGS) in der Regelversorgung bei seltenen und onkologischen Erkrankungen und der Aufbau einer für Deutschland spezifischen Genom-Datenbank als Grundlage einer personalisierten Medizin – sind sehr zu begrüßen. Die Diagnostik und die Datenerhebung sollten jedoch in der Breite der medizinischen Versorgung erfolgen, in der sich die Leistungserbringer anerkannten und geprüften Qualitätssicherungsverfahren unterziehen.

Verschärfte Qualitätsanforderungen

Hierbei ist für einen Modellversuch zu berücksichtigen, dass insbesondere beim WGS und auch dem WES (Whole Exome Sequencing) hohe Qualitätsanforderungen zum Tragen kommen müssen, die in der S1-Leitlinie NGS der Gesellschaft für Humangenetik

dokumentiert sind. Fachärztliche Laboratorien in der ambulanten Versorgung sind fast durchgängig akkreditiert, arbeiten nach den Qualitätssicherungs-vorgaben des Medizinproduktegesetzes und unterziehen sich damit einer umfangreichen fachlichen und organisatorischen Prüfung durch nationale und internationale Akkreditierungsstellen. Bestandteil des nach erfolgreicher Prüfung erteilten Zertifikates ist die Umsetzung der Vorgaben der o.g. S1-Leitlinie. Die genannten Qualitätsanforderungen werden mit Wirkung von Mai 2022 durch die europaweite zwingende Umsetzung der IVD-Richtlinie (IVD-R) weiter verschärft, worauf sich die ambulanten Leistungserbringer bereits heute intensiv vorbereiten. Die Vorgaben der IVD-R müssen für alle Teilnehmer am Modellvorhaben gleichermaßen gelten. Es ist zu fordern, dass Teilnehmer des Modellvorhabens sowohl leitlinienkonform als auch qualitätskontrolliert an der Versorgung teilnehmen. Dies hat unmittelbaren Einfluss auf die Validität einer qualitätskontrollierten Datenerhebung.

Versorgung von Patienten nicht aufsplitten

Die Versorgung von Patienten mit seltenen oder onkologischen Erkrankungen ist in Deutschland heute bereits weitestgehend sichergestellt. Insbesondere die seit vielen Jahren etablierten und gesetzlich verankerten Sozialpädiatrischen Zentren (§ 119 SGB V) sowie die onkologischen Schwerpunktpraxen und die Zentren der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV; § 116b SGB V) stehen deutschlandweit zur Verfügung und arbeiten in interdisziplinären Teams unter regelmäßiger maßgeblicher Beteiligung von Humangenetikern und Pathologen diagnostisch und therapeutisch zusammen. Darüber hinaus bestehen Zusammenschlüsse ambulanter Leistungserbringer in molekulargenetischen Boards (z. B. die Nationale Allianz für seltene genetische Erkrankungen – NASGE), die gemeinsam ungeklärte Fälle konsiliarisch erörtern. Nicht selten sind hierbei schon universitäre Einrichtungen beteiligt.

Im Gesetz sind nun zentrale Regelungen enthalten, die in dieser Form für das Erreichen des eigentlichen Ziels – einer Verbesserung der medizinischen Versorgung betroffener Patienten mit seltenen und onkologischen Erkrankungen – ungeeignet und sogar kontraproduktiv sind. Insbesondere würde die hier beabsichtigte Zentralisierung zu einer deutlichen Verschlechterung der Patienten-Versorgung führen.

Die in Deutschland bereits vorhandenen Strukturen sind patienten- und zukunftsorientiert; alle ambulanten

Leistungserbringer sind sich bewusst, dass in der Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen große Herausforderungen warten, und erarbeiten heute schon gemeinsam die notwendigen Voraussetzungen für eine nachhaltige und den Patienten dienliche ärztliche Versorgungsleistung. Die hierbei gewonnenen Daten können jederzeit zur Weiterentwicklung in Forschung und Wissenschaft eingebracht werden.

Das aktuelle Beispiel der Coronavirus-Sequenzierung hat dabei eindrucksvoll gezeigt, wie sich die vorhandenen fachärztlichen ambulanten Strukturen proaktiv eingebracht haben, um eine zentrale (in diesem Fall vom RKI geführten) Datenbank durch universitäre, aber vor allem nicht universitäre Labore zu füllen. Ohne diese breite ambulante Struktur und fachärztliche Kompetenz wäre die Herausforderung weder qualitativ noch quantitativ zu bewältigen.

Niedergelassene nicht ausschließen

Mit der im genomDe-Projekt vorgesehenen Rolle des RKI als Vertrauensstelle zur Anonymisierung der Daten und des BfArM für die Datenbank-Infrastruktur entsteht eine Datenbank, die – über Bundesmittel gefördert – Daten sammelt, die für die Interpretation der genetischen Untersuchungen in Deutschland entscheidende Informationen bereitstellen. Ein Ausschluss der niedergelassenen Versorger ist aus dieser Perspektive nicht nachvollziehbar, und bei der Kapazität der extrauniversitären Labore ist die jetzige auf universitäre Zentren ausgerichtete Struktur für den zügigen Aufbau einer solchen Datenbank kontraproduktiv.

Die gemeinsame Nutzung und Füllung der o.g. Datenbank-Infrastruktur würde nicht nur sehr viel Zeit – vermutlich Jahre – sparen, sondern auch große Investitionen, die für die Erstellung zentralistischer Strukturen erforderlich wären, da die benötigten Kapazitäten erst noch aufgebaut werden müssten.

Das Modellvorhaben in seiner jetzigen Form, übersieht die Kompetenzen und die möglichen Beiträge der ambulanten humangenetischen Patientenversorgung für den Übergang in die genom-basierte Medizin. Die Ausgrenzung aus der genom-basierten Versorgung für mindestens fünf Jahre erschwert den Aufbau einer deutschlandweiten Genomdatenbank, blockiert die Entwicklung der für die Genomsequenzierung notwendigen Kompetenzen und schließt sogar über die exklusive Nutzung der Datenbank die niedergelassenen Humangenetiker von den gewonnenen Erkenntnissen aus.

Ein solches Projekt ist zu Recht in der Kritik und es bleibt zu hoffen, dass in den noch folgenden Anpassungen des Vertrages durch die KBV diese gravierenden Mängel angegangen werden. Zu fordern ist ein Einschluss der niedergelassenen Humangenetiker in das Projekt und deren Einbeziehung in die Versorgung und die möglichen Reanalyse der verfügbaren Genomdaten der von ihnen betreuten Patienten. Ansonsten ist absehbar der ausgerufenen Beginn der Genombasierten Medizin zugleich der erste Baustein für ein weiteres Hinterherhinken im internationalen Vergleich.

Alle Ziele der Initiative, v. a. die Verbesserung der Versorgungslage für die Patienten, aber auch die Weiterentwicklung des Wissensstandortes Deutschland, hier mit Fokus auf Genetik, ließe sich mit einer zeitgemäßen ‚Crowd-Sourcing-Strategie‘ bzw. einem föderalen ‚Data-Sharing-Ansatz‘ wesentlich besser verwirklichen. Hierzu entwickeln die fachärztlichen Labore aktuell Lösungsvorschläge und bringen diese zeitnah in die Diskussion ein. ■■

Autoren:

AG Genetik der Akkreditierten Labore in der Medizin (ALM), Berlin
 Dr. Oliver Brandau, Synlab MVZ Humangenetik, Mannheim,
 Dr. Ralf Glaubitz, amedes MVZ wagnerstibbe, Hannover,
 Dr. Hanns-Georg Klein, Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, MVZ Martinsried,
 Prof. Dr. Rainer König, Bioscientia Labor Ingelheim,
 Dr. Christian Mayer, Synlab MVZ Köln,
 Dr. Jochen Rose, Synlab MVZ Augsburg,
 Prof. Dr. Daniela Steinberger, Diagnosticum – Zentrum für Humangenetik, Frankfurt
 | www.alm-ev.de |

Jubiläumsgabe

40

Jahre
Management & Krankenhaus

Erscheinungstag:
09.02.2022
mk@wiley.com

WILEY

INFARKT ODER KEIN INFARKT

... DAS IST HIER DIE FRAGE



DIAGNOSE IM 1. AKT
TriageTrue®

Vorhang auf für unseren neuen Helden, den Quidel TriageTrue® High Sensitivity Troponin I Test. Bei Verdacht auf Myokardinfarkt liefert er hochsensitive Ergebnisse in weniger als 20 Minuten – direkt auf Ihrer Bühne, dem Point-of-Care. Jetzt hinter die Kulissen schauen und mehr erfahren:
www.triagetrue.de



Testungen großer Bevölkerungsgruppen

Neuer Corona-Massentest

■ Um Corona-Ausbrüche einzudämmen, sind Testungen großer Bevölkerungsgruppen sowie Maßnahmen zur Kontaktverfolgung und Isolierung entscheidend. Ein neuer am Universitätsklinikum Bonn entwickelter Corona-Test kann mithilfe von Sequenzierertechnologie eine Vielzahl von Abstrichen gleichzeitig analysieren. Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk vom Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des UKB erläutert die Eigenschaften des Testverfahrens, das interdisziplinär mit anderen Forschenden am UKB entwickelt worden ist.

M&K: Bitte erläutern Sie den methodischen Hintergrund des neuen Corona-Tests „LAMP-Seq“.

Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk: Als Molekularbiologe gehört der Einsatz von Sequenziermaschinen zu meiner täglichen Arbeit. Zu Beginn der Pandemie habe ich mich gefragt, ob man diese Technologie nicht auch nutzen kann, um Corona-Abstriche im Hochdurchsatz zu analysieren und so in kurzer Zeit viele Tests zu realisieren. Zusammen mit der Humangenetikerin Dr. Kerstin Ludwig und anderen Forschenden des Universitätsklinikums Bonn haben wir dann das LAMP-Seq-Verfahren entwickelt. Dazu haben wir das bereits etablierte LAMP-Verfahren („Loop-mediated Isothermal Amplification“ – Vermehrung des Virusgenoms bei einer konstanten Temperatur) adaptiert und es mit Sequenziermaschinen aus der biomedizinischen Forschung kompatibel gemacht. Im Ergebnis lassen sich viele Proben gleichzeitig analysieren.

Welche Vorteile bietet die Methode im Vergleich zum bisherigen Goldstandard RT-qPCR?

Schmid-Burgk: Der größte Vorteil der qPCR-Methode ist ihre Genauigkeit. Zu verschiedenen Zeitpunkten der Pandemie haben wir allerdings gesehen, dass der qPCR-Test nicht beliebig skalierbar und gemessen am Preis pro Test auch eher höherpreisig ist. Antigen-schnelltests hingegen sind günstig und schnell, aber nicht so zuverlässig wie das RTqPCR-Verfahren. Das von uns entwickelte „LAMP-Seq“-Verfahren ist darauf ausgerichtet, möglichst viele Abstriche gleichzeitig zu analysieren. Den eingesetzten Sequenziergeräten ist es – vereinfacht gesagt – egal, ob in einem Run 500



Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk, aufgenommen neben einem Sequenzierungsgerät („MiSeq“) in einem Labor auf dem Campus des Universitätsklinikum Bonn

Foto: Felix Heyder, Uniklinikum Bonn

oder 10.000 Proben analysiert werden. Sowohl die Kosten als auch die Dauer der Sequenzierung bleiben gleich. Und somit liegt ein weiterer Vorteil auf der Hand: Nutzt man das „LAMP-Seq“-Verfahren, um viele Proben gleichzeitig zu analysieren, verteilen sich die Kosten auf entsprechend viele Abstriche und der Preis pro Test könnte deutlich gesenkt werden.

Wie sieht es mit der Sensitivität und Spezifität des Tests aus? Wie erfolgte die klinische Validierung des Tests?

Schmid-Burgk: Zur Validierung wurden 676 Abstrichproben parallel mit dem RT-qPCR- und dem LAMP-Seq-Verfahren analysiert, wobei für LAMP-Seq eine hohe Spezifität von 99,7% und eine Sensitivität von 100% bis zu einem Ct-Wert von 33 bestimmt wurden. Zur Optimierung der Test-Abläufe wurden insgesamt etwa 20.000 Abstriche mit dem LAMP-Seq-Test analysiert. Hierzu errichtete das Universitätsklinikum ein eigenes Abstrichzentrum, in dem sich alle Mitarbeitenden kostenlos und freiwillig über mehrere Wochen testen lassen konnten.

Wie viel Zeit muss für den gesamten Test, also von der Probennahme bis zum Ergebnis eingeplant werden?

Schmid-Burgk: In unseren Stresstests konnten wir nahezu alle Verfahrensschritte inklusive der vor- und nachgelagerter Logistik so weit optimieren, dass ein vollständiger Analyse-Zyklus zehn bis elf Stunden dauert. Davon entfallen etwa sechs Stunden auf die Sequenzierung, die übrigen vier bis fünf Stunden sind vorbereitende Laborarbeit.

Wo sehen Sie zukünftige Einsatzbereiche der Methode?

Schmid-Burgk: Wir sehen das größte Potential unseres neu entwickelten Verfahrens „LAMP-Seq“ vor allem in der systematischen und präventiven Testung von Bereichen, in denen viele Menschen sich regelmäßig begegnen. Das können z.B. Kitas, Schulen oder Betriebe sein. Hier ist es wichtig, Infizierte zu finden, bevor sie andere Personen anstecken. Um dieses Ziel zu erreichen, könnten Massenscreenings mit möglichst hoher Sensitivität und zu

vertretbaren Kosten wichtig sein, um ein detailliertes Bild von bestehenden Infektionsketten zu bekommen. Genau dafür bietet sich der am UKB entwickelte Corona-Test „LAMP-Seq“ an. ■■

Autor:

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Zur Person

Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk hat an der Universität Bonn Molekulare Biomedizin studiert und anschließend zu dem Thema „Hochdurchsatz-Genomedierung in Zellen des angeborenen Immunsystems“ promoviert. Es folgte ein Forschungsaufenthalt am Broad Institute of MIT and Harvard, der durch ein Stipendium der European Molecular Biology Organization (EMBO) gefördert wurde. Im Frühjahr 2021 erhielt Prof. Schmid-Burgk den Ruf aus Bonn und leitet nun die neue Arbeitsgruppe für „Functional Immunogenomics“ am Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn.

Prävention und Therapie lenken

Antikörpertests in der Corona-Pandemie

■ In Deutschland wurden bis zum 20. August 2021 laut Robert Koch-Institut 58,5 % der Bevölkerung vollständig gegen COVID-19 geimpft. Die Quote der mindestens einmal Geimpften beträgt zu diesem Zeitpunkt 63,8 %. Doch der Weg bis zum Erreichen einer nötigen Herdenimmunität ist noch weit. Es stellen sich daher drängende Fragen, wie Labordiagnostik mit dem gezielten Einsatz von Antikörpertests (AK-Tests) Wissen verbessern, das Vertrauen in die Schutzimpfung erhöhen und die Durchimpfung beschleunigen kann. Antikörpertests werden in anderen Gesundheitssystemen, beispielsweise in Frankreich, Italien, UK und Österreich, seit Längerem eingesetzt, gerade auch zur Beurteilung des Impferfolges. Kann Deutschland aus diesen Erfahrungen lernen? Der Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) hat zu dieser Frage wie auch weiteren aktuellen Überlegungen in der Fachwelt kürzlich sein Positionspapier „Antikörpertestung fördert effiziente Impfstrategien gegen COVID-19“ veröffentlicht. Dr. Thorsten Hilbich, stellvertretender Vorstandsvorsitzender des VDGH, führt die wichtigsten Argumente im Gespräch aus.

M&K: Herr Dr. Hilbich, welchen Beitrag zum Pandemiemanagement liefert aus Sicht des VDGH die SARS-CoV-2-Antikörperdiagnostik?

Dr. Thorsten Hilbich: Die SARS-CoV-2-Antikörperdiagnostik ist aus Sicht des VDGH in vielerlei Hinsicht für das Pandemiemanagement essenziell, vor allem da wir uns nicht mehr in einer Impfstoffmangelverwaltung befinden:

- Nicht jeder Mensch reagiert vergleichbar auf eine Impfung. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz, immunsupprimierte Patienten, aber auch für Menschen mit verminderter Immunkompetenz, was auch eine Alterserscheinung ist. SARS-CoV-2-Antikörpertests können entscheidende Hinweise für eine individuelle Impfstrategie bei diesen vulnerablen Gruppen bieten.
- Im Licht der derzeitigen guten Verfügbarkeit von Impfstoffen und gleichzeitiger gesteigerter Übertragbarkeit neuerer Varianten des SARS-CoV-2-Virus ist eine möglichst schnelle Erreichung einer hohen Durchimpfung elementar. Ein laborgestütztes Feedback bezüglich des Impferfolges ist für die individuelle Motivation zur Erst- und Zweitimpfung nicht zu unterschätzen.
- Bei bereits mit dem Wildtyp infizierten Personen kann eine auf einem positiven Antikörpertest basierende einmalige Booster-Impfung die Durchimpfung beschleunigen.

Das Wissen, das wir jetzt dokumentieren, hilft uns auch bei der Einschätzung



Dr. Thorsten Hilbich

zung der zeitlichen Wirksamkeit der verschiedenen Impfungen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Dies dient der proaktiven Planung weiterer Impfkampagnen.

In der Fachwelt wird eine intensive Diskussion zur Bedeutung der AK-

Tests geführt, die sich insbesondere auf den Stellenwert in der Impfstrategie konzentriert. Pro und Contra aus der Perspektive des Verbandes sind ...

Hilbich: Antikörpertests der neuesten Generation sind problemlos skalierbar und im Automatenlabor ebenso wie in kleineren Laborumgebungen durchführbar. Sie liefern in kurzer Zeit quantitative Ergebnisse, die in der Regel mit dem Vorhandensein neutralisierender Antikörper korrelieren und gegen den derzeit verfügbaren WHO-Standard standardisiert sind. Das Pro liegt auf der Hand und ist einerseits ein individueller Erkenntnisgewinn: Wie reagiert die jeweilige Person auf eine Impfung mit dem jeweiligen Impfstoff. Basis ist die Konzentration an Antikörpern, die ein hinreichend gutes Korrelat zum Impferfolg auf Basis der

Reaktion des Immunsystems darstellt. Andererseits ist ein allgemeiner Erkenntnisgewinn bezüglich des Verlaufs von Impftitern und ggf. statistischer Korrelation von Titerlevel zu Reinfektionsrisiko elementar für das weitere Pandemiemanagement. Das Kontra liegt in der derzeit noch fehlenden sta-

Bitte umblättern ►

tistischen Basis zur Beurteilung des jeweiligen Antikörperlevels mit dem resultierenden Impfschutz.

In Ihrem Positionspapier ist zu lesen, dass mithilfe von AK-Testungen die Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe erhöht und Wissenslücken geschlossen werden können. Ein hoher Anspruch, der auch in der Fachwelt akzeptiert ist?

Hilbich: Die „Fachwelt“ ist ja ein eher illusorisches Konstrukt: Es gibt fast ebenso viele Meinungen wie Fachleute. In Deutschland tun sich die das BMG beratenden Gremien sichtbar schwer mit dem Thema Antikörpertestung. Hierzulande werden ca. 100.000 Antikörpertests pro Woche durchgeführt und zum Großteil von Patienten aus eigener Tasche bezahlt. Diese tragen sicherlich zum individuellen Erkenntnisgewinn bei, nicht aber zum Schließen der nach wie vor riesigen Wissenslücken bei der SARS-CoV-2-Pandemie.

Zugleich postulieren Sie, dass mit AK-Tests die Impfbereitschaft der Bevölkerung erhöht werden kann. Wie das und vor allem, mit wessen Geldern – wenn aktuell der Test als individuelle Gesundheitsleistung mit rund 40,00 EUR in Rechnung gestellt wird?

Hilbich: Aus eigener Erfahrung kann jeder nachvollziehen, dass ein Messwert, der eine erfolgreiche Immunantwort belegt, ein sehr guter Motivator ist. Eine fehlende Immunantwort erlaubt dann aber auch weitere medizinische Ansätze. Gerade für junge Mitbürger, die sich nicht mit dem Risiko einer schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion konfrontiert sehen, ist ein nachweisbarer Effekt, also eine positive Immunantwort, ein Argument, sich impfen zu lassen. Die nationale Teststrategie belegt deutlich, dass eine

umfassende Finanzierung von Antigen-Schnelltests möglich ist. Antikörpertests geben eine Aussage für einen deutlich längeren Zeitraum, weswegen auf EU-Ebene ja auch die Aufnahme von AK-Tests in das EU-Zertifikat erwogen wird. Die Abrechnung nach EBM bei entsprechender medizinischer Notwendigkeit ist übrigens auch heute schon möglich und schlägt nur mit einem Bruchteil der genannten Kosten einer IGeL-Anforderung zu Buche.

Blicken wir auf die Relevanz, die AK-Tests für das langfristige Pandemiemanagement haben können.

Hilbich: Wir brauchen einen Überblick, wie lange die Impftiter über der Nachweisgrenze der Tests bleiben. Dies kann nur über eine langfristige prospektive Beobachtung der Impftiter verschiedener Bevölkerungsgruppen mit den derzeit verimpften Impfstoffen und deren Kombinationen gelingen. Corona wird nicht wundersamerweise verschwinden: Wir werden damit leben und dennoch von den derzeitigen Maßnahmen wegkommen müssen. Dazu ist Wissen nötig. Den Erkenntnisgewinn der Antikörpertiter links liegen zu lassen, halten wir für geradezu fahrlässig. Das vielgeforderte Korrelat eines Impfschutzes als Antikörpergrenzwert ist eben nicht ohne eine Teststrategie zu haben.

Um die Pandemie zu beherrschen, müssen Impfstoffe effizienter eingesetzt und die Durchimpfung beschleunigt werden. National zeichnen sich Fortschritte ab – doch wie lässt sich dem von der WHO ausgerufenen Internationalen Gesundheitsnotstand mit dem Einsatz von AK-Tests begegnen?

Hilbich: Man könnte sich in Impfzentren sicher einen Antikörperschnelltest vorstellen, der der Erstimpfung vorschaltet wird und im Falle eines posi-

tiven Ergebnisses eine Zweitimpfung verzichtbar erscheinen lässt. Auch eine Priorisierung von AK-negativen potentiellen Impflingen ließe sich so bewerkstelligen.

Bereits wenige Wochen nach der Identifikation des SARS-CoV-2-Erregers in Deutschland trat COVID-19 vor allem als politisches Thema aus dem virologischen und epidemiologischen Setting hervor. Den VDPGH hörte man in 2020 selten – wo blieb damals Ihre Positionierung?

Hilbich: Wir haben 2020 von Anfang an sehr eng mit dem BMG und seinen Gremien sowie mit unseren Kunden zusammengearbeitet, um unter enormen Zeitdruck die Kapazitäten für die SARS-CoV-2 Diagnostik für das deutsche Gesundheitssystem im weltweiten Wettbewerb sicherzustellen. Das ist uns in einem gemeinsamen Kraftakt mit unseren Partnern gelungen und kommt ganz ohne die große Bühne aus. Wir haben bereits wenige Wochen nach Ausflammen der Pandemie neben den molekulardiagnostischen Tests auch verschiedene quantitative AK-Tests für das Hochdurchsatzlabor in den Markt gebracht. Seitdem hat sich gerade in diesem Bereich viel getan, aber politisch blieb der Fokus in der nationalen Teststrategie immer auf die Infektionserkennung ausgerichtet. Mit der Verfügbarkeit der ersten Impfstoffe ging es dann zunehmend um die schnellstmögliche Durchimpfung der Bevölkerung. Wir sind überzeugt, dass eine zukunftsorientierte Strategie zum Pandemiemanagement nicht auf eine Teststrategie mit Antikörpertestungen verzichten kann.

Mit welchem Plädoyer wenden Sie sich heute an die politisch Verantwortlichen? Gibt es Forderungen, die ausschließlich die nationale Ebene – also die Bundesregierung – betreffen und

Forderungen, die der VDPGH auf der EU-Ebene eingebracht wissen möchte?

Hilbich: Auf Bundesebene muss die ablehnende Haltung einer konstruktiveren Betrachtung der mittel- und langfristigen Chancen des gezielten Einsatzes von Antikörpertestungen weichen und Antikörpertests müssen eine sinnvolle Ergänzung in der nationalen Teststrategie werden. Auf EU-Ebene unterstützen wir auf ganzer Linie die Vorschläge des Europäischen Parlaments, die Ergebnisse von zum WHO-Standard referenzierten Antikörpertests als Genesenen- und Testnachweis zuzulassen.

Autor:

Nina Passoth, Berlin

Zur Person

Dr. Thorsten Hilbich ist seit 2014 Mitglied des VDPGH-Vorstands und seit 2019 stellvertretender Vorstandsvorsitzender. Darüber hinaus hat er den Vorsitz des Ausschusses Markt und Kommunikation inne. Nach dem Chemiestudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster erfolgte die Promotion am Institut für Klinische Radiologie der Uniklinik Münster. Hiernach ging Dr. Hilbich bei Bio-Rad Laboratories GmbH in den Außendienst, wechselte 1997 zur Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, wo er vom Außendienst über die Regionalleitung zum Manager Sales Process Excellence und weiter zum Head of Contracting & Offers Department aufstieg. Seit 2004 ist Dr. Hilbich bei DiaSorin Deutschland GmbH als Senior Director DACH & PL-Region Commercial tätig, seit 2016 hat er die Geschäftsführung inne.

Förderung für Bekämpfung der Flussblindheit

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie der Universität Bonn erhält eine Projektförderung der Bill-&Melinda-Gates-Stiftung in Höhe von 1,48 Mio. US-\$. Zusammen mit der internationalen IT-Beratung Capgemini und der Drugs-for-Neglected-Diseases-Initiative in Genf entwickeln die Forscher eine Technologie, mit der sich die Flussblindheit, die durch parasitischen Würmer verursacht wird, besser bekämpfen lassen soll. Mithilfe künstlicher Intelligenz sollen Schnitte von Wurmknotten im Gewebe maschinell

ausgelesen und damit Wirkstofftests standardisiert und deutlich beschleunigt werden. Bislang werden diese histologischen Untersuchungen zur Flussblindheit manuell durchgeführt. „Für die Zulassung neuer Medikamente ist es aber besser, wenn die Qualität der Untersuchung durch künstliche Intelligenz standardisiert werden kann“, sagt Prof. Dr. Achim Hörauf, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn.

| www.uni-bonn.de |

Blutwerte bei Leukämie überwachen

Ein Team der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, und der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) hat gemeinsam mit Partnerinstitutionen aus der dänischen Region Seeland das Interreg-Projekt „HomeHemo“ für eine verbesserte Versorgung von Krebspatienten eingeworben. Gemeinsam wollen die Projektbeteiligten um den Kieler Kinderonkologen Prof. Dr. Denis Schewe und Dr. Dr. Fabian-S. Frielitz, Versorgungsforscher am Institut für Sozial-

medizin und Epidemiologie des UKSH und der Universität Lübeck, ein Bluttestverfahren zur Überwachung des Gesundheitszustands bei Blutkrebs-erkrankungen für die Anwendung zu Hause entwickeln. Die Europäische Union fördert das Vorhaben im Rahmen eines Interreg Netzwerk-Projekts für zunächst 12 Monate mit insgesamt rund 120.000 €. Ziel des Gesundheitsinnovationsprojektes ist es, belastende Krankenhausaufenthalte speziell bei Leukämiepatienten zu reduzieren.

| www.uksh.de |

Mundspülwasser in der SARS-CoV-2-Diagnostik

Eine zuverlässige und sichere Alternative zum Nasopharyngealabstrich in der Corona-PCR-Diagnostik

■ In Schulen und Kindertagesstätten werden bereits Lolli-Tests im Pool-Verfahren durchgeführt. Diese Tests eignen sich für das Screening asymptomatischer Personen bei niedriger Inzidenz, zumal sie gegenüber Antigentests eine erhöhte Sensitivität bieten. Im medizinischen Umfeld, wenn es z.B. um das Screening asymptomatischer Patienten bei der Aufnahme in die Klinik geht, wird wegen der höheren Sensitivität allerdings zur PCR-Einzeltestung geraten.

Rachenhinterwandabstrich: Goldstandard mit Nachteilen

Weiterhin gilt der Nasopharyngealabstrich als Goldstandard in der Corona-Diagnostik, weil damit verlässlich Material vom Ort der Virusreplikation gewonnen werden kann. Er hat jedoch auch Nachteile: So muss der Abstrich z.B. von geschultem Fachpersonal entnommen werden. Probennehmer müssen sich durch Schutzbrille, -kleidung und Maske vor einer Ansteckung schützen. Und auch im Labor sind Sicherheitsmaßnahmen nötig, da der Abstrichtupfer zur Vorbereitung für das PCR-Verfahren in Flüssigkeit eingerührt wird. Zudem sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um Probenverwechslungen zu vermeiden. Zudem wird der Abstrich von vielen Probanden als sehr unangenehm empfunden, insbesondere bei wiederholter Testung.



Prof. Dr. Ralf Bialek, FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Tropenmedizin, sowie für Kinder- und Jugendmedizin, Infektiologie

Mundspülwasser zur Probengewinnung geeignet

Alternativ bietet sich für den molekularbiologischen Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischer RNA auch Mundspülwasser zur Probengewinnung an. Das zeigt die von LADR durchgeführte Studie „Performance of mouth wash in comparison to nasopharyngeal swabs taken by healthcare workers in the diagnosis of SARS-CoV-2: a real-life diagnostic study“ (P. Eiserman, TS Kramer, T. Reuter, S. Plate, U. Zelck, R. Bialek, ECCMID 2021 accepted abstract, Poster number P2140): In zwei Abstreichstationen der Kassenärztlichen Vereini-

gung Schleswig-Holstein wurden von insgesamt 242 der Teilnahme zustimmenden Probanden je zwei Proben gewonnen – ein Nasopharyngealabstrich (Verfahren V1) und eine Mundspüllösung (Verfahren V2). Alle Proben wurden mittels PCR auf SARS-CoV-2-RNA untersucht. Von 10 Teilnehmern wurde so wenig Mundspüllösung (< 1 ml) eingeschickt, dass kein PCR-Ergebnis erzielt werden konnte.

95 % der kontagiösen Probanden zuverlässig ermittelt

Im Ergebnis wurden mittels Abstrich insgesamt 58 positive Proben ermittelt, darunter 39 mit einem CT-Wert < 30. Mit V2 wurden alle bis auf 2 Proben (Ct-Wert 28 und 29) als positiv identifiziert, aber nur 25% (5 von 19) derjenigen mit einem CT-Wert größer 30. Das heißt: 95% der nach der RKI-Definition kontagiösen Probanden wurden zuverlässig ermittelt, lediglich jene mit bereits abklingender oder beginnender Infektion, von denen keine Infektionsgefahr zum Zeitpunkt der Untersuchung ausging, wurden nicht sicher erkannt.

Einfaches Mundspülen reduziert die Aerosolbildung

Unser Vorgehen nutzt die Vorteile der Speichelprobe und des Abspülens der Mundschleimhaut, Gurgeln ist dabei nicht erforderlich. Eine 0,9%ige

Kochsalzlösung wird 20 bis 30 Mal im Mund hin und her bewegt und dann in einen Auffangbecher gespuckt (Abb. 1). Nach Schließen des Bechers wird der verflüssigte Speichel per Unterdruck in ein Röhrchen gesogen (Abb. 2). Damit kann die Probennahme bei deutlich reduzierter Aerosolbildung ohne erhöhtes Infektionsrisiko von den Mitarbeitern begleitet werden. Das befüllte Probenröhrchen wird zwecks Identifikation mit einem Barcode beklebt und ins Labor transportiert. Dort kann es direkt auf ein PCR-Gerät gestellt werden – automatisch mittels Barcode identifiziert, dem das Ergebnis zugeordnet wird.

Die Vorteile der SARS-CoV-2-Diagnostik aus Mundspülwasser im Überblick:

- Einfache Probennahme (nach Anleitung auch durch die Probanden selbst)
- Kein Kontakt mit infektiösem Material während und nach Probennahme
- Schnellere Analyseergebnisse durch Entfallen der Probenaufbereitung im Labor
- Keine Probenverwechslung nach Barcodierung
- Keine Kontaminationsgefahr der Probe bei der Bearbeitung zur Testung
- Keine falsch-positiven Ergebnisse wie beim vergleichbar sensitiven Antigentest, damit entfällt die Überprüfung positiver Tests

Im Alltag kann die Mundspülung eine Alternative sein:

- Bei regelmäßiger Testung zum Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektionsgefahr, z.B. in Pflegeeinrichtungen, Krankenhäusern und Arztpraxen
- Bei Menschen mit Problemen beim Abstreichen der Rachenhinterwand durch Nase oder Mund
- Bei Kindern (die jüngsten hier Getesteten waren 5 Jahre alt) ■■



Abb. 1: Probandin spuckt die Mundspüllösung in den geöffneten Becher und verschließt diesen dann fest.

Foto: LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen



Abb. 2: Nach Schließen des Bechers wird der verflüssigte Speichel per Unterdruck in ein Röhrchen für den Transport in das Labor gesogen.

Foto: LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen

Autor:

Prof. Dr. Ralf Bialek, LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht www.LADR.de

Vielseitig, schnell und sicher

Automatischer Microarray-Schnelltest zum Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern.

Im künftigen Verlauf der Corona-Pandemie wird ein schneller, kostengünstiger und sicherer Nachweis immer wichtiger, ob eine Person über entsprechende Antikörper verfügt, sei es durch eine überstandene Infektion oder durch eine Impfung. Forschende der Technischen Universität München (TUM) haben nun einen solchen Antikörper-Schnelltest entwickelt. Derzeit liefert er das Ergebnis innerhalb von acht Minuten; geplant ist, die Bearbeitungszeit auf vier Minuten zu reduzieren. Zur Prüfung, ob eine Person über Antikörper gegen das neue Corona-Virus verfügt, gibt es derzeit mehr als 20 verschiedene Testverfahren. Zwischen zehn Minuten und zweieinhalb Stunden muss man dabei auf das Ergebnis warten. Bei vielen Verfahren reduzieren Matrix-Effekte die Empfindlichkeit. Die empfindlicheren Tests erfordern viele Arbeitsschritte und sind daher teuer. Die meisten Tests erkennen darüber hinaus nur einen Antikörper. So muss man sich entscheiden, ob man auf eine Immunisierung durch Impfung oder durch eine überstandene Infektion testen will. Ein interdisziplinäres Forschungsteam der TUM, angeführt vom Lehrstuhl für Analytische Chemie und Wasserchemie, hat einen kostengünstigen automatisierten Schnelltest entwickelt, der hochempfindlich und hochspezifisch die drei wichtigsten Antikörper nachweist. Gefördert wurde das Projekt mit dem Namen CoVRapid durch die Bayerische Forschungsförderung.

Modifikation eines bewährten Verfahrens

Die Messung erfolgt auf einem folienbasierten Mess-Chip mithilfe der



Auf Basis der Microarray-Analyseplattform MCR der Münchner GWK Präzisionstechnik GmbH hat ein Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) einen neuen Mikroarray-basierten Schnelltest auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt.

Foto: Sebastian Kissel / TUM

Microarray-Analyseplattform MCR des Münchner Anbieters GWK Präzisionstechnik GmbH. Wenige Minuten nachdem eine Blutprobe in das Gerät eingespritzt wurde, wird das Messergebnis angezeigt. Derzeit benötigt das Verfahren noch acht Minuten, auf Basis der aktuellen Forschungsarbeit wird sich die Wartezeit in naher Zukunft auf nur noch vier Minuten verkürzen. Analysiert werden aktuell die IgG-Antikörper gegen ein Proteinfragment der SARS-CoV-2-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD), das Spike-Protein (S1-Fragment) und das Nukleokapsid-Protein (N).

Auch Proteine neuer Mutanten können sehr einfach auf dem Chip integriert werden. In seinem Projekt kooperiert das Forschungsteam mit der Planegger Firma ISAR Bioscience, die die entsprechenden Viren-Proteine biotechnologisch herstellt. Das Verfahren, mit dem die für den analytischen Einsatz modifizierten Proteine auf dem Mess-Chip fixiert werden, ist seit Jahren bewährt. „Auf dieser Technologie-Plattform haben wir bereits zuverlässige Schnelltests für Antibiotika in Milch und für Legionellen entwickelt“, sagt Priv.-Doz. Dr. Michael Seidel, Leiter der Arbeitsgruppe Bioanalytik und Mikroanalytische Systeme am Lehrstuhl für Analytische Chemie und Wasserchemie der TUM. „Das System hat sich bereits im Praxiseinsatz bewährt. Unser „CoVRapid“-Schnelltest könnte daher in kürzester Zeit in Kliniken, Praxen und Forschungslaboren zum Einsatz kommen.“

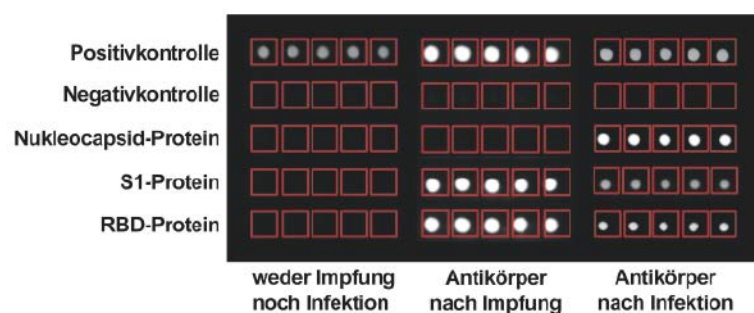
stimmt werden kann. „In der aktuellen Forschung stellen sich Fragen wie: Wie gut wirken die Impfungen? Wie lange hält die Immunität an? Nach welcher Zeit muss nachgeimpft werden? Mit seiner hohen Empfindlichkeit wird unser CoVRapid helfen, auf diese Fragen Antworten zu finden“, sagt Erstautorin Julia Klüpfel. Langfristig ist zusätzlich geplant, weitere Erreger in das Panel mit aufzunehmen, sodass beispielsweise auch der Erfolg einer Influenza-Impfung mit dem Test überprüft werden könnte. Neben dem Lehrstuhl für Analytische Chemie und Wasserchemie (Prof. Elsner) und der zugehörigen Gruppe für Bioanalytik und Mikroanalytische Systeme (Priv.-Doz. Dr. Seidel) waren an dem Projekt das Institut für Molekulare Immunologie und Experimentelle Onkologie (Prof. Knolle), das Institut für Virologie (Prof. Protzer) und der Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik (Prof. Hayden) beteiligt.

Fragen zur Corona-Immunität beantworten

Doch der neue Schnelltest kann noch mehr: Die Microarray-Technologie, bei der bis zu 100 Messpunkte auf einem Chip untergebracht werden können, ist so empfindlich, dass auch die Menge an Antikörpern in einer Probe be-

Autor:

Andreas Battenberg,
Technische Universität München
www.tum.de



Vergleich der Ergebnisse des CoVRapid-Tests bei fehlender Immunisierung gegenüber SARS-CoV-2 (l.), Immunisierung durch Impfung und Immunisierung nach Infektion (r.)

Foto: Julia Klüpfel / TUM

Immunreaktion nach COVID-19-Impfung

Analyse der Anti-SARS-CoV-2-Antikörper- und T-Zell-Antwort

■ Eine der wichtigsten Säulen in der Bekämpfung der Pandemie sind die COVID-19-Impfungen.

Die meisten Impfstoffe basieren auf dem SARS-CoV-2-Spike-Protein. Denn die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) innerhalb der S1-Untereinheit des Spike-Proteins bindet an das humane Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) und ermöglicht dem Virus so das Eindringen in die Wirtszelle. Vor allem IgG-Antikörper gegen S1/RBD und spezifische, langlebige T-Zellen scheinen eine zentrale Rolle bei der Virusneutralisierung und im Hinblick auf eine anhaltende Immunität zu spielen. Noch nicht hinreichend erforscht ist, ab welcher Antikörperkonzentration von einem Schutz vor COVID-19 ausgegangen werden kann und wie lange die Immunität anhält.

Euroimmun bietet mit dem Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-Elisa (IgG) einen vollautomatisierbaren und CE-gekennzeichneten Test zur Quantifizierung der Anti-S1-/RBD-IgG-Antikörperkonzentration in standardisierten Binding Antibody Units (BAU/ml); gemäß internationalem Referenz-

material für die Standardisierung von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpertests) anhand einer 6-Punkt-Kalibrationskurve an. Die quantitative Antikörperbestimmung kann in entscheidendem Maße zur Bewertung der individuellen Immunantwort auf SARS-CoV-2 nach Infektionen und zur Messung der Immunreaktion nach Spike-Protein-basierter Impfung beitragen. Dies wird auch durch erste Studiendaten bestätigt. Bei insgesamt 53 Personen wurde über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen nach der ersten und nach der zweiten Impfung mit den Impfstoffen von Moderna, Pfizer/BioNTech oder AstraZeneca (keine nach Zweitimpfung entnommenen Proben verfügbar) die Immunantwort unter anderem mit dem Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-Elisa (IgG) analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Antikörperkonzentration nach Impfung umso höher ist, je später eine Probe nach Verabreichung einer Impfdosis entnommen wird. Darüber hinaus waren je nach verwendetem Impfstoff unterschiedliche Antikörperkonzentrationen feststellbar.

Alle Proben, die nach der Zweitimpfung entnommen wurden, wiesen sehr hohe Antikörperkonzentrationen auf. Zusätzlich wurden die Proben mit einem Surrogat-Virusneutralisationstest untersucht. Der SARS-CoV-2-NeutraLISA ermöglicht die kostengünstige und schnelle Bestimmung von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern, die die Fähigkeit besitzen, die Bindung der RBD an das ACE2 und damit eine Infektion der Wirtszelle zu verhindern. Der automatisierbare Elisa von Euroimmun beruht auf dem Prinzip der Konkurrenz zwischen neutralisierenden Antikörpern der Patientenproben und markierten ACE2-Rezeptoren um die Bindung an rekombinantes S1, mit dem die Kavitäten der Mikrotiterplatten beschichtet sind. Der Assay zeigt eine Übereinstimmung von 98,6% mit einem Plaque-Reduktions-Neutralisationstest und ist für die Routinediagnostik im Labor geeignet.

Die Ergebnisse des NeutraLISA bestätigten, dass es sich bei den in den Proben der geimpften Studienteilnehmer detektierten Antikörpern größtenteils um neutralisierende Antikörper

handelt, denen die größte Schutzwirkung gegen SARS-CoV-2-Infektionen zugesprochen wird.

T-Zell-Immunität, insbesondere gegen das Spike-Protein, scheint ebenfalls mit einem starken Schutz assoziiert zu sein und besonders bei solchen Patienten eine wichtige Rolle zu spielen, die keine messbaren Spiegel spezifischer Antikörper aufweisen. Eine durch langlebige T-Zellen vermittelte zelluläre Immunantwort auf SARS-CoV-2 kann mithilfe eines Interferon-gamma-Release-Assays (IGRA) bestimmt werden. Interferon gamma ist ein wichtiges Signalmolekül des Immunsystems, welches bei Viruskontakt von den spezifischen T-Zellen freigesetzt wird. Für den IGRA werden heparinisierte Vollblutproben verwendet. Die T-Zellen in den Proben werden mithilfe des spezifischen viralen Spike-Proteins in speziellen Röhrchen stimuliert. Anschließend erfolgt eine Messung des von den T-Zellen freigesetzten Interferon gamma mittels eines vollautomatisierbaren quantitativen Elisa.

■ www.euroimmun.com

EUROIMMUN
a PerkinElmer company

Medizinische
Labordiagnostika
AG



Ein leistungsstarkes Portfolio

SARS-CoV-2-Direktnachweis und Rundum-Analyse der Immunantwort

SARS-CoV-2-Tests

- **EUROrealTime SARS-CoV-2**
PCR-basierter Nachweis von SARS-CoV-2 als Einzelparameter oder in Kombination mit Influenzavirus Typ A/B
- **Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-ELISA (IgG)**
ELISA zur Quantifizierung der Anti-S1-/RBD-IgG-Konzentration in standardisierten Einheiten (BAU/ml)
- **SARS-CoV-2-NeutraLISA**
Surrogat-Virusneutralisationstest im ELISA-Format zum Nachweis neutralisierender Antikörper gegen S1/RBD
- **SARS-CoV-2-IGRA **BALD ERHÄLTlich!****
ELISA-basierter Interferon-gamma Release Assay (IGRA) zum Nachweis der Aktivität von SARS-CoV-2-reaktiven T-Zellen mittels S1-/RBD-basierter Stimulation
- **Umfangreiche Automatisierungslösungen verfügbar!**



CE-
gekennzeichnet

Besuchen Sie
www.coronavirus-diagnostik.de



Schritt zur Klinikreife der Raman-Spektroskopie

Europäische Labore wollen Daten-Standards für Raman-spektroskopische Diagnostik schaffen.

■ Ist das Gewebe gesund oder krankhaft verändert? Wirkt das Antibiotikum gegen den Keim oder ist er dagegen resistent? Mithilfe der Raman-Spektroskopie lassen sich derartige Fragen schnell und präzise beantworten. Die Raman-Spektroskopie ist als nicht-invasive, Label-freie Technologie mit hoher Selektivität bekannt und wird daher zunehmend für biologische und biomedizinische Fragestellungen eingesetzt. Mithilfe dieses Verfahrens lässt sich ein molekularer Fingerabdruck der Probe gewinnen. Die Raman-Spektren enthalten die Schwingungsinformationen der Moleküle in einer Probe. Anhand des Fingerabdrucks lässt sich die biochemische Zusammensetzung der Probe ablesen und kann für verschiedene Anwendungen genutzt werden, zum Beispiel in der Forensik, der Diagnostik, der Stoffwechselforschung, der Mikrobiologie, der klinischen Pharmakologie und der Lebensmittelwissenschaft.

Gemein ist allen diesen Untersuchungen, dass zur Auswertung der Raman-Spektren datenwissenschaftliche Methoden, besonders chemometrische Techniken und Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI), genutzt werden. Oft werden chemometrische Methoden oder maschinelle Lernmethoden, das heißt, spezielle KI-Modelle, konstruiert, um die Raman-Spektren in höhere Informationen im für die jeweilige Anwendung relevanten Zusammenhang zu übersetzen. Eine solche höhere Information kann zum Beispiel die Gruppenzugehörigkeit „gesund“/„krank“ sein, wenn es sich um eine diagnostische Anwendung handelt. Da die Modelle datengetrieben sind, ist die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten – also der Raman-Spektren – von großer Bedeutung für das Funktionieren der trainierten Modelle.

Vergleich der Raman-Spektren

Die meisten der genannten Raman-Untersuchungen befinden sich noch im Proof-of-Concept-Stadium und werden mit einem oder mehreren ähnlichen Raman-Spektrometern durchgeführt. Ebenso wie die Raman-Spektren den molekularen Fingerabdruck der Probe enthalten, enthalten sie allerdings auch intrinsische „Fingerabdrücke“ der jeweiligen Raman-Mess-Apparatur. So



Prof. Jürgen Popp (r.), Direktor des Leibniz-IPHT und Koordinator der COST Action „Raman4Clinics“, im Gespräch mit Priv.-Doz. Dr. Thomas Bocklitz, der am Leibniz-IPHT die Abteilung „Photonic Data Science“ leitet und die Auswertung des europäischen Laborvergleichs koordiniert.

(Foto: Sven Döring/ Leibniz-IPHT).

führt ein und dieselbe Probe zu nicht komplett identischen Raman-Spektren, wenn sie auf verschiedenen Messgeräten, unter verschiedenen Bedingungen oder zu verschiedenen Zeiten gemessen wird.

Subtile Unterschiede in der Raman-Apparatur können die Reproduzierbarkeit der Raman-spektroskopischen Signale minimieren. Dies verkompliziert einen quantitativen Vergleich von Raman-Spektren von verschiedenen Apparaturen und beeinträchtigt eine Apparatur-übergreifende Datenanalyse deutlich. Die Apparatur-Abhängigkeit hat sehr wahrscheinlich einen größeren Einfluss bei biologischen Anwendungen, da in diesen Anwendungen die spektralen Änderungen in der Probe sehr klein sein können und daher leichter maskiert werden. Wenn die Raman-Spektroskopie z. B. in der Klinik eingesetzt werden soll, ist es wahrscheinlich, dass ein oder mehrere „primäre“ Apparaturen eine große Datenbank mit Raman-Spektren z. B. einiger Krankheitszustände erzeugen. Diese Datenbank oder das daraus generierte Modell wird dann in verschiedenen Laboren in anderen Ein-

richtungen verwendet. Die Daten der „primären“ Apparatur oder das daraus generierte Modell werden nachfolgend genutzt, um die Daten der anderen „Replikat“-Einrichtung vorherzusagen. Wenn sich die Raman-Spektren der verschiedenen Einrichtungen, Labore oder Apparaturen signifikant unterscheiden, ist es jedoch wahrscheinlich, dass die trainierten Modelle die neu gemessenen Spektren und damit die entsprechenden Proben nicht korrekt vorhersagen können. Dieses Problem ließe sich lösen, indem individuelle Modelle für jede Apparatur erstellt werden. Dies allerdings ist in der Praxis nicht durchführbar, da diese (diagnostischen) Modelle ebenfalls Apparatur-abhängig wären. Auf vielen Anwendungsgebieten kann das Potential der Raman-Spektroskopie somit nur unzureichend ausgeschöpft werden.

DiResultate des Ring-Versuches

In Anbetracht all der genannten Herausforderungen ist die Apparatur-Abhängigkeit immer noch ein großes Problem und eine große Herausforderung

für die Anwendung der Raman-Spektroskopie in Real-world-Szenarien wie der klinischen Diagnostik.

Um diese analytische Herausforderung zu untersuchen, wurde ein Ring-Versuch (Interlabor-Test) mit Forschern aus etwa 50 europäischen Instituten entworfen, der im Rahmen der COST-Aktion „Raman4Clinics“ initiiert wurde. In diesem Test wurden technische Replikat der gleichen Proben an alle Partner geschickt und diese wurden mit den dort jeweils vorhandenen Raman-Apparaturen gemessen. Am Ende wurden die Daten von 35 Raman-Apparaturen aus 15 Instituten an ein einziges Labor zur einheitlichen Datenverarbeitung und -auswertung zurückgesandt.

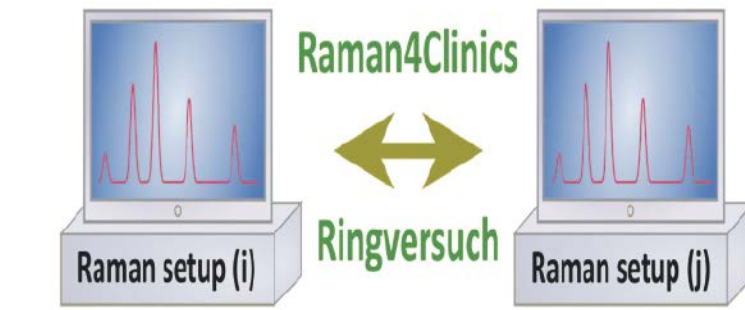
Die Vergleichbarkeit der Raman-Messgeräte wurde unter den Gesichtspunkten der Bandenpositionen, der Bandenintensitäten und der Bandenbreiten sowie des Rauschens in den Raman-Spektren bewertet. Das Konsortium konnte aufzeigen, dass es große Unterschiede zwischen den Laboren gab, und es wurden Empfehlungen für zukünftige laborübergreifende Studien formuliert.

Dieser Ringversuch soll den Grundstein dafür legen/die Möglichkeit schaffen, die Raman-Spektroskopie als bioanalytisches Protokoll für klinische Anwendungen einzusetzen.

Klinische Anwendung

Eine solche Anwendung erfordert eine behördliche Zertifizierung, bei der verschiedene Richtlinien eingehalten werden müssen wie z.B. die „Guideline on bioanalytical method validation“ der Europäischen Medizinagentur. Um den darin notierten Anforderungen an Genauigkeit und Präzision zu genügen, sind weitere Studien zur Datenübertragbarkeit von Raman-Spektren nötig.

Man hofft, dass der vorgestellte Ringversuch einheitlichere Bemühungen der Raman-Gemeinschaft auslöst, um eine Harmonisierung im Umgang mit der Geräte-Abhängigkeit



Konzeptionelle Veranschaulichung des Ringversuchs. Die gleichen Proben wurden mit unterschiedlichen Raman-Spektrometern vermessen und die Datenvergleichbarkeit wurde berechnet.

zu erreichen. Hierzu zählen offene zugängliche Methoden für die Setup-Standardisierung, Zertifizierung von Geräten und deren Daten und offene Datenformate. Konkret bedeutet dies: Hersteller und Wissenschaftler sollten die Kalibrierung des Spektrometers standardmäßig durchführen und die entsprechenden Software-Module als

Open Source zur Verfügung stellen. Dies ist ein praktikabler erster Schritt, um den Einfluss messtechnischer bedingter Effekte auf die Raman-Signale zu korrigieren. Entscheidend ist auch, dass sowohl Hersteller wie Forschende ihre Daten offen zugänglich machen. Wissenschaftler sollen ermutigt werden, aktiv zum Aufbau größerer Da-

tenbanken beizutragen. Dies wäre eine wertvolle Ressource, um maschinelle Lern-Modelle und chemometrische Verfahren zu erstellen, die tolerant gegenüber unerwünschten Abweichungen, wie sie zum Beispiel vom Messgerät resultieren, sind. Letztendlich soll dazu beigetragen werden, die Raman-Spektroskopie als zuverlässiges Werkzeug für Real-World-Anwendungen wie eine klinische Diagnostik zu etablieren, um so künftig das ganze Potential dieser leistungsstarken nicht-invasiven Methode auszuschöpfen. ■■

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. Thomas Bocklitz
Leibniz Institute of Photonic Technology (IPHT),
Jena und
Prof. Jürgen Popp,
Leibniz Institute of Photonic Technology (IPHT) und
Institute of Physical Chemistry and Abbe Center of
Photonics (IPC), Friedrich-Schiller-University, Jena
www.leibniz-ipht.de/

Urinprobe statt Stanzbiopsie?

Neue Biomarker unterscheiden zwischen gut- und bösartiger Prostataerkrankung.

■■ Dies könnte die urologische Diagnostik verbessern. Die Prostata ist eine akzessorische Geschlechtsdrüse, die den ersten Teil der Harnröhre umschließt. Sie produziert etwa ein Drittel des Ejakulats und ist für dessen Zusammensetzung von wichtiger Bedeutung. Beim Prostatakarzinom (PCa) handelt es sich um die häufigste Krebserkrankung und dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland. Auch weltweit rangiert sie auf den obersten Plätzen. Eine diagnostische Abgrenzung zur benignen Prostatahyperplasie (BPH) ist oft schwierig, da sich beide Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen äußern können. Vordergründig sind oft Probleme des unteren Harntraktes, wie beispielsweise ein häufiges oder nächtliches Wasserlassen, ein abgeschwächter Harnstrahl, Nachträufeln oder die unvollständige Blasenentleerung mit der Gefahr von Harnwegsinfektionen verbunden. Untersuchungen wie der transrektale Ultraschall, die Bestimmung der PSA-Werte oder eine MRT-Untersuchung liefern nicht immer eindeutige Befunde. Der Goldstandard für die Unterscheidung zwischen gut- und bösartig ist daher bislang die transrektale Stanzbiopsie. Dieses Verfahren bringt zwar oft Gewissheit, wird aber auch als schmerzhaft beschrieben und birgt diverse Risiken, wie postprozedurale Infektionen oder Blutungen.



Lukas Markert (l.) und Jonas Holdmann (r.)

Foto: Lukas Markert

Kleine Erbgutfragmente als Biomarker

Ein leicht zugänglicher und nicht-invasiver Biomarker wäre offensichtlich wünschenswert. Dafür gab es in der Vergangenheit bereits einige Ansätze, allerdings konnten sich diese Marker in der klinischen Praxis bei Weitem nicht flächendeckend durchsetzen. In einer aktuellen Studie an der Universität Witten/Herdecke wurde daher der Urin von insgesamt 85 urologischen Patienten des Helios Universitätsklinikums Wuppertal erneut unter die „molekularbiologische Lupe“ genommen. Neben Ausscheidungsprodukten

sind im Urin auch Zellfragmente oder ausgestoßene Zellbestandteile enthalten. Darunter finden sich auch kleine RNAs. Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind Micro-RNAs (miRNA). Seit Mitte der 90er Jahre sind sie tausendfach beschrieben worden. Sie scheinen an Entstehung und Krankheitsverlauf vieler Krebserkrankungen und auch des PCa beteiligt zu sein. Dabei sind manche vermutliche Mitverursacher der Entartung, andere lediglich als Folge der Erkrankung erhöht oder erniedrigt. Diese Unterschiede im Expressionsmuster konnte die Wittener Gruppe (Markert, Holdmann, Klinger, Kaufmann, Savelsbergh) nun mittels der Methode des Next-Genera-

tion-Sequencing aufdecken. Bei diesem Vorgehen wurden nicht nur die Genabschnitte sequenziert, nach welchen man mit molekularen Adaptern konkret sucht, sondern die Gesamtheit der in einer Probe enthaltenen zusammenhängenden Nukleotide einer ähnlichen Länge aufgezeigt. Dies ermöglichte, ein umfassendes Muster verschiedener kleiner RNAs zu erfassen. So wurden nicht nur Micro-RNAs analysiert, sondern z.B. auch die Gruppe der piRNAs (piwi-interacting-RNA) erfasst. Diese Gruppe wurde 2006 von Hannon und Grivna et al. in Zellen der Spermato-genese bei Mäusen und wenig später auch beim Menschen beschrieben. PiRNAs sind 26–31 Nukleotide lang und damit nur wenig länger als miRNAs. PiRNA kommt beim Menschen vor allem in Geschlechtszellen vor und bindet dort an PIWI (P-element induces wimpy testis)-Proteine, was essenzielle Wirkung auf die Kontrolle springender Gene (Transposons) und damit auf die korrekte Spermato-genese zeigt. Diese Gruppe erwies sich als erstaunlich hilfreich zur Differenzierung der oben genannten Krankheitsentitäten.

Muster erkennen: der Computer sieht deutlich mehr

Über 2.500 differentiell exprimierte kleine RNAs konnten so entdeckt werden. Darin ein Muster zu erkennen, ist mit dem bloßen Auge zweifellos

Bitte umblättern ▶

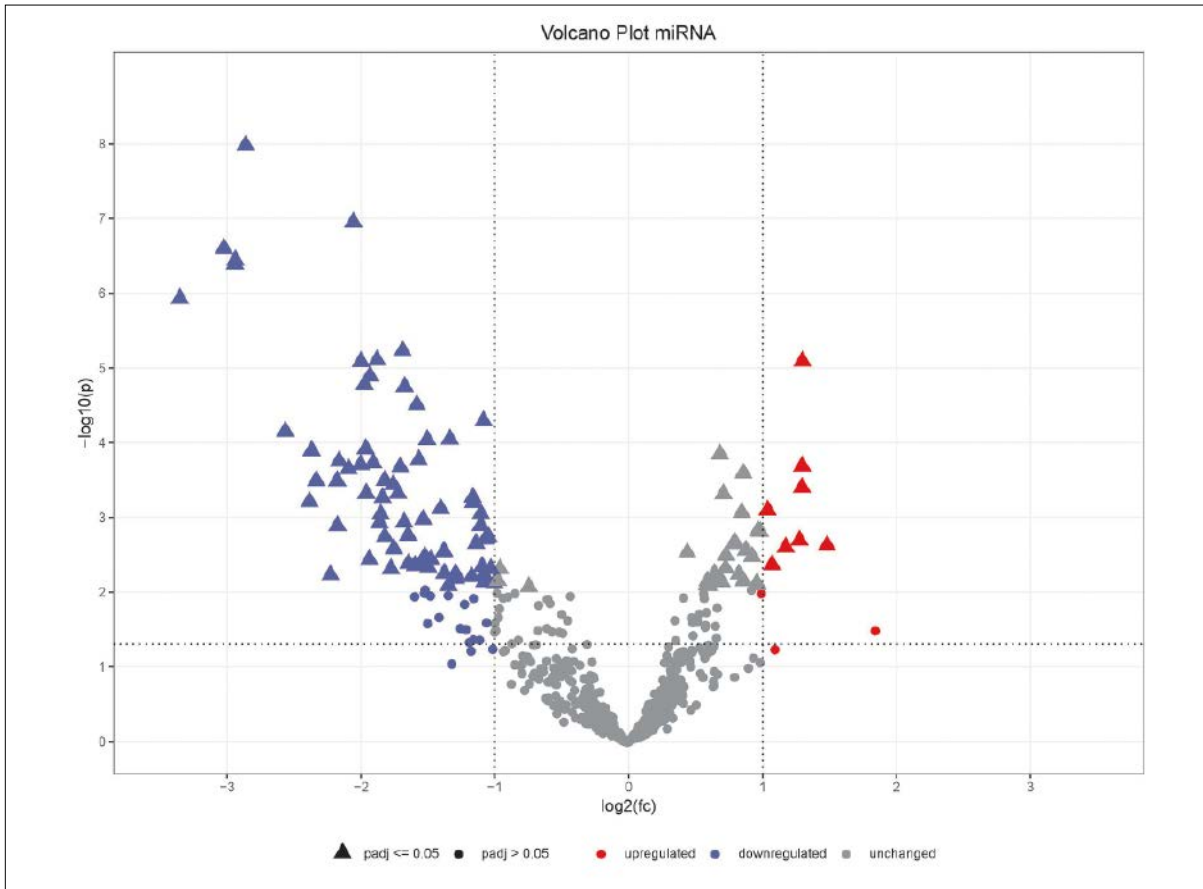


Abb. 1: VolcanoPlot: Verglichen werden die miRNAs der beiden Gruppen BPH und PCa. Dargestellt wird für jede miRNA der Überschneidungspunkt der Basis 2 des Logarithmus des Fold-Change-Wertes (Vielfaches der Unter-/Überexpression) auf der x-Achse und der negativen Basis 10 des Logarithmus der p-Werte (statistische Signifikanz) auf der y-Achse. Je weiter die Punkte/Dreiecke also in die oberen Ecken reichen, desto deutlicher unterscheiden jene RNAs die Gruppen bei umso höherer Signifikanz.

Foto: Lukas Markert

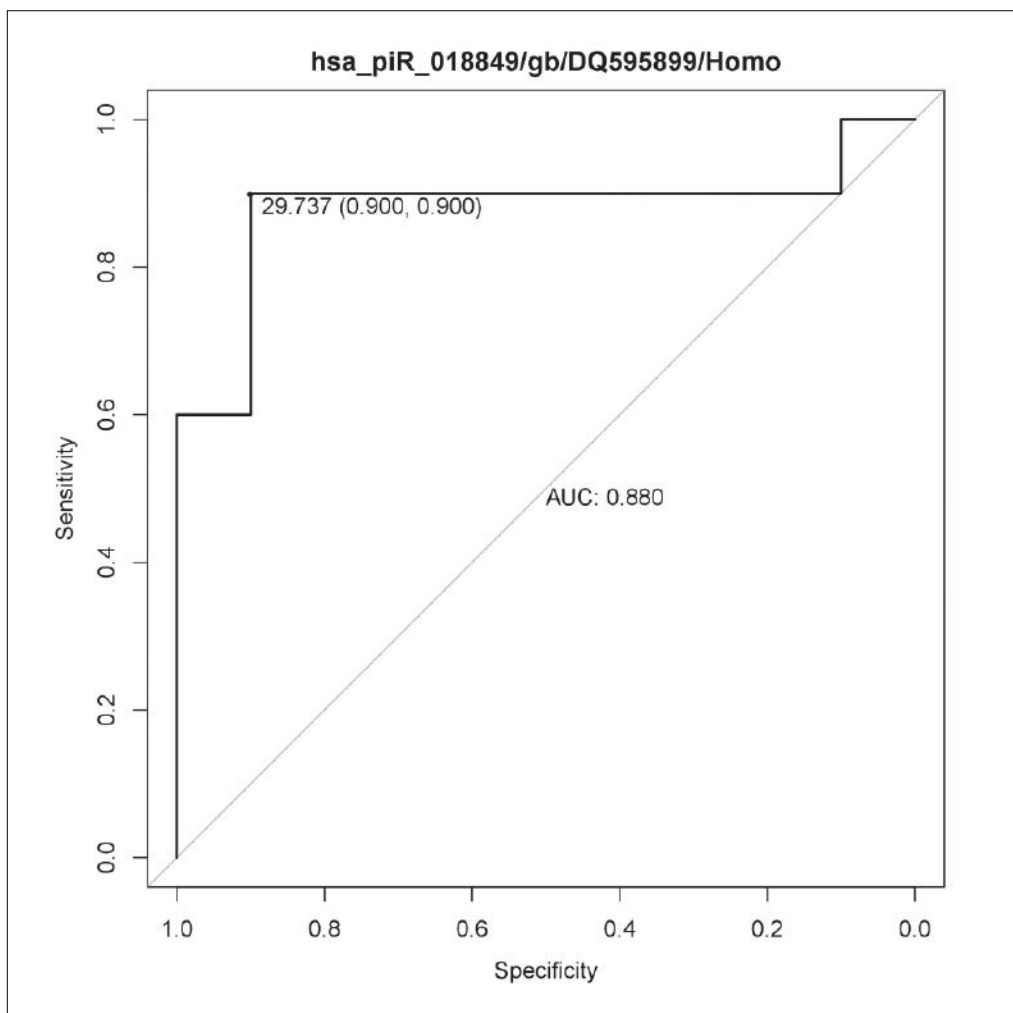


Abb. 2: Exemplarische ROC-Kurve der Validierung einer piRNA. Die AUC (area under the curve) liegt bei 88%. Es wird hier eine Spezifität und Sensitivität von bis zu 90% erreicht.

Foto: Lukas Markert

schwer. In Zusammenarbeit mit der Gruppe Computational Quantitative Proteomics der Ruhr-Universität Bochum wurde ein Machine-Learning-Algorithmus entwickelt, der gezielt nach den Unterschieden beider Gruppen suchte. Durch diese aufwendige Bioinformatik wurde umgangen, sich auf kommerzielle Software-Pakete verlassen zu müssen, welche oft eine Art Blackbox für die Anwendenden darstellen. So aber konnten alle Schritte der Filterung und Analyse frei zugänglich eingesehen werden. Mit dem Verfahren wurden sowohl einzelne Marker (miRNAs + piRNAs) entdeckt, als auch ein Panel/Muster ermittelt, mit dem aus der Zusammensetzung verschiedener miRNAs die beiden Erkrankungen PCa und BPH unterschieden werden können. Bei der Panel/Muster-Ermittlung waren andere Marker relevant als in der Einzelsuche, was völlig neue Strategien zur Biomarkersuche eröffnen könnte. Alle potentiellen Kandidaten wurden mittels 20 weiterer Urinproben statistisch validiert. Damit konnten mehrere Marker bestätigt werden, auf die sich nun die weitere Forschung der Gruppe konzentriert. Hervorzuheben ist hier eine piRNA, die mit einer Spezifität und Sensitivität von je 90% als besonders sicher zu erachten ist.

From bench to bedside möglich

Ein Unterschied der vorliegenden Arbeit zu bisherigen Biomarker-Suchen ist, dass nicht eine kranke gegen eine gesunde Kohorte untersucht wurde, sondern zwei gesichert unterschiedlich erkrankte Gruppen – also nur die Personen, die tatsächlich klinisch schwer unterscheidbar waren. Es wäre wünschenswert, wenn die Ergebnisse neue Biomarker und methodische Ansätze ins wissenschaftliche Blickfeld rücken würden. Auch ökonomisch wäre eine Alternative zur oft aufwendigen und teils mit stationärem Aufenthalt verbundenen Stanzbiopsie vermutlich eine Erleichterung. Derzeit werden die Ergebnisse auf diversen Kongressen vorgetragen und zur Diskussion gestellt. Durch die Kooperation mit einem führenden europäischen Bioanalytik-Unternehmen soll kurzfristig eine große Studie zur Validierung durchgeführt und bei Erfolg die Entwicklung eines praxistauglichen Testkits angestrebt werden. Für die Forschenden aus Witten, die teils selbst klinisch in der Medizin tätig sind, wäre das ein optimales Ergebnis: from bench to bedside.

Autoren:

Jonas Holdmann und Lukas Markert,
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin,
AG Funktionelle Genomik,
Universität Witten/Herdecke,
www.uni-wh.de

Keine Zeit für Kompromisse

Hochsensitives Troponin jetzt auch am Point-of-Care

■ Wenn ein Patient mit Verdacht auf Myokardinfarkt in die Notaufnahme eingeliefert wird, heißt es: keine Zeit verlieren. Eine schnelle Diagnose liegt dabei nicht nur im Interesse der Patienten, sondern ist im Hinblick auf die nächsten Schritte und die Therapie auch für die behandelnden Ärzte wichtig. Es gibt zwar verschiedene hochsensitive Troponin-Assays auf dem Markt, die beschleunigte Diagnose-Algorithmen ermöglichen, jedoch war bislang die Verfügbarkeit des Testergebnis von der Transportzeit ins Labor abhängig und ist daher oft nur mit Verzögerung erhältlich. In einer überfüllten Notaufnahme kann das zu einer Herausforderung werden.

Kompromisslos am Point-of-Care

Mit der Einführung des Quidel TriageTrue High Sensitivity Troponin I Tests als echtes Point-of-Care Assay (POC-Assay) ist die Zeit der Kompromisse vorbei: Dieser misst den Troponin-Spiegel hochsensitiv – und das innerhalb von 20 Minuten direkt vor Ort. Die aktuelle Richtlinie der ESC zum Management des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen empfiehlt

die Nutzung hochsensitiver Assays und die Anwendung beschleunigter diagnostischer Algorithmen, die hs-cTn Messungen im Abstand von zwei bzw. einer Stunde beinhalten [1]. Ein empfohlener 0/1-h-Algorithmus kann dank des TriageTrue Tests jetzt auch am Point-of-Care eingesetzt werden. Der schnelle Zugang zu den Testergebnissen kann zu einer schnelleren Patientendisposition, einer verkürzten Verweildauer und einem erhöhten ZNA Durchsatz beitragen.

Hohe diagnostische Genauigkeit

Eine aktuelle Veröffentlichung [2] zeigt, dass der TriageTrue-Test eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist, die der von bewährten hochsensitiven Troponin-Assays aus dem Zentrallabor mindestens ebenbürtig ist. An mehr als 1.000 Patienten wurde zudem ein 0/1h-Algorithmus abgeleitet und validiert, der dem in der ESC Guidelines empfohlenen beschleunigten Algorithmus entspricht. In der Studienpopulation konnten damit fast drei Viertel aller Patienten innerhalb einer Stunde hocheffizient in die Rule-out- und Rule-in-Gruppe eingeordnet



Abb. 1: TriageTrue High Sensitivity Troponin I Test

Foto: Quidel

Gruppe zugeordnet werden konnten. Dieser Anteil war deutlich höher als bei den Vergleichs-Assays (hs-cTnT-Elecsys bzw. hs-cTnI-Architect).

All dies ohne im Rule-out einen einzigen NSTEMI-Fall zu übersehen. Die Autoren der Studie folgern, dass man „mit der klinischen Verfügbarkeit eines POC-hs-cTnI-TriageTrue-Assays [...] und einem sehr sicheren und hoch-effizienten POC-hs-cTnI-TriageTrue-0/1-h-Algorithmus“ erwarten könne, „dass die Zeit bis zur Diagnose und der Ent-

lassung aus der Notaufnahme noch weiter reduziert werden kann, als momentan mit Zentrallabor-basierten hs-cTnT/I 0/1-h-Algorithmen möglich ist“ [2].

lassung aus der Notaufnahme noch weiter reduziert werden kann, als momentan mit Zentrallabor-basierten hs-cTnT/I 0/1-h-Algorithmen möglich ist“ [2].

Ein großer Schritt für die Diagnostik

Mit der Einführung des TriageTrue-Tests schließt Quidel eine entscheidende Lücke in der Diagnostik. Das Unternehmen begegnet dem Fehlen hochpräziser Messungen am Point-of-Care mit der Entwicklung eines Tests, der es Notfallmedizinern ermöglicht, sich in kürzester Zeit für den passenden Patientenpfad zu entscheiden. ■

Kontakt:

Quidel Germany GmbH, Kornwestheim
Dr. Holger Gundelach
MarketingEurope@quidel.com
www.triagetrue.de
www.quidel.com

Quellen:

[1] Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 00, 1-79 doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.

[2] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(10):1111-1124.

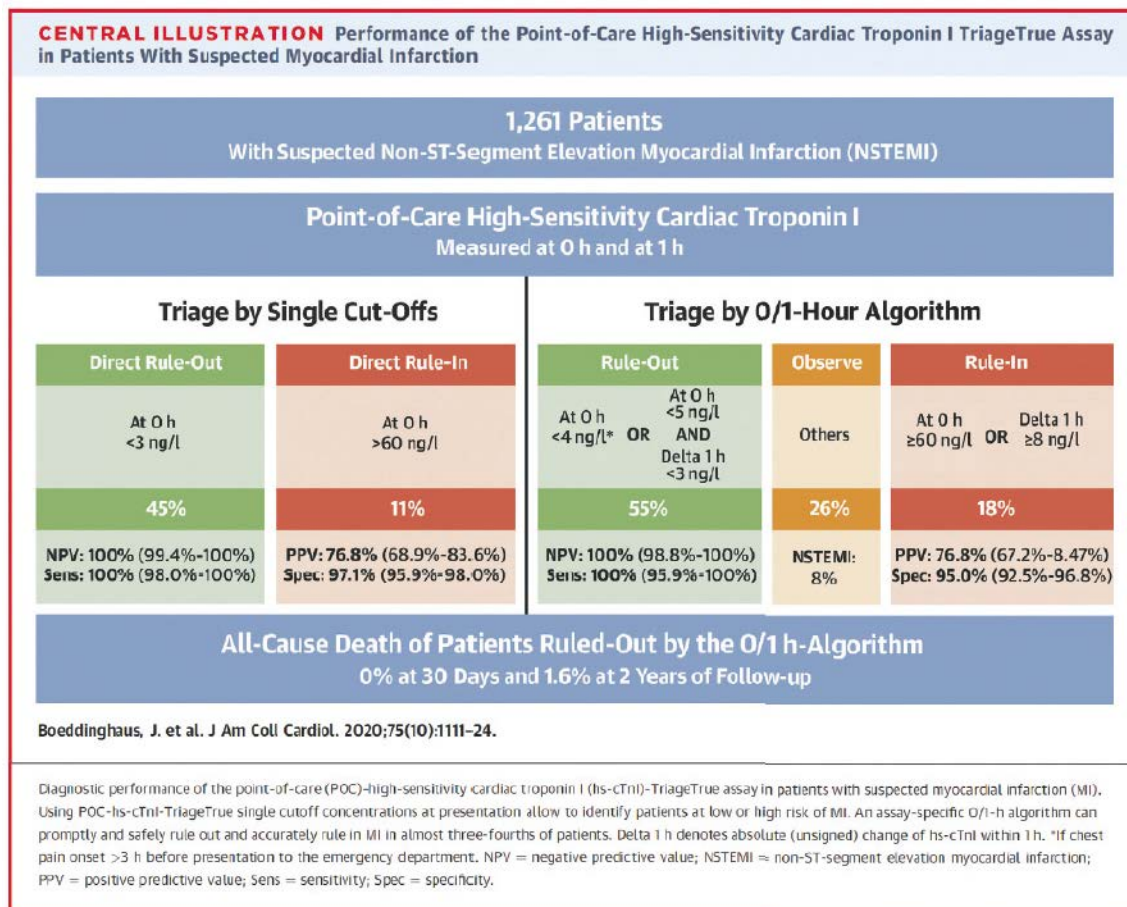


Abb. 2: Zentrale Abbildung, entnommen aus [2]. TriageTrue High Sensitivity Troponin I Test



©vladimirzuev - stock.adobe.com

Implementierung von Liquid Biopsy

Minimalinvasives Diagnose-Toolkit für kindliche Krebserkrankungen

■ Die Liquid Biopsy bietet eine minimalinvasive Alternative zu konventionellen Tumorbiopsien und ist vielversprechend für die Präzisionsmedizin. Ein neuer Ansatz soll die Implementierung der Liquid Biopsy in der pädiatrischen Onkologie beschleunigen. Bisher war ihr Einsatz dadurch begrenzt, dass Tumore im Kindesalter nur wenige genetische Veränderungen aufweisen, die in der zellfreien, im Blutstrom zirkulierenden DNA nachgewiesen werden können. Dr. Eleni Tomazou, Leiterin der Forschungsgruppe Epigenombasierte Präzisionsmedizin an der St. Anna Kinderkrebsforschung in Wien, erläutert die Hintergründe der neuen Analyseverfahren.

M&K: *Welchen neuen Ansatz verfolgt die Methode?*

Dr. Eleni Tomazou: Für viele Krebsarten im Erwachsenenalter wurde die Liquid-Biopsy-Analyse der zellfreien DNA aus dem peripheren Blut zu ei-

ner klinisch validierten Methode entwickelt, von der man sich einen wichtigen Beitrag für die Frühdiagnose, Stratifizierung von Patientinnen und Patienten sowie für die Therapieüberwachung verspricht. Die Entnahme peripherer Blutproben geht schnell, ist minimalinvasiv und ermöglicht somit eine Längsschnittanalyse mit hoher zeitlicher Auflösung. Bei Krebspatienten umfasst die zellfreie DNA in der Regel die vom Krebs stammende zirkulierende DNA, die durch absterbende Tumorzellen in den Blutkreislauf gelangt. Tumorspezifische genetische Veränderungen können in der zellfreien DNA nachgewiesen werden, um die Tumorlast und das genetische Profil des Tumors zu beurteilen.

Bei pädiatrischen Tumoren besteht eine große Herausforderung darin, dass es kaum wiederkehrende genetische Aberrationen gibt. Das Ewing-Sarkom zum Beispiel, ein Krebs im Kindesalter mit hohem ungedecktem Behandlungsbedarf und wenigen wie-

derkehrenden genetischen Aberrationen, ist durch EWS-ETS-Fusionsgene (einschließlich EWS-FLI1 als häufigster onkogener Treiber) einzigartig charakterisiert. Allerdings haben Assays zum Nachweis des Fusionsgens in zellfreier DNA tendenziell eine geringe Sensitivität, insbesondere, wenn der genaue chromosomale Bruchpunkt nicht bekannt ist. Um diese Herausforderung zu überwinden, wurden alternative Ansätze zur Flüssigbiopsie-Analyse von Ewing-Sarkomen verfolgt, die sich auf die weitverbreiteten epigenetischen Veränderungen dieser Tumore stützen anstatt auf ihre wenigen genetischen Veränderungen.

Damit eröffnen sich neue Perspektiven für die Präzisionsmedizin bei Krebsarten mit geringer Mutationslast. Wir haben einen integrierten Ansatz für die Flüssigbiopsie-Analyse entwickelt, der die nicht-genetischen Eigenschaften der zellfreien DNA ausnutzt. Diese neue Methode kombiniert die Genomsequenzierung der

zellfreien DNA mit bioinformatischen Methoden, um tumorspezifische Fragmentierungsmuster der zellfreien DNA auszuwerten.

Inwieweit geben die Fragmentierungsmuster der zirkulierenden DNA Aufschluss über die genetische Regulation?

Tomazou: Die zellfreie DNA besteht aus doppelsträngigen DNA-Fragmenten mit einer durchschnittlichen Größe von unter 200 Basenpaaren. Die Fragmentierung der DNA aus absterbenden Tumorzellen ist weder zufällig noch allein durch die DNA-Sequenz bestimmt; sie spiegelt vielmehr die Chromatinstruktur und den epigenetischen Zustand der Zellen wider, aus denen die DNA-Fragmente gewonnen wurden. Da Ewing-Sarkome sehr charakteristische epigenetische Veränderungen aufweisen, ist es durch die Analyse der zellfreien DNA-Fragmentierungsmuster nicht nur möglich, die

vom Tumor stammende zellfreie DNA in Abwesenheit von wiederkehrenden genetischen Aberrationen zu quantifizieren, sondern auch minimalinvasive Einblicke in den epigenetischen Zustand des Tumors im Verlauf der Erkrankung zu erhalten.

Was bedeutet dies für die Diagnose und Tumoridentifikation?

Tomazou: Wir gehen davon aus, dass die klinische Validierung dieses Ansatzes bei einer größeren, unabhängigen Patientengruppe zur Einbeziehung von auf zellfreier DNA-Fragmentierung basierenden Flüssigbiopsie-Assays in prospektive klinische Studien führen wird. In solchen adaptiven Studien sollen die Auswirkungen der Krankheitsüberwachung mit unserem Flüssigbiopsie-Assay auf das Gesamtüberleben sowie die kurz- und langfristige Morbidität bei Patienten mit Ewing-Sarkom beurteilt werden.

Während das genaue Design der nächsten klinischen Studien gemäß etablierter Workflows und Guidelines entwickelt wird, könnte eine mögliche Einbeziehung von Liquid-Biopsy-Assays wie folgt strukturiert sein. Bei Verdacht auf ein Ewing-Sarkom (oder andere pädiatrische Tumore) könnten Patienten eine Ganzgenom-Sequenzierung der zellfreien DNA erhalten, um ...

- die molekulare Diagnose eines Ewing-Sarkoms zu stellen (möglicherweise schneller als mit herkömmlichen Methode),
- die Tumorlast zu quantifizieren,
- auf Anzeichen einer anderweitig noch nicht erkennbaren Metastasierung zu testen (bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung)
- und Patienten einem hohen oder niedrigen Rückfallrisiko zuzuordnen.

Während der neoadjuvanten Induktionstherapie könnten die Patienten in kurzen Abständen eine kosteneffiziente, flächendeckende Gesamtgenomsequenzierung der zellfreien DNA erhalten, um die Dynamik des Behandlungsansprechens zu überwachen. In einem Arm einer klinischen Studie könnte zu definierten Zeitpunkten eine Deeskalation der Therapie für Patienten mit gutem Ansprechen und/oder eine Neuanpassung der Behandlung für Patienten mit schlechtem Ansprechen erwogen werden. Nach der Operation könnte die Krankheitsüberwachung mit regelmäßigen flächendeckenden Gesamtgenomsequenzierungen der zellfreien DNA fortgesetzt werden, wobei sich der Schwerpunkt schließlich von der Überwachung des Behandlungseffekts auf die Früherkennung eines möglichen Rückfalls



Dr. Eleni Tomazou

Foto: Harald Eisenberger

Zur Person

Dr. Eleni Tomazou leitet die Forschungsgruppe Epigenom-basierte Präzisionsmedizin an der St. Anna Kinderkrebsforschung in Wien. Zuletzt erhielt Tomazou einen mit € 900.000 dotierten Life Science Grant für Präzisionsmedizin des Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds. Tomazou studierte Molekular- und Zellbiologie an der University of Glasgow und forschte während ihres Studiums für ein Jahr am European Molecular Biology Laboratory und der Universität Heidelberg. Es folgte eine Dissertation in Biologie an der University of Cambridge und dem Wellcome Trust Sanger Institute, eine Postdoc-Position am Harvard Department of Stem Cell and Regenerative Biology sowie eine wissenschaftlich-diagnostische Tätigkeit im Bereich der HLA-Typisierung beim Amerikanischen Roten Kreuz.

verlagern wird. Die Behandlung von Patienten, die einen Rückfall erleiden, könnte sofort nach dem Nachweis der Flüssigbiopsie beginnen, ohne auf einen klinisch bzw. radiologisch manifesten Rückfall zu warten.

Wie bereits erwähnt, ist die Flüssigbiopsie ein vielversprechender Ansatz für die Präzisionsmedizin. In den nächsten Jahren liegt allerdings noch viel Arbeit vor uns, um den klinischen Nutzen solcher Assays zu validieren und zu bestätigen, bevor sie in der klinischen Praxis eingesetzt werden können.

Welche Messsysteme wurden zur Analyse der DNA-Fragmentierung eingesetzt und welche Ergebnisse konnten damit gewonnen werden?

Tomazou: Wir haben eine integrierte genetische bzw. epigenetische Analyse entwickelt und auf 241 Gesamtgenom-Sequenzierungsprofile (~12x Abdeckung) von 95 Patienten mit Ewing-Sarkomen und 31 Patienten mit anderen pädiatrischen Sarkomen angewandt. Dabei gelang eine sensitive Erkennung und Klassifizierung der vom Tumor stammenden zellfreien DNA im peripheren Blut unabhängig von genetischen Veränderungen. Wir haben verschiedene Metriken für die zellfreie DNA-Analyse evaluiert und Liquorice entwickelt – ein bioinformatisches Tool zur Detektion von aus Tumor stammender zellfreier DNA auf Basis der tumorspezifischen Chromatinstruktur. Unter Verwendung von Methoden des maschinellen Lernens kombinierten wir mehrere zellfreie DNA-Fragmentierungsmetriken zu einem integrierten Ansatz für die Flüssigbiopsie-Analyse, der auf Krebserkrankungen mit niedrigen Mutationsraten, aber weitverbreiteter epigenetischer Deregelation zugeschnitten ist. Der nachgewiesene Zusammenhang mit klinischen Parametern wie dem Rezidiv-freien Überleben unterstreicht den potentiellen Wert von zellfreien DNA-Fragmentierungsmustern als prognostischer Biomarker beim Ewing-Sarkom.

Automatische Analysesysteme, Algorithmen und Machine Learning gewinnen in vielen medizinischen

Bereichen an Bedeutung. Welchen Stellenwert haben diese Aspekte bei der neuen Analyseverfahren?

Tomazou: Der beschriebene Flüssigbiopsie-Assay wäre ohne die Hilfe von neuartigen bioinformatischen Werkzeugen und auf maschinellem Lernen basierenden Klassifikatoren nicht entwickelt worden. Wie beschrieben, bergen Ansätze des maschinellen Lernens, angewandt auf große genomische bzw. epigenetische Datensätze, großes Potential für die personalisierte Medizin, aber ihre Anwendung muss zunächst systematisch validiert werden. Es ist zu erwarten, dass laufende Studien die Einschränkungen bei der Implementierung von maschinellen Lernansätzen in der klinischen Praxis aufzeigen werden. Solche Einschränkungen sollten bei der Verwendung von Machine-Learning-basierten Modellen nicht ignoriert werden. In diesem Zusammenhang wichtige Punkte sind etwa die Definition der idealen Größe der Patientengruppe, die Merkmalsauswahl, das Reporting über die Modellleistung und die Notwendigkeit einer unabhängigen Validierungs-Patientenkohorte.

Wo sehen Sie Einsatzbereiche der neuen Analyseverfahren?

Tomazou: Der vorgestellte Ansatz zur Analyse von Gesamtgenomsequenzierungsdaten basiert nicht auf genetischen Aberrationen, sondern auf den charakteristischen Fragmentierungsmustern der zellfreien DNA und auf gewebespezifischen epigenetischen Signaturen. Er wurde bereits zur Tumordetektion und -klassifizierung sowie zur Überwachung von therapieinduzierter Toxizität – durch Detektion der leberspezifischen epigenetischen Signatur – eingesetzt. Der Ansatz könnte auch zur Erkennung okkult Metastasen, zur Klassifizierung von Krebserkrankungen unbekannter Herkunft und zur Bewertung des Ansprechens auf eine Therapie, einschließlich Immuntherapie, eingesetzt werden. Ein ähnlicher Ansatz könnte auch bei der Beurteilung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation und Gewebeschädigung z.B. aufgrund einer COVID-19-Infektion eingesetzt werden. ❖

Autor:

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Gelingt der Übergang?

Geltungsbeginn der In-vitro-Diagnostika-Verordnung

❑ Die Vielfalt der Anbieter und Parameter scheint nach dem 26. Mai 2022 gefährdet zu sein – könnte ein Moratorium den derzeitigen Mangel an Benannten Stellen sowie den hohen Kosten- und Personalaufwand auffangen? Es stehen große regulatorische Veränderungen bei den Medizinprodukten an. Bislang gab es in der EU drei Richtlinien, die von den Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgesetzt werden mussten: Richtlinie 93/42/EWG für sonstige Medizinprodukte, Richtlinie 90/385/EWG für aktive implantierbare Medizinprodukte und Richtlinie 98/79/EG für In-vitro-Diagnostika (IVD). Im neuen Recht gibt es nur noch zwei Verordnungen.

EU-Medizinprodukteverordnung gilt - IVD-Verordnung erst ab 2022

Nach mehr als vier Jahren der Verhandlungen sind am 25. Mai 2017 die Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) sowie die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (IVDR) in Kraft getreten. Sie gelten in den Mitgliedsstaaten der EU unmittelbar und müssen daher nicht in nationales Recht umgesetzt werden. Für beide Verordnungen wurden Übergangsfristen festgelegt, nach deren Ablauf alle Medizinprodukte und IVD im Markt den neuen Verordnungen entsprechen müssen. War ursprünglich für die Verordnung über Medizinprodukte die Geltung ab dem 26. Mai 2020 vorgesehen, so wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie der Geltungsbeginn durch die Verordnung (EU) 2020/561 vom 23. April 2020

grundsätzlich auf den 26. Mai 2021 verschoben. Die Verordnung über In-vitro-Diagnostika gilt unverändert ab dem 26. Mai 2022. Wir befinden uns also in einer interessanten „Zwischenzeit“, in der die neue EU-Medizinprodukteverordnung schon gilt, die IVDs sich aber noch in der Übergangsphase befinden. Und es ist weniger als ein Jahr Zeit bis zu dem Punkt, an dem die IVDR alleinige Rechtsgrundlage für das Inverkehrbringen von IVD ist! Also Anlass genug, nach dem Status quo bei den In-vitro-Diagnostika zu fragen.

An dem Prinzip der Ausstellung der Konformitätserklärung durch die Hersteller hat sich nichts geändert, die Zulassung eines Produkts bedarf keiner behördlichen Genehmigung. Allerdings muss für bestimmte Produktgruppen eine Benannte Stelle ein Zertifikat ausstellen, die Benannten Stellen übernehmen also wichtige Prüf- und Genehmigungsfunktionen. An dieser Stelle ist eine entscheidende Veränderung eingetreten: War nach dem alten Recht die Mitwirkung der Benannten Stellen nur für wenige Hochrisiko-Produkte notwendig, so ist diese jetzt nach der neuen Klasseneinteilung für ca. 80% aller IVD notwendig.

Zeit- und Kostenaufwand – Neubenennung Benannter Stellen

Beim Eintritt in das neue Rechtssystem wurde der „Reset-Knopf“ gedrückt – alle bisherigen Benannten Stellen verloren ihre Zulassung und mussten sich neu benennen lassen. Damit sollte bewusst eine Marktberreinigung bewirkt werden. Beide neuen Verord-



Prof. Dr. Kai Schulze-Forster

nung enthalten ausführliche Artikel und Anhänge zu den Anforderungen an Benannte Stellen und den Benennungsprozess. Die ersten Jahre der Übergangsfrist gingen dadurch für IVD-Hersteller verloren, da sie keine zugelassenen Gesprächspartner aufseiten der Benannten Stellen hatten, denn diese befanden sich selbst erst im Benennungsverfahren. Durch die Corona-Pandemie haben sich die Benennungsverfahren weiter verzögert, da die notwendigen Vor-Ort-Audits in multinationaler Besetzung nicht durchgeführt werden konnten. Stand Juni 2021 gibt es für die EU erst fünf Benannte Stellen für die IVDR, drei davon sind in Deutschland ansässig. Für die IVD-Richtlinie gibt es 18 Benannte Stellen. Wichtige bisherige Benannten Stellen warten noch auf die Benennung bzw. das Audit und können daher den IVD-Herstellern, die sie bisher betreut haben, keine verbindliche Perspektive geben.

Wie stellt sich für diese Unternehmen die Situation dar? Sie können nicht sicher sagen, ob sie in Jahresfrist noch ihre Humandiagnostika in Verkehr bringen können. Ist ein Wechsel zu einer schon gelisteten Benannten Stelle möglich? Auch hier sieht die Situation düster aus, weil diese wenigen Anbieter hoffnungslos überlaufen sind. Das resultiert nicht nur aus der Marktberreinigung, sondern auch aus dem immens gestiegenen Bedarf der Bestandskunden nach Prüfung der technischen Dokumentation und Ausstellung des notwendigen Zertifikats. Der Grund liegt darin, dass viel mehr Diagnostika nun der Mitwirkung einer Benannten Stelle bedürfen und damit die Bestandskunden mehr Kapazität binden. Können die benannten Stellen ihre Kapazitäten erweitern? Wiederum

ein klares „Nein“, zumindest nicht im benötigten Umfang. Für die Dokumentenprüfungen benötigen sie Fachexperten, diese sind zurzeit auf dem Markt kaum zu finden.

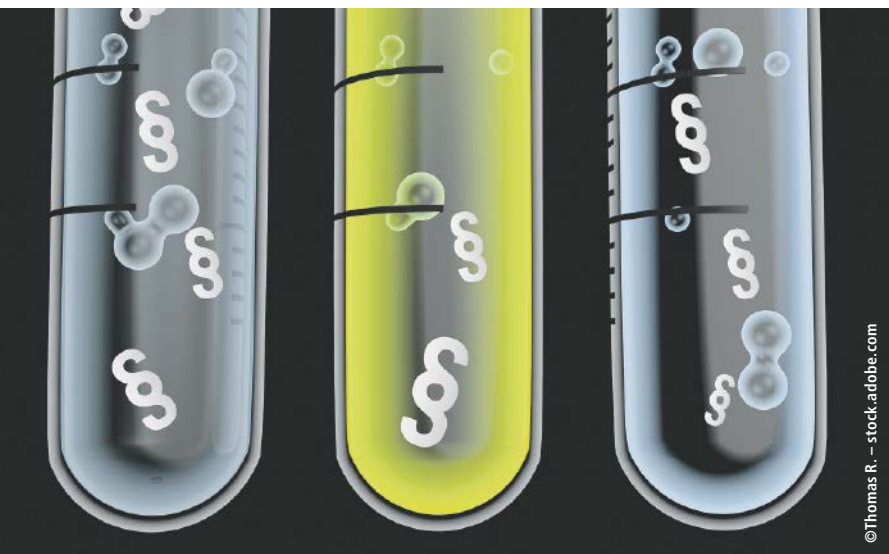
Auch die finanzielle Seite für die Unternehmen muss beleuchtet werden. Die Mitwirkung der Benannten Stellen muss von den Firmen nach festgelegten Stundensätzen bezahlt werden. Für jedes geprüfte Produkt wird ein fünfstelliger Betrag fällig werden, zusätzlich müssen die firmeninternen Kosten (Personaleinsatz, evtl. zusätzliche Stellen notwendig) beachtet werden. Für manches selten verwendete Humandiagnostikum wird sich dieser finanzielle Aufwand nicht lohnen, es wird daher zukünftig nur als „Research use only“-Variante angeboten werden können.

IVD-Versorgung muss gesichert sein

Ein Moratorium wie bei der MDR ist derzeit nicht absehbar, könnte aber zumindest den Kapazitätsengpass bei den Benannten Stellen mildern. Alleine schon die durch die Corona-Pandemie verursachten Einschränkungen würden ein Moratorium rechtfertigen. Eine sichere Versorgung mit Humandiagnostika in der jetzt bekannten Vielfalt der Anbieter und Parameter scheint nach dem 26. Mai 2022 gefährdet zu sein. Im Arzneimittelbereich mit horrenden Entwicklungs- und Zulassungskosten hat der Gesetzgeber in den letzten Jahren durch die Orphan-Drug-Regelungen Erleichterungen geschaffen, die auch die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen durch Unternehmen wirtschaftlich erlauben. Dieser Lernprozess ist leider an der Neuordnung des IVD-Rechts vorbeigegangen. Man darf also gespannt sein, wie der Diagnostika-Markt Ende Mai 2022 aussehen wird. Zu hoffen ist, dass sich die beabsichtigte Verbesserung des Qualitätsstandards ohne „Nebenwirkungen“ auch in der Praxis zeigt! ❑

Autor:

Prof. Dr. Kai Schulze-Forster,
TH Wildau,
CellTrend GmbH, Luckenwalde,
Diagnostiknetzwerk Netzwerk Berlin-Brandenburg
e. V., Hennigsdorf
www.th-wildau.de
www.celltrend.de
www.diagnostik-bb.de



©Thomas R. – stock.adobe.com



©LuckyBusiness – stock.adobe.com

Ergebnisse zur quantitativen Betrachtung können der Abbildung sowie der Studie entnommen werden.

Einordnung labormedizinischer Leistungserbringung

Zur Kontextualisierung der öffentlichen Diskussion um die Praxisform der MVZ und private Investitionen erfolgt in der Studie eine ordnungspolitische Einordnung der labormedizinischen Leistungserbringung. Unter Berücksichtigung vorhandener Governancestrukturen wie Markt, Staat und Selbstverwaltung wird das gesundheitspolitische Handeln durch die Zielkonflikte der Finanzierbarkeit, Qualität und Solidarität beeinflusst. Die Ausrichtung dessen steht in Abhängigkeit der regierungsverantwortlichen Parteien und sieht sich der Abwägung von medizinischen und ökonomischen Interessen gegenüber. Die politische Weichenstellung für MVZ und den Eintritt privater Investitionen war u. a. durch den Wunsch motiviert, Wettbewerb als Motor für Effizienz und Innovationen zu nutzen.

Indikatoren der Qualität labormedizinischer Leistungserbringung

Im dritten Teil der Studie wird die Verknüpfung der institutionellen Betrachtung der Labormedizin mit der

Qualität der labormedizinischen Leistungserbringung vorgenommen. Einer theoretischen Auseinandersetzung mit Messbarkeit von Qualität folgend, wurden durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Google Scholar international anerkannte Qualitätsindikatoren zusammengetragen. Aus 17 Studien konnten 173 Indikatoren identifiziert werden, die anschließend hinsichtlich ihrer Güte und Evidenz bewertet wurden. Das Ergebnis zeigt ein Set von 19 Qualitätsindikatoren, welche u. a. die Merkmale Abnahme, Qualität der Probe, Transport und Lieferung umfassen. Mit diesen wird jedoch nahezu ausschließlich die Prozessqualität labormedizinischer Leistungserbringungen gemessen, während es an Indikatoren für Struktur- und Ergebnisqualität fehlt. Ohne diese Dimensionen kann die Qualität der Leistungserbringung jedoch nicht abschließend bestimmt werden.

Qualitätssicherung wird neben der Anwendung von Qualitätsindikatoren auch durch andere Verfahren betrieben. So formulieren die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Bundesärztekammer verbindliche Anforderungen für medizinische Labore. Diese finden sich häufig in laboreigenen Qualitätssicherungskonzepten wieder. Daneben stellen die externe

Qualitätssicherung durch Institute und die Akkreditierung Möglichkeiten dar, die Qualität labormedizinischer Leistungserbringung zu beurteilen. Aus der Datenauswertung der Studie lässt sich jedoch schließen, dass der finanzielle und organisatorische Aufwand einer Akkreditierung eher von größeren Laboreinheiten geleistet werden kann. Die Studie setzt daher im weiteren Verlauf Impulse für den Aufbau eines umfassenden Bewertungssystems, das unter Hinzuziehung von Experten die Qualitätsindikatoren auch für Struktur- und Ergebnisqualität berücksichtigt. Strukturqualität ließe sich bspw. durch die Kapazität des Labors bemessen; die Messung der Ergebnisqualität anhand von Qualitätsindikatoren sieht sich dagegen größeren Herausforderungen gegenüber, die u. a. in der Unsicherheit der Testgütern begründet sein können.

Forschungsbedarf Zusammenhang von Trägerschaft und Qualität

Die Studie leistet einen Beitrag zur gegenwärtig verstärkt geforderten Transparenz des Laborbereichs und gibt Einblicke in den ordnungspolitischen Hintergrund sowie zur Messbarkeit von Qualität. Sobald ein zielführendes Bewertungssystem und eine umfassende Datengrundlage geschaffen wurden,

werden zukünftige Forschungsarbeiten auf diesem Fundament aufbauen können, um den Zusammenhang von Trägerschaft und Qualität labormedizinischer Leistungserbringung abschließend zu bewerten. ■■



Autoren:

Dr. Thomas Höpfner und
Dr. Carsta Militzer-Horstmann,
WIG2 Wissenschaftliches Institut für
Gesundheitsökonomie und
Gesundheitssystemforschung, Leipzig,
www.wig2.de
und Prof. Dr. Clarissa Kurscheid,
figus,
Priv. Forschungsinstitut für Gesundheits- und
Systemgestaltung, Köln
www.figus.koeln

Maligne Hodentumoren

Biomarker für Prognosebewertung und Therapieentscheidung gesucht



■ Bei malignen Hodentumoren haben die Betroffenen oftmals eine gute Prognose. Doch weitere Verbesserungen sind gangbar, wenn die jeweilige Diagnostik sowie eine optimale Therapie und Nachsorge bestmöglich und die Behandlungen in Einrichtungen mit ausgewiesener Expertise erfolgen.

Die Suche nach geeigneten Biomarkern ist ebenfalls ein Baustein für eine individuellere Prognosebewertung und Therapieentscheidung.

Mit jährlich rund 4.000 Neuerkrankungen sind Keimzelltumoren des Hodens nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) die häufigste Krebserkrankung bei Männern zwischen 20 und 44 Jahren. Unter den Keimzelltumoren ist das Seminom die häufigste Form von Hodenkrebs. Andere Keimzelltumoren des Hodens werden unter dem Begriff Nicht-Seminom zusammengefasst.

Die Formen entstehen aus einer gemeinsamen Vorläuferläsion, der GCNIS („Keimzelleoplasie in situ“/„germ cell neoplasia in situ“). Seminome ähneln den GCNIS-Zellen, Nicht-Seminome hingegen besitzen eine eigene Stammzellpopulation, das embryonale Karzinom. Dieses kann wie embryonale Stammzellen in Zellen aller Gewebearten ausdifferenzieren.

Insgesamt haben Hodentumore eine sehr gute Prognose und zählen zu den Tumoren mit den höchsten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Zu den wesentlichen Voraussetzungen dafür, dass die Heilungschancen so gut sind, gehört laut DGU eine Behandlung der Patienten in spezialisierten Zentren. 2019 wies die Fachgesellschaft darauf hin, dass Analysen des Zweitmeinungsprojektes Hodentumoren zufolge nach zehn Jahren Laufzeit und über 6.000 Zweitmeinungen jede 5. Zweitmeinung zu einer Optimierung der Therapieplanung führt.

Vor diesem Hintergrund soll die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens“ unterstützen, die bereits guten Heilungschancen der Betroffenen weiter zu erhöhen, die Prognose für alle Patienten zu verbessern und Über- bzw. Untertherapie zu vermeiden. Sie wurde unter Federführung der DGU und der Deutschen interdisziplinären Hodentumorgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Deutschen

Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe erstellt.

microRNA-Signatur als Biomarker

Zwar kann bei den meisten Patienten Hodenkrebs geheilt werden, indem der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt und operativ entfernt wird. Angesichts des überwiegend jungen Alters der Patienten und möglicher Kurz- und Langzeittoxizitäten von eventuell notwendigen unterstützenden Behandlungskonzepten mit Chemotherapie bzw. Bestrahlung wären zuverlässige Biomarker zusätzlich zu den klassischen Methoden ein Durchbruch bei der Individualisierung der Behandlung. Ein Forscherteam am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) will daher für die Prognosebewertung und Therapieentscheidung bei Patienten mit Seminom eine micro(mi)-RNA-Signatur als Biomarker etablieren. Das Projekt unter Leitung von Prof. Dr. Kerstin Junker und Priv.-Doz. Dr. Julia Heinzlbecker wird von der Interdisziplinären Hodentumorgruppe der Arbeitsgemeinschaften für internistische Onkologie, für radiologische Onkologie und für urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (German Testicular Cancer Study Group) unterstützt und durch die Deutsche Krebshilfe gefördert. „Um eine Übertherapie zu vermeiden, ist es wichtig, das individuelle Risiko für eine Metastasierung zu bewerten. Dies ist jedoch mit klassischen klinischen und histopathologischen Parametern (Biopsie) kaum möglich“, so Dr. Heinzlbecker.

Untersuchungsansatz Liquid biopsy

Die Liquid biopsy bildet hier den Ansatz, bei dem mittels molekularbiologischer Methoden miRNA-Muster untersucht werden. miRNA sind Moleküle mit nur 21 bis 23 Nukleotiden. Sie binden an messengerRNA (mRNA), wo sie die Umschreibung in Proteine verhindern und eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Funktion der Zelle spielen, aber auch bei der Tumorentstehung, Metastasierung und Therapieresistenz. Die zunehmende Zahl bekannter miRNA ermöglicht es, bestimmte miRNA-Signaturen mit bestimmten Zellaktivitäten in Verbindung zu bringen. Solche miRNA-Muster gelten als aussagekräftiger als einzelne Markermoleküle. Im Rahmen des aktuellen



Projekts sollen ausgewählte miRNA als prognostische Marker für die Metastasierung gefunden und daraus eine Signatur entwickelt werden.

„Damit könnte vermieden werden, dass Patienten in frühen Stadien und mit niedrigem Risiko unnötigerweise einer Chemotherapie ausgesetzt werden. Es könnte zudem die Intensität der Chemotherapie oder Bestrahlung angepasst werden“, beschreibt Prof. Junker die klinische Bedeutung der Forschungen. Darüber hinaus könnten Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung früher von einer intensiveren Therapie profitieren. „Zunächst werden wir typische Muster von microRNA identifizieren, die für Proben von Patienten mit Seminom charakteristisch sind“, erklärt Junker. „Außerdem werden wir prüfen, ob frei zirkulierende miRNA oder in extrazelluläre Vesikel verpackte miRNA eine bessere Aussage erlauben. Darüber hinaus untersuchen wir die funktionelle Rolle ausgewählter miRNA in vitro, also im Labor in Zellkulturen.“

Biomarker bei malignen Keimzelltumor

Embryonale Karzinome können in extra-embryonale Gewebe ausdifferenzieren und sich so unter anderem zu „Dottersacktumoren“ entwickeln. Der Subtyp ist ein seltener maligner Keimzelltumor und besonders resistent gegenüber einer Cisplatin-basierten Standard-Chemotherapie. Klinisch haben Patienten mit Dottersacktumoren eine schlechte Prognose. Die molekularen Mechanismen, die zur Tumorentstehung oder dieser Resistenz führen, sind weitgehend unbekannt. Düssel-

dorfer und Göttinger Forschern ist es nun gelungen, den Faktor FOXA2 als Schlüsselgen dieser Tumorentwicklung zu identifizieren. Die zwei unabhängigen Forschungsprojekte werden von der Wilhelm Sander-Stiftung gefördert.

In Kooperation konnten die Wissenschaftler beider Universitäten jetzt durch die vergleichende Analyse von Dottersacktumor- und Embryonalen Karzinom-Geweben und -Zelllinien im Hinblick auf deren Unterschiede auf DNA-, RNA- und Protein-Ebene zeigen, dass der Pionier- und Transkriptionsfaktor FOXA2 einen Schlüsselfaktor in der Dottersacktumor-Entwicklung darstellt. Dabei interagiert FOXA2 vermutlich mit einem weiteren Transkriptionsfaktor (SOX17), um die Genexpression typischer Dottersacktumor-assoziiierter Gene und Signalwege zu regulieren und damit die Differenzierung eines embryonalen Karzinoms in einen Dottersacktumor zu induzieren. Darüber hinaus konnte an über 350 verschiedenen Keimzelltumor-Geweben gezeigt werden, dass sich der immunhistochemische Nachweis des FOXA2-Proteins, also prinzipiell eine Antikörper-basierte Markierung, als Biomarker in der Diagnostik eignen könnte. „Durch den FOXA2-Nachweis ist es uns gelungen, nicht nur eindeutig Dottersacktumoren von den anderen Keimzelltumortypen zu unterscheiden, sondern auch kleine Dottersacktumor-Anteile in gemischten Keimzelltumoren nachzuweisen, die sonst möglicherweise unentdeckt geblieben wären und die Therapie nachteilig beeinflusst hätten“, erläutert PD Dr. med. Felix Bremmer, Göttingen, diesen wesentlichen Befund der gemeinsamen Untersuchungen. „Im Rahmen unserer Arbeiten konnten wir das grundsätzliche Verständnis der Dottersacktumor-Entwicklung bereits deutlich erweitern, neue Therapieziele identifizieren und mit FOXA2 zudem einen neuen Biomarker etablieren“, fasst Prof. Dr. Daniel Nettersheim, Düsseldorf, die Studienergebnisse der beiden Forschungsgruppen zusammen. Diese Ergebnisse wurden jüngst im Journal of Cellular and Molecular Medicine publiziert. Die neuen Erkenntnisse könnten neben einem besseren Verständnis der molekularen Tumorcharakteristika künftig auch die Diagnostik und Therapiemöglichkeiten weiter voranbringen. ■■

Autor:

Bettina Baierl, Berlin

Neuer Biomarker für Multiple Sklerose

Frühe Risikoeinschätzung und gezielte Therapiewahl möglich

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren Verlauf sehr unterschiedlich sein kann. Für die Wahl der individuell passenden Therapie ist vor allem die treffsichere Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs essenziell. Neurologen an der Medizin Uni Innsbruck konnten nun einen neuen Biomarker identifizieren, mit dem eine maßgeschneiderte Behandlung von MS in greifbare Nähe rücken könnte.

Frühe Prognose optimiert personalisierte Therapie

Wie lange Betroffene ab Beginn der Erkrankung ohne Einschränkungen bleiben bzw. wann der nächste Krankheitsschub auftritt, war bislang allerdings kaum verlässlich vorherzusehen. Abgesehen von der Anzahl entzündlicher Läsionen im Gehirn, die mittels Magnetresonanztomografie (MRT) dargestellt werden können und eine gewisse Einschätzung des Krankheitsverlaufs erlauben, sind weitere Stratifikierungskriterien rar.

„Um den Nutzen gegen die Risiken der verschiedenen Immuntherapien im Einzelfall abzuwägen, ist aber die Erstellung einer individuellen Prognose notwendig“, weiß der Neuroimmunolo-



Harald Hegen

ge Harald Hegen von der Innsbrucker Univ.-Klinik für Neurologie. Gemeinsam mit seinem Team an der Medizin Uni Innsbruck sowie Kollegen in Wien und Graz ist es ihm nun im Rahmen einer Beobachtungsstudie gelungen, ein im Liquor cerebrospinalis nachweisbares Protein, die κ -freien Leichtketten (κ -FLC, kappa free light chain), als unabhängigen Biomarker für die frühe Prognose der MS zu identifizieren.

„Der neue Biomarker birgt einen zusätzlichen Nutzen zu bereits etablierten Risikofaktoren und bringt uns einen Schritt näher zur individualisierten Behandlung von MS“, bestätigt Hegen.

In die Innsbrucker Studie wurden insgesamt 88 Patienten zum Zeitpunkt des ersten klinischen Ereignisses, etwa einer Rückenmarks- oder Sehnerventzündung, eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 33 Jahren, zwei Drittel waren Frauen, damit entsprach die Kohorte einem auch in der Realität typischen Patientenkollektiv. Die Studienteilnehmer wurden dann über vier Jahre lang beobachtet. „Bei hoher Krankheitsaktivität ist die Zeit bis zum zweiten Schub kürzer, erfolgt dieser erst später, ist die Langzeitprognose besser. Eine Vorhersage zu Beginn der Erkrankung ist schwierig und erschwert oft die Therapieentscheidung“, so Hegen. In der Studie wurde nun anhand einer initialen Liquor-Probe der κ -FLC-Index bestimmt und schließlich mit der Zeit bis zum Auftreten des zweiten Krankheitsschubes korreliert.

κ -FLC-Index als unabhängiger Marker bestätigt

Das Ergebnis: Patienten mit einem hohen κ -FLC-Index (über 100) hatten ein vierfach erhöhtes Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf, die Zeit bis zum zweiten Schub betrug im Schnitt lediglich 11 Monate, während bei Patienten mit einem niedrigen κ -FLC-Index (100 oder weniger)

durchschnittlich erst nach 36 Monaten ein zweiter Schub auftrat. „Auch unter Berücksichtigung bekannter prädiktiver Faktoren wie Alter, Geschlecht, MRT-Läsionslast und -aktivität erwies sich der κ -FLC-Index als unabhängiger Marker, mit dem Patientinnen und Patienten mit höherer Krankheitsaktivität früh identifiziert und damit der für sie geeigneten Therapie zugeführt werden können“, betont Hegen.

In der Diagnostik der Gehirnrückenmarks-Flüssigkeit sind zum Nachweis von Entzündungsprozessen im zentralen Nervensystem bereits seit Jahrzehnten die oligoklonalen Banden (Immunglobuline vom Typ IgG) etabliert, allerdings nur mit der Möglichkeit eines positiven oder negativen Ergebnisses. „Nachdem bei rund 90% der Patienten mit MS ohnehin oligoklonale Banden nachweisbar sind, ist ihr prognostischer Wert sehr limitiert. Der κ -FLC-Index erlaubt hier erstmals eine weitere Stratifizierung. Außerdem besticht dieser Marker durch niedrigere Kosten und deutlich schnellere Ergebnisverfügbarkeit“, so Hegen. ■■

Autor:

Doris Heidegger
Medizinische Universität Innsbruck,
Österreich
www.i-med.ac.at

Index

Akkreditierte Labore in der Medizin	3	Priv. Forschungsinstitut für Gesundheits- und Systemgestaltung	19
CellTrend	18	St. Anna Kinderkrebsforschung	16
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	8	Technische Hochschule Wildau	18
Deutsche Gesellschaft für Urologie	20	Technische Universität München	10
Deutsche Krebsgesellschaft	20	Universität Lübeck	8
Euroimmun	11	Universität Witten/Herdecke	13
Friedrich-Schiller-Universität Jena	12	Universitätsklinikum Bonn	6, 8
Herzzentrum Bonn	6	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	8
LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen	9	Verband der Diagnostica-Industrie	7
Leibniz Institute of Photonic Technology	12	Wiss. Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung	19
Medizinische Universität Innsbruck	22		
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg	18		
Quidel Germany	5, 15		

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Impressum

Herausgeber:

Wiley-VCH GmbH

Publishing Director:

Steffen Ebert

Geschäftsleitung Wiley Corporate Solutions:

Roy Opie, Dr. Heiko Baumgartner, Steffen Ebert,

Dr. Katja Habermüller

Chefredakteurin/Produktmanagerin:

Ulrike Hoffrichter M.A., Tel.: 06201/606-723,

ulrike.hoffrichter@wiley.com

Anzeigenleiter:

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:

Bettina Baiert, Berlin

Nina Passoth, Berlin

Claudia Schneebeuer, Tuttingen

Wiley GIT Leserservice:

65341 Eltville

Tel.: +49 6123 9238 246 Fax: +49 6123 9238 244

E-Mail: WileyGIT@vuservice.de

Unser Service ist für Sie da von Montag bis Freitag

zwischen 8:00 und 17:00 Uhr

Mediaberatung:

Dipl.-Kfm. Manfred Böhler,

Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com

Mehtap Yildiz, Tel.: 06201/606-225, myildiz@wiley.com

Anzeigenvertretung:

Dr. Michael Leising

Tel.: 05603/8942800, leising@leising-marketing.de

Redaktionsassistent:

Christiane Rothermel

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

Herstellung:

Jörg Stenger (Herstellung);

Kerstin Kunkel (Anzeigenverwaltung);

Ruth Herrmann (Satz, Layout);

Ramona Scheirich (Litho)

Sonderdruck:

Christiane Rothermel

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

Wiley-VCH GmbH

Boschstraße 12, 69469 Weinheim,

Tel.: 06201/606-0, Fax: 06201/606-790,

mk@wiley.com, www.giververlag.com

Bankkonten

J.P. Morgan AG, Frankfurt

Konto-Nr. 6161517443, BLZ: 501 108 00

BIC: CHAS DE 33, IBAN: DE55501108006161517443

Druckauflage: 25.000

M&K kompakt ist ein Sonderheft von

Management & Krankenhaus

Originalarbeiten

Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion und mit Quellenangaben gestattet. Für unangeforderte 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: DSW GmbH & Co. KG

Flomersheimer Straße 2-4, 67071 Ludwigshafen

Printed in Germany

ISSN 0176-053 X

EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO)

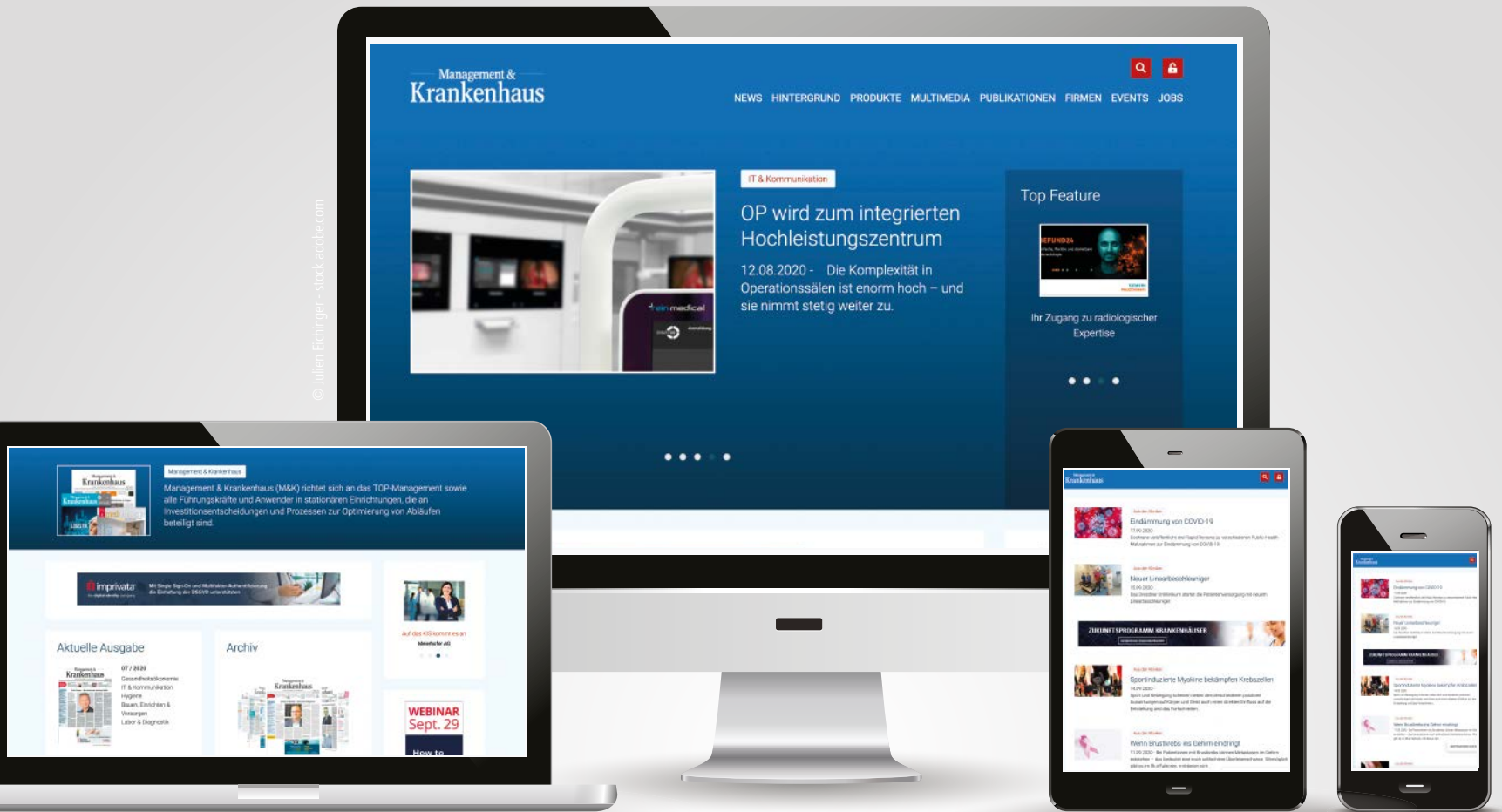
Der Schutz von Daten ist uns wichtig: Sie erhalten die Zeitung M&K Management & Krankenhaus auf der gesetzlichen Grundlage von Artikel 6 Absatz 1 lit. f DSGVO („berechtigtes Interesse“). Wenn Sie diesen Zeitschriftentitel künftig jedoch nicht mehr von uns erhalten möchten, genügt eine kurze formlose Nachricht an Fax: 06123/9238-244 oder

wileygit@vuservice.de. Wir werden Ihre personenbezogenen Daten dann nicht mehr für diesen Zweck verarbeiten. Wir verarbeiten Ihre Daten gemäß den Bestimmungen der DSGVO. Weitere Infos dazu finden Sie auch unter unseren Datenschutzhinweisen:

http://www.wiley-vch.de/de/ueber-wiley/

impressum#datenschutz





© Julien Eichinger - stock.adobe.com

Unser Online-Portal für Ihren Informationsvorsprung

management-krankenhaus.de: das Online-Portal für Nachrichten, Meinungen und Informationen für das Top-Management und alle Führungskräfte und Anwender in stationären Einrichtungen.

Auf **management-krankenhaus.de** finden Sie tagesaktuelle Nachrichten, informative Expertenartikel, Interviews und wichtige Brancheninformationen aus den Themengebieten: Bauen, Einrichten & Versorgen, Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik, Hygiene, IT & Kommunikation, Labor & Diagnostik sowie Medizin & Technik.



Besuchen Sie das Portal von Management & Krankenhaus und abonnieren Sie unsere Newsletter, um immer gut informiert zu sein.

Jubiläumsausgabe

40 Jahre

Management & Krankenhaus

MK kompakt: 25.000 Exemplare als Sonderheft / Vollbeilage



Termine

Erscheinungstag: 09.02.2022
Anzeigenschluss: 14.01.2022
Redaktionsschluss: 10.12.2021

Ihre Mediaberatung

Manfred Böhler +49 6201 606 705
Mehtap Yildiz +49 6201 606 225
Miryam Reubold +49 6201/606 127
Dr. Michael Leising +49 3603 8942800

mboehler@wiley.com
myildiz@wiley.com
mirreubold@wiley.com
leising@leising-marketing.de

WILEY

Management &
Krankenhaus