



LABOR & DIAGNOSTIK

Recht

Labor-MVZ an Kliniken

Screening

HPV-Screening als
Früherkennung

Krebs

Brustkrebsdiagnostik
mittels Urintest

RNA-Diagnostik

Ebola - Bestimmung phylo-
genetischer Verwand-
tschaftsbeziehungen

Personalisierte Medizin

Auswahl des richtigen
Arzneimittels

IHRE MEDIEN FÜR DAS GESUNDHEITS- WESEN

- **Management & Krankenhaus**
Die Fachzeitung für Entscheider und Anwender in Klinik, Reha und MVZ
- **M&K kompakt**
Das Supplement für Spezialthemen
- **medAmbiente care**
Das Fachmagazin für Entscheider in Pflege- und Senioreneinrichtungen

Ihre Ansprechpartner:

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

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

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

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

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

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



HERAUSFORDERUNGEN DER **LABORMEDIZIN**

Die aktuellen Herausforderungen der Labormedizin für die Gesunderhaltung und Früherkennung von Erkrankungen sind das Schwerpunktthema der diesjährigen Jahrestagung der DGKL. Dr. Jutta Jessen sprach mit dem Kongresspräsident Prof. Dr. Joachim Thiery über die Veranstaltung.



Prof. Dr. Joachim Thiery
DGKL Kongresspräsident,
Altpräsident der DGKL (2012-2013)

M&K: Prof. Thiery, warum ist die diesjährige DGKL Jahrestagung in Leipzig etwas Besonderes?

Prof. Dr. Joachim Thiery: Jede Jahrestagung der DGKL ist etwas Besonderes. Sie zeigt die Innovation und die Leistungsstärke unseres Faches in moderner Labordiagnostik und hochrangiger Forschung. Zugleich ist die Jahrestagung eine wichtige Gelegenheit zur Kommunikation, zum Kennenlernen, zum Erneuern und zum Schließen von Freundschaften. Ich wünsche mir, dass aus der alten Kultur- und Wissenschaftsstadt Leipzig neue Impulse für eine gemeinsame Zukunftsausrichtung der deutschen Labormedizin ausgehen. Als Tagungspräsident haben meine Mitarbeiter und ich versucht, ein hoffentlich attraktives Kongress- und Rahmenprogramm zusammenzustellen, das genügend Zeit für den Gedankenaustausch und Gespräche zulässt. Von der Umgebung und Raumgestaltung eignet sich das neue Congress Centrum der Leipziger Messe hierfür in hervorragender Weise. Bereits 2009 ist Leipzig als DGKL-Tagungsort auf eine überaus positive Resonanz gestoßen. Damals haben wir den 600. Geburtstag der Universität gefeiert,

diesmal kommt die DGKL zum 1000. Geburtstag der Stadt Leipzig und zum 600. Geburtstag der Medizinischen Fakultät nach „Kleinparis“. Dies freut mich sehr.

Wie spiegelt sich das in der Veranstaltung?

Thiery: Neben dem zentralen Tagungsort im hochmodernen Congress Centrum, das nur wenige Minuten vom Flughafen und vom Hauptbahnhof entfernt ist, haben wir uns dieses Jahr einen besonders festlichen, aber auch außergewöhnlichen Rahmen für die Leipziger Abendveranstaltungen gesucht. So wird die Eröffnungsveranstaltung der Jahrestagung in der berühmten Universitätsbibliothek „Albertina“ stattfinden. Umrahmt von einer Ausstellung mit unschätzbaren medizinhistorischen Dokumenten werden dann auch der mit 50.000 Euro höchstdotierte Preis der DGKL, der Preis Biochemische Analytik verliehen. Ein besonderer Höhepunkt wird der Festvortrag von Bengt Samuelsson bil-

den (Nobelpreisträger Medizin 1982), der sich der Pathophysiologie von Prostaglandinen und Leukotrienen widmen wird. Diese kleinen bioaktiven Lipide gewinnen aufgrund vereinfachter und verbesserter Messmethoden der klinischen Labordiagnostik eine neue Rolle in der Medizin. Wichtig ist das persönliche Gespräch mit unseren industriellen Partnern, das am Folgebend bei einem informellen „come together“ im Congress Centrum stattfinden wird. Den Festabend unserer Tagung haben wir in den tiefen Dschungel des Gondwanalands (Zoo Leipzig) mit einer der größten Tropenhallen der Welt verlegt. Hierzu möchte ich aber noch nichts verraten.

Gibt es ein Kongressthema? Auf welche Schwerpunktthemen ist der diesjährige Kongress ausgerichtet?

Thiery: Es ist kaum möglich für jede Jahrestagung ein neues Thema zu finden, dazu sind viele Fragen auch aus vorhergehenden Kongressen noch nicht beantwortet. Wir haben uns für drei miteinander verbundene Schwerpunkte entschieden, um die sich die Themen der Jahrestagung ranken. Das Hauptthema betrifft die Aufgaben der Labormedizin in der Früherkennung und Vorbeugung von Volkskrankheiten. Hier werden wir neue Daten aus epidemiologischen Großstudien vorgestellt bekommen, auch aus dem Leipziger Großforschungsprogramm LIFE

Ein zweites Thema betrifft die Systemdiagnostik, das heißt die Art und Weise, wie Labordaten direkt mit der elektronischen Patientakte für die individuelle Befundung verknüpft werden können. Hierzu zählen auch neue methodische Fortschritte in der Analytik, der Aufbau einer medizinischen Biobank für die Routinediagnostik und die klinische Forschung.

Ein dritter Themenblock widmet sich dem vernachlässigten Thema seltener Erkrankungen, die vor allem im Kindesalter eine bedeutende Rolle spielen.

Wir konnten hervorragende Referentinnen und Referenten für die einzelnen Themenblöcke gewinnen, die national und international besondere Aufmerksamkeit auf sich ziehen werden.

Welche Elemente stehen als ergänzende Informationsquellen zur Verfügung?

Thiery: Begleitet wird der wissenschaftliche Teil des Kongresses traditionell von der begleitenden Fachmesse für Labordiagnostik und Bioanalytik, die rund um die Veranstaltungsräume auf einer Ebene aufgebaut wird.

Was sehen Sie zur Zeit als größte Herausforderung Ihres Fachbereichs und was erhoffen Sie hier von der Veranstaltung?

Thiery: Die größte Herausforderung liegt in dem Erhalt und Ausbau einer wissenschaftlich und medizinisch geleiteten Labormedizin, die sich nicht ausschließlich nach ökonomischen Zwängen organisieren darf. Im Vordergrund muss immer der Bedarf des Patienten in der Krankenversorgung stehen. Wir befinden uns vor einem Paradigmenwechsel der multiparametrischen Diagnostik mit Einbeziehung der Omics-Technologien. Eine besondere Herausforderung liegt hier in der qualifizierten bioinformatischen Aufarbeitung der steigenden Zahl von Laborbefunden, um sie für die Patientenversorgung in einer medizinisch angemessenen Form effektiv zu nutzen.

INHALT

3 Editorial

4 Was lange währt, wird (nicht immer) gut Dr. Martin Walger, Berlin

6 Das neue GKV-Versorgungsgesetz und die ambulante Labormedizin Johannes Kalläne, Hamburg

8 Virale Erkrankungen – frühe und sichere Diagnostik entscheidend Roche Diagnostics Deutschland, Mannheim

10 Ebola-Diagnostik im Feldlabor: Genomsequenzierung bildet Ausbruchsverlauf ab Dr. Kilian Stoecker und Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel, München

12 Einzigartige mikrobiologische Diagnostik Prof. Dr. Volkhard A. J. Kempf, Universitätsklinikum Frankfurt

14 SUBITO – Sofort-Untersuchung Dr. Till Hoffmann, Priv.-Doz. Dr. Alexander Albert und Priv.-Doz. Dr. Stephan Sixt, Universitätsklinikum Düsseldorf

16 Prostatakarzinom viel präziser diagnostizieren Dr. Ellen Katz, Universitätsklinikum Tübingen

17 Bauchspeicheldrüsenkrebs Konrad Kästner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

18 Zervixkarzinom – HPV-Screening als Bestandteil moderner Früherkennung Prof. Dr. Karl Ulrich Petry, Klinikum Wolfsburg

19 Optimierte Standards für die Leukämie- und Lymphomanalyse BD Biosciences, Heidelberg

20 Brustkrebsdiagnostik mit Urintest Prof. Dr. Elmar Stickeler, Universitätsklinikum Freiburg

21 Quo vadis, personalisierte Medizin? Dr. Kai Schulze-Forster, Luckenwalde

22 Tröpfchen für die Diagnostik Prof. Dr. Roland Zengerle, Freiburg

WAS LANGE WÄHRT, WIRD (NICHT IMMER) GUT

Längere Zeit herrschte Ruhe in Brüssel, was die Beratung der neuen IVD-Verordnung angeht. Dieser Eindruck darf nicht mit Stillstand gleichgesetzt werden.

Dr. Martin Walger, Berlin

Denn alleine der Rat der Mitgliedstaaten befasste sich seit dem Oktober 2012 in fast 70 Sitzungen mit der Thematik. Hintergrund ist das komplexe Verfahren, mit welchem das europäische Medizinprodukterecht aktuell novelliert wird. Im September 2012 legte die EU-Kommission den Vorschlag für eine europäische Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVD) vor. Die neue Verordnung soll die geltende Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika er-

setzen. Parallel hierzu wurde eine neue Verordnung über Medizinprodukte erarbeitet, mit der die beiden geltenden Richtlinien über Medizinprodukte und über aktive implantierbare medizinische Geräte abgelöst werden sollen. Voraussetzung für die Verabschiedung der neuen Verordnungen ist, dass sich das Europäische Parlament und der Rat auf der Basis des Kommissionsentwurfes jeweils auf einen gemeinsamen Verordnungstext verständigen.

Regelungsbereich der IVD-Verordnung

Das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes einerseits und die Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus andererseits sind die europäischen Eckpfeiler des Medizinprodukterechts. Angesichts festgestellter Divergenzen bei der Auslegung und Anwendung der Vorschriften innerhalb der EU wurde



Dr. Martin Walger

Handlungsbedarf für eine Überarbeitung der geltenden Richtlinien gesehen. Dann machten kriminelle Aktivitäten eines französischen Brustimplantat-Herstellers Schlagzeilen. Infolgedessen verschärfte sich die Diskussion um das künftig erforderliche Maß an Regulierung – leider auch für die nicht involvierte Diagnostika-Industrie.

Die neue IVD-Verordnung regelt das Inverkehrbringen und die Überwachung von In-vitro-Diagnostika insofern strenger und mit weniger Spielräumen für die einzelnen Mitgliedsstaaten. Auf 158 Seiten Verordnungstext mit 14 Anhängen werden Begriffsbestimmungen vorgenommen, die Pflichten der beteiligten Wirtschaftsakteure geregelt, eine neue risikobasierte Produktklassifizierung für IVD etabliert, Standards für Qualität und Sicherheit der Produkte fortgeschrieben, Anforderungen an klinische Nachweise neu definiert, die risikoadaptierten Konformitätsbewertungsverfahren überarbeitet, die Identifizierung, Registrierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten bestimmt, Vigilanzsysteme und die Marktüberwachung durch die Behörden neu geregelt.

Aktueller Verhandlungsstand

Das Europaparlament gab im Oktober 2014 grünes Licht für Verhandlungen mit dem Rat. Zuvor und unterbrochen durch eine Europawahl positionierte

sich das Parlament mit einer Flut von Änderungsvorschlägen zu dem Kommissionsentwurf. Berichtersteller des Europäischen Parlaments ist der deutsche Abgeordnete und Arzt Dr. Peter Liese.

Am 19. Juni diesen Jahres veröffentlichte dann der Rat der Mitgliedstaaten – genauer gesagt zunächst der Rat Beschäftigung, Sozialpolitik, Gesundheit und Verbraucherschutz EPSCO – seine Positionierung. Deutschland ist im EPSCO durch den Bundesminister für Gesundheit vertreten. Die Positionierung des Rates erfolgte zur IVD-Verordnung und zur Medizinprodukteverordnung zugleich. Deutschland stimmte als einziges Land der Positionierung des Rates nicht zu; die Haltung Deutschlands speziell zum Entwurf der IVD-Verordnung ist jedoch nicht erkennbar. Dennoch können nun die Gespräche über den Verordnungsentwurf zwischen Rat, Parlament und Kommission aufgenommen werden. Der Beginn des sog. Trilogs wird für Oktober erwartet.

Bewertung der Industrie

Die Positionierung des Rates von Juni diesen Jahres löste europaweit eine Schockwelle in der Diagnostika-Industrie aus. Schon der Kommissionsentwurf hätte dafür gesorgt, dass der Anteil der in höhere Risikoklassen eingestuften IVD-Produkte zunimmt. So verdreifacht sich der Anteil von Klasse-C-Produkten; höchstens 10% verbleiben in der niedrigsten Stufe A. Damit sind die wesentlich strengeren und in sich nochmals verschärften Konformitätsbewertungsverfahren häufiger anzuwenden. Immerhin kann man diesen Schritt mit dem Wunsch nach mehr Patientensicherheit begründen, auch wenn die Labordiagnostika hier nie Negativschlagzeilen machte.

Die Vorschläge des Rates sind jedoch von anderem Charakter. Sie stülpen der Diagnostika-Industrie Regelungen aus der Medizinprodukteverordnung über, die nicht anwendbar sind. Sie weisen beachtliche handwerkliche Fehler auf. Und bemerkenswert ist die Aufstockung bürokratischer Hürden, die keinen Mehrwert für die Patientensicherheit generieren.

So hat die Ratsvorgabe, Gebrauchsanweisungen, Etiketten und weitere Dokumente in mehreren oder allen



© M. Schuppich - Fotolia.com

EU-Amtssprachen vorzuhalten, keine Bedeutung für die Patientensicherheit, da der Patient sie nicht zu Gesicht bekommt. Jährliche „periodic safety update reports“ für alle Produkte zu erstellen – und zwar unabhängig davon, ob es meldepflichtige Vorkommnisse gab – verbessert die Patientensicherheit ebenfalls nicht. Im Gegenteil: Die Hersteller schreiben und die Benannten Stellen prüft hundertfach Schriftstücke ohne Problemlage. Zielführender ist die post market surveillance/vigilance längst über Art. 58 a geregelt. Zudem hat die Kommission bereits ein Pilotprojekt eingeführt, welches sich mit Trendanalysen bei Vorfällen beschäftigt. Nach einer Anfangsphase wird dieses Trendreporting Pflicht für alle IVD Hersteller werden.

In der Frage, ob eine Probenahme in Form von Speichel, Urin oder Kapillarblut gesundheitsgefährdend für den Probanden ist, hat Deutschland seit Jahren eine differenzierte und praktikable Regelung gefunden (§ 7 MPKPV – Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten). Der Rat hingegen will alle Formen der Probenahme als interventionelle Studie betrachten – vereinfachte Genehmigungsverfahren ade.

Auch bei den Begriffsbestimmungen wurde verschlimmbessert: Die Definition von Companion Diagnostics ist im Ratsvorschlag derart weit und unpräzise ausgefallen, dass auch das Monitoring des Blutzuckers oder der Blutgerinnung darunter fallen könnte. Die Älteren werden sich noch erinnern, dass mit dem Gendiagnostikgesetzes von 2009 ein ganz ähnliches Problem entstand durch die verunglückte Definition der genetischen Untersuchung (§3 GenDG). Die von den Laborärzten aufgeworfene Frage, ob ein Cholesterintest als Genproduktanalyse darunter zu subsumieren sei mit allen rechtlichen Implikationen, führte zu langwierigen Diskussionen. Schließlich musste ein gesetzlich vorgegebenes Gremium – die Gendiagnostikkommission beim RKI – bemüht werden und erarbeitete eine Handreichung für die Anwender.

Kostenabschätzung des VDGH

Der Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) hat eine erste Kostenabschätzung der vom Rat zusätzlich verlangten Regelungen vorgenommen. Im Ergebnis liegen die Mehrbelastungen der Industrie europaweit bei 1,47 Mrd. € über einen Fünf-Jahres-Zeitraum betrachtet. Dieser Betrag ergibt sich in dem für die Industrie noch freundlichsten (aufwandsärmsten) der kalkulier-

ten Szenarien. Er addiert sich zu den ca. 600 Mio. € Mehrkosten, die der initiale Vorschlag der Kommission nach Berechnungen der europäischen und deutschen Branchenverbände bereits mit sich bringt.

Die Dimension einer solchen Belastung wird klar, wenn man den Jahresumsatz der IVD-Industrie in Deutschland betrachtet. Er lag im Jahr 2014 bei 2,18 Mrd. €. 90% der Unternehmen, die diesen Umsatz erwirtschaften, sind kleine oder mittelständische Unternehmen. Das ernüchternde Kalkül dort lautet: Für Parameter, die kein Massengeschäft sind, werden die Zusatzkosten unter Umständen höher als die im Markt erzielbaren Erlöse sein und eine Einstellung von Produktlinien zur Folge haben. Im Wettbewerb kann dies existenzbedrohend werden. Auch für die Patienten wäre dann eine Einschränkung der Versorgung nicht auszuschließen.

Kein Diagnostika-Hersteller kann höhere Kosten einfach auf seine Kunden überwälzen. Hält man sich vor Augen, dass die ärztlichen Gebührenordnungssysteme hoch anfällig für Heckenschnitte bei der Vergütung von Laboruntersuchungen sind, so wird die Sachlage noch schwieriger. Der EBM staffelt seit Jahren fast alle Laborvergütungen um mehr als 8% ab. Im Zuge der GOÄ-Novelle ist sogar von flächendeckenden bis zu vierzigprozentigen Absenkungen in ganzen Abschnitten des Laborkapitels die Rede; ein Dementi der Bundesärztekammer ist nicht zu hören.

Ausblick

Die Diagnostika-Industrie gerät von zwei Seiten unter erheblichen wirtschaftlichen Druck. Für die regulatorischen Rahmenbedingungen ist zu hoffen, dass die weiteren Beratungen im Rat und der sich anschließende Trilog noch Spielraum für die eine oder andere Korrektur der Positionen von Juni eröffnen. Die Diagnostika-Hersteller und ihre Verbände bringen sich in Gespräche auf nationaler und europäischer Ebene ein. Es ist ihr Anliegen, qualitativ hochwertige, sichere und verlässliche Produkte in der Gesundheitsversorgung anzubieten. Alles andere würde am Markt nicht Bestand haben. Eine sorgfältige Abwägung aller zusätzlichen rechtlichen Vorschläge darf vor diesem Hintergrund erwartet werden. Sie muss Vorrang haben gegenüber einem „Viel hilft viel“.

| www.vdgh.de |



Pathfast™

Qualität wie im Grosslabor – einfach, schnell und kompakt

- Notfallparameter
Troponin I hoch sensitiv, NTproBNP, D-Dimer
- Akutparameter
hsCRP, Myoglobin, CK-MB Masse, HCG
- Sepsis Diagnostik
Presepsin
- Vollblut als Probenmaterial
Keine Probenvorbereitung und kein Zentrifugationsschritt nötig
- Messung von bis zu 6 Parametern in 15 Minuten
In einem einzigen Analysenlauf
- Gebrauchsfertige Reagenzkartusche

PATHFAST™ – für eine schnelle kardiale Labordiagnostik. Höchste Präzision macht diesen Analyzer zu Ihrem Partner am Point of Care.

Interessiert? Schreiben Sie uns eine E-Mail an: pathfast@axonlab.com

Axonlab

connecting ideas

www.axonlab.com

DAS NEUE **GKV**-VERSORGUNGSSTÄRKUNGS-GESETZ UND DIE AMBULANTE LABORMEDIZIN

Das neue GKV-Versorgungsstärkungsgesetz bringt vielfältige Änderungen für die ambulante Medizin im Krankenhaus, im Krankenhaus-MVZ sowie im Verhältnis zum Krankenhaus.

Johannes Kalläne, **medlegal Rechtsanwälte Hamburg**



Johannes Kalläne

■ Es ist schon beeindruckend, im Bereich „Gesundheit und Pflege“ hat die regierende Große Koalition bereits zur Halbzeit der Legislaturperiode ihren Koalitionsvertrag vom 16. Dezember 2013 weitgehend abgearbeitet. Dort waren u.a. die wesentlichen Regelungsinhalte für das nunmehr am 11.06.2015 vom Bundestag verabschiedete Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG) enthalten. Am 10. Juli dieses Jahres hat das Gesetz dann im Bundesrat die letzte parlamentarische Hürde genommen. Auch wenn im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens etwa 60 Änderungen in den ursprünglichen Entwurf der Bundesregierung eingearbeitet wurden, so sind letztlich wesentliche Überraschungen ausgeblieben. Wesentliche Veränderungen, insbesondere für die ambulante medizinische Versorgung von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung, gibt es indes einige. Weitere bedeutende Veränderungen in diesem Bereich wird es in der aktuellen Wahlperiode damit wohl nur noch durch die Schaffung eines Antikorruptionsgesetzes geben. Denn dies wird nach dem aktuellen Stand der Gesetzgebung Bedeutung für jede Art der Kooperation haben.

Was ändert sich?

In der Öffentlichkeit wurde in den vergangenen Monaten neben der Verbesserung der Landarztversorgung vor allem das neue Recht auf Zweitmeinung sowie die neu zu schaffenden Terminservicestellen in den Vordergrund gerückt. Insbesondere die Neu-

regelungen für die Zu- und Niederlassung von Ärzten sollen schon nach der Gesetzesbegründung die Situation in unterversorgten ländlichen Gebieten verbessern und die Überversorgung abbauen. Enthalten ist auch eine Verpflichtung der Zulassungsgremien, bei einem Versorgungsgrad von mehr als 140 % die Nachbesetzung nicht mehr zuzulassen und eine Abfindung zu zahlen. Zudem soll die Zahl der geförderten Weiterbildungsstellen in der Allgemeinmedizin um 2.500 und die für grundversorgende Fachärzte um 1.000 erhöht werden.

Für Patienten: Recht auf Zweitmeinung und Terminservicestellen

Die von den kassenärztlichen Vereinigungen einzurichtenden Terminservicestellen sollen Versicherten zukünftig innerhalb einer Woche einen Facharzttermin für die nächsten vier Wochen vermitteln. Gelingt das nicht, soll dem Patienten innerhalb desselben Zeitraumes ein ambulanter Behandlungstermin in einem zugelassenen Krankenhaus vermittelt werden. Ausnahmen sollen lediglich für verschiebbare Routineuntersuchungen sowie Fälle von Bagatellerkrankungen und vergleichbare Fälle gelten. Für die ambulante Behandlung im Krankenhaus sollen dann die Bestimmungen über die vertragsärztliche Versorgung gelten. Dies könnte für Krankenhauträger eine interessante Option neben der eigenen MVZ-Struktur eröffnen. Wie aber letztlich die Vergabe genau erfolgen soll, ist noch offen und birgt sicher noch einiges Streitpotential.

Das eingeführte Recht auf Zweitmeinung ist wohl ausschließlich auf den Bereich der vertragsärztlichen Versorgung beschränkt. Leistungserbringer können neben Vertragsärzten, Medizinischen Versorgungszentren und ermächtigten Einrichtungen auch zugelassene Krankenhäuser und auch

nicht an der Versorgung teilnehmende Ärzte sein, die nur zu dem Zweck der Zweitmeinung an der Versorgung teilnehmen. Wer letztlich über die vom Gesetzgeber geforderte „Besondere Expertise zur Erbringung der Zweitmeinung“ verfügt, wird noch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss konkretisiert werden.

Auch das Krankenhaus-Entlassmanagement ist weiter gesetzlich geregelt worden. Insoweit soll das Krankenhaus auf gesetzlicher Grundlage mit Vertragsärzten, Medizinischen Versorgungszentren, ermächtigten Ärzten und Einrichtungen vereinbaren können, dass diese selbst Aufgaben des Krankenhaus-Entlassmanagements wahrnehmen. Derartige Kooperationen könnten auch vor dem Hintergrund des geplanten Antikorruptionsgesetzes gesetzlich zulässige Zuweisungskonstellationen darstellen. Außerdem sollen Krankenhäuser Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen für bis zu sieben Tage ausstellen und Arzneimittel in kleinsten Packungsgröße oder Heilmittel für sieben Tage verordnen können. Der Patient soll zudem einen Anspruch gegen seine Krankenkasse auf Unterstützung erhalten. Krankenhaus und Krankenkasse müssen, wenn der Patient dies wünscht, die Nachbehandlung entsprechend dem Entlassplan organisieren



© alexstr — Fotolia.com

und etwa Termine mit Physiotherapeuten vereinbaren.

Neuregelungen zu MVZs

Aus Krankenhaussicht von besonderem Interesse sein dürften die Neuregelungen zu den Medizinischen Versorgungszentren. Während diese bislang nur als fachübergreifende zugelassen wurden, sind nunmehr endlich auch fachgruppengleiche Medizinische Versorgungszentren zulässig.

In MVZ-Konzernen oder im Falle mehrerer Medizinischer Versorgungszentren in derselben Trägerschaft hat es in der Vergangenheit stets Probleme gegeben, wenn man die Medizinischen Versorgungszentren zusammenlegen oder neu strukturieren wollte. Denn die einzelnen Anstellungsgenehmigungen waren nach dem Gesetz nicht übertragbar. Oft hat man dann aus praktikablen Gründen alle Medizinischen Versorgungszentren in einer Berufsausübungsgemeinschaft (BAG) zusammengeführt oder aber gemeinsam mit den angestellten Ärzten einen recht komplizierten Weg beschritten. Nunmehr soll dies mit einer Änderung der Zulassungsverordnung für Ärzte beendet sein. Denn die Verlegung einer Anstellungsgenehmigung von einem Medizinischen Versorgungszentrum in ein anderes wird nun jedenfalls bei gleicher Trägerschaft oder bei Identität der Gesellschafter geregelt. Eine solche Übertragung der Anstellungsgenehmigung soll jetzt analog der Sitzverlegung bei der Zulassung zulässig sein. Die Verlegung soll allerdings nur dann zulässig sein, wenn Gründe der ver-

tragsärztlichen Versorgung dem nicht entgegenstehen.

Zudem wird der Kreis der gründerberechtigten Träger von Medizinischen Versorgungszentren um Kommunen erweitert. Sie können nunmehr gleichberechtigt und ohne Einschränkungen in allen zugelassenen Rechtsformen sowie in der Form des Eigenbetriebes Medizinische Versorgungszentren betreiben. Mithin dürften sie auch als Gesellschafter, etwa neben einem Krankenhausträger oder einem Vertragsarzt in Betracht kommen. Dies schafft sicher interessante Gestaltungs- und Betriebsmöglichkeiten.

Förderung unterversorgter Gebiete

Ein weiterer wesentlicher Regelungsbereich des Versorgungsstärkungsgesetzes ist die vom Gesetzgeber gewollte Förderung unterversorgter Gebiete durch die Steuerung der Nachbesetzung von Praxissitzen bzw. im Ergebnis deren Aufkauf. Bereits bisher hatte der Zulassungsausschuss für Ärzte die Möglichkeit, in überversorgten Gebieten Arztsitze aufzukaufen. Ob er hiervon Gebrauch machte, lag in seinem pflichtgemäßen Ermessen („kann“). In der Vergangenheit ist dies so gut wie nie geschehen, zumal völlige Unklarheit darüber herrschte, wie die Entschädigung zu berechnen ist. Nach der Neuregelung soll dies bis zu einem Versorgungsgrad in einer Arztgruppe von 140 % weiterhin so bleiben. Darüber soll die bisherige „Kann“-Regelung zukünftig in eine „Soll“-Regelung gewan-

delt werden. Das hat zur Folge, dass der jeweilige Zulassungsausschuss für Ärzte in derartigen Fällen nunmehr ausdrücklich begründen muss, wenn er trotz Überversorgung über 140 % einem Nachbesetzungsantrag stattgeben will. Lehnt er ab, soll eine Abfindung jetzt nach dem Verkehrswert gezahlt werden. Zu berücksichtigen sein sollen bei der Ermittlung des Verkehrswertes sowohl der materielle als auch der immaterielle Wert der Praxis. Die Entschädigung soll zudem den Ersatz von Folgeschäden, die z. B. aufgrund von längerfristigen Verträgen entstehen können, einschließen; der ausscheidende Vertragsarzt soll dabei allerdings zur Schadensminderung verpflichtet sein. Etwaige Vermögensvorteile des ausscheidenden Vertragsarztes sollen deshalb auf die zu zahlende Entschädigung anzurechnen sein.

Regelungen zur Ambulanten spezialfachärztliche Versorgung

Schon nach aktueller Rechtslage können Krankenhäuser gemäß § 116a SGB V zur ambulanten Versorgung

zugelassen werden, wenn es sich um ein unterversorgtes Gebiet oder ein Gebiet mit lokalem Versorgungsbedarf handelt. Jetzt muss die Zulassung bei entsprechendem Antrag erteilt werden.

Bislang genießen Krankenhäuser noch Bestandsschutz, wenn sie an der ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V teilnehmen. Dies wird sich jetzt ändern. Denn die nach § 116b alter Fassung getroffenen Bestimmungen werden unwirksam, wenn das Krankenhaus zu der entsprechenden Erkrankung oder hochspezialisierten Leistung zur Teilnahme an der Ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) berechtigt ist, spätestens jedoch drei Jahre nach Inkrafttreten eines Richtlinienbeschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses für die jeweilige Erkrankung oder hochspezialisierte Leistung. Daraus ergibt sich, dass dann für alle Krankenhäuser allein das neue Recht und damit die Regelungen der Ambulanten spezialfachärztliche Versorgung (ASV) gelten.

| www.medlegal.de |

IMPRESSUM

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

Publishing Director:
Steffen Ebert

Regional Commercial Director:
Dr. Katja Habermüller

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

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

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

Freie Redakteure:
Nina Passoth, Berlin

Wiley GIT Leserservice: 65341 Eltville
Tel.: +49 6123 9238 246 - Fax: +49 6123 9238 244
E-Mail: WileyGIT@vuser-service.de
Unser Service ist für Sie da von Montag bis Freitag zwischen 8:00 und 17:00 Uhr

Mediaberatung: Dipl.-Kfm. Manfred Böhrler
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com
Osman Bal, Tel.: 06201/606-374, osman.bal@wiley.com

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

Miryam Reubold, Tel.: 06201/606-127,
miryam.reubold@wiley.com

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising
Tel.: 03603/895-112, leising@leising-marketing.de

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

Herstellung: Christiane Pothast (Herstellung);
Silvia Edam (Anzeigenverwaltung);
Ruth Herrmann (Satz, Layout);
Elli Palzer (Litho)

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

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

Bankkonten
Commerzbank AG, Mannheim
Konto-Nr.: 07 511 188 00, BLZ: 670 800 50
BIC: DRESDEFF670, IBAN: DE94 6708 0050 0751 1188 00
Druckauflage: 32.000 (4. Quartal 2014)

M&K kompakt ist ein Supplement 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 unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Abbildungen übernimmt der Verlag keine Haftung.

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

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

Druck: DSW GmbH,
Flomersheimer Straße 2-4, 67071 Ludwigshafen
Printed in Germany

ISSN 0176-055 X

GIT VERLAG
A Wiley Brand

BD OneFlow™ Solution

Immunphänotypisierung von Leukämien und Lymphomen



Helping all people
live healthy lives

Standards helfen Menschen.

Ein Standard führt zu Vereinheitlichung, die uns Zusammenarbeit ermöglicht. BD OneFlow™ wurde entsprechend dem Standard des EuroFlow™ Konsortiums ⁽¹⁾ entwickelt und bringt die Standardisierung der Immunphänotypisierung von Leukämien und Lymphomen einen entscheidenden Schritt nach vorne.

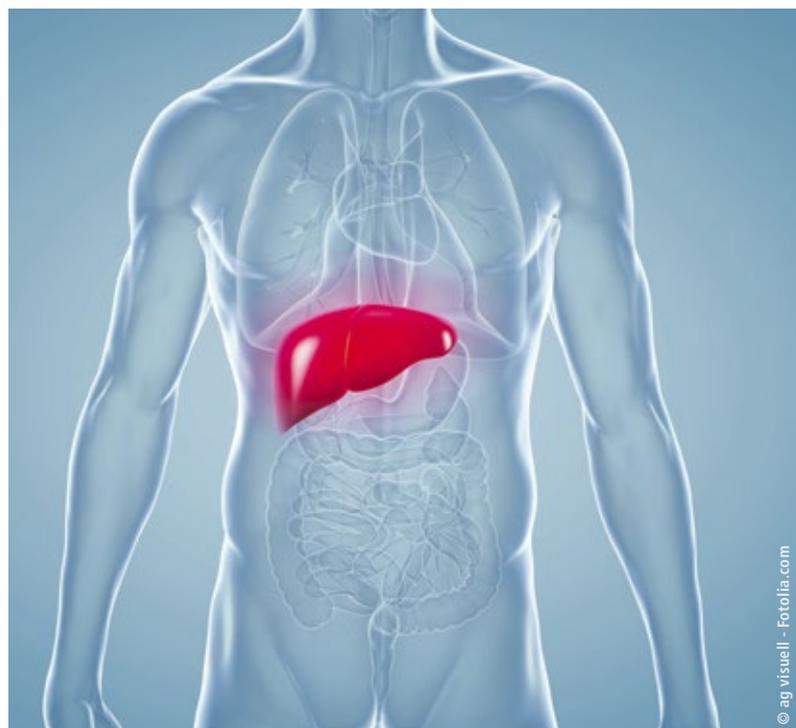


BD Biosciences
Tullastr. 8-12
D-69126 Heidelberg
Tel.: +49 (0) 6221 305-0
www.bdbiosciences.com/eu

(1) J.M. van Dongen, et al. Leukemia 2012, 26 (9): 1908-75. EuroFlow-Logo und-Markte sind Eigentum des EuroFlow Konsortiums. BD, BDLogo und alle anderen Marken sind Eigentum von Becton, Dickinson and Company. © 2015 BD.

VIRALE ERKRANKUNGEN – FRÜHE UND SICHERE DIAGNOSTIK ENTSCHEIDEND

Weltweit gehört die Hepatitis zusammen mit dem erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) zu den häufigsten durch Viren verursachten Erkrankungen. Trotz Entwicklung von Impfungen und verschiedenen Therapiestrategien belasten diese Krankheiten weiterhin erheblich die Gesundheit der Bevölkerung. Besonders die chronischen Formen verursachen dauerhaft hohe Kosten im Gesundheitssystem.



■ Eine sichere und frühe Diagnostik, die alle Varianten und Subtypen der Viren berücksichtigt, stellt die Weichen für die optimale Therapie. In vielen Fällen kann sie effektiv zu einem leichteren Verlauf, einer Kontrolle der Infektion oder zur Heilung beitragen und stellt dem behandelnden Arzt ein zuverlässiges Werkzeug für die Therapieentscheidung zur Verfügung. Durch die rasche Evolution der Viren bleibt eine genaue und präzise Diagnostik gerade in der Infektionsserologie eine Herausforderung für die Forschung und Entwicklung.

Hepatitis – eine gewaltige medizinische Belastung

Die Haupterreger der viralen Hepatitiden sind fünf Hepatitis-Viren. Diagnostisch bedeutsam sind die Erreger der Hepatitis A, B und C. Diese Viren sind für rund 80–90 % akuter sowie chronischer Hepatitisfälle verantwortlich. Bei allen ist eine funktionierende Im-

munabwehr der entscheidende Faktor. Kommt es bei Immungesunden zu einer Hepatitis, kann diese eher spontan und ohne Therapie ausheilen als bei Immunkompromittierten.

Hepatitis A kann für bereits mit Hepatitis-Viren infizierte Patienten kritisch sein

Hepatitis A wird durch das gleichnamige Virus (HAV) verursacht. Das RNA-Virus gehört zu den Picorna-Viren und wird über den fäkal-oralen Weg übertragen, z.B. durch verunreinigtes Wasser, kontaminierte Lebensmittel oder bereits infizierte Personen.

Risikogruppen für die Hepatitis A sind: Personal in Kliniken, Kindergärten und Kindertagesstätten, Kanalarbeiter Küchenpersonal und Urlauber in tropischen und subtropischen Gegenden - 5% der nicht gegen Hepatitis A geimpften Reisenden infizieren sich während ihres Urlaubsaufenthaltes.

Zu den besonders gefährdeten Personen in Deutschland zählen außerdem: Personen, die an chronischen Krankheiten mit Leberbeteiligung leiden und keine Antikörper besitzen, sowie Personen mit einem Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung.

Während die Infektion bei Kleinkindern meist symptomfrei verläuft, zeigt sich bei 50–70 % der Erwachsenen eine akute Erkrankung. Hepatitis A wird nicht chronisch und führt zu lebenslanger Immunität.

Zwar steht aktuell eine wirksame Impfung zur Verfügung, von einer ausreichenden Durchimpfung der Bevölkerung ist aber nur in den westlichen Industrieländern auszugehen. Chronische Verläufe sind bei der Hepatitis A nicht bekannt. Treten die typischen Symptome einer Gelbsucht auf, was nicht bei allen Patienten der Fall ist, verschwinden diese aber nach einigen Wochen auch wieder.

Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber oder mit einer chronischen He-

patitis B- oder Hepatitis C-Infektion kann eine Hepatitis A jedoch zu einer kritischen Einschränkung der Leberfunktion führen. Dies kann sogar einen akuten Leberausfall zur Folge haben, der dann vor allem bei über 60-Jährigen und immunsupprimierten Patienten eine Lebertransplantation notwendig machen kann.

Hepatitis B bleibt weltweites Gesundheitsproblem

Völlig anders stellt sich die Situation bei Hepatitis B dar: Die Erkrankung führt abhängig vom Alter des Betroffenen unterschiedlich häufig zu Chronizität mit all ihren Folgen. Der Erreger ist das Hepatitis B-Virus, ein Vertreter der Hepadna-Viren. Das Robert-Koch-Institut betont besonders die Rolle von sexueller Übertragung bei Neuinfektionen. Ihr Anteil beträgt hier zwischen 40–90 %.

Beim Säugling wird die Infektion in rund drei von vier Fällen chronisch. Diese Betroffenen tragen dann die Krankheitslast ihr ganzes Leben lang. Bei chronischer Infektion kann in 10–40 % der Fälle eine Leberzirrhose auftreten, später auch ein Leberzellkarzinom.

Jugendliche und Erwachsene zeigen häufiger eine akute Hepatitis, etwa jeder fünfte bis jeder zweite Erkrankte entwickelt diese. Die Infektion wird bei rund jedem Zehnten chronisch, unabhängig davon ob die Krankheit wirklich akut ausbricht.

Risikogruppen sind Jugendliche und junge Erwachsene bis zum 30. Lebensjahr. Besonders betroffen sind Personen mit ungeschützten sexuellen Kontakten mit wechselnden Partnern, sowohl Hetero- als auch Homosexuelle. Daneben sind intravenös Drogenkonsumierende zu nennen und nicht zuletzt medizinisches Personal, da ein einziger Kontakt mit z.B. einer infizierten Nadel ausreichen kann. Das Robert-Koch-Institut weist außerdem

Die Diagnostik kann zwischen frischer und chronischer Erkrankung unterscheiden sowie Immunität nachweisen:

Eine Laboruntersuchung mit den Elecsys Assays auf der cobas modular Plattform weist alle relevanten Marker zuverlässig, schnell und mit hoher Präzision nach:

Anti-HBs (Immunität), Anti-HBe (Infektionsablauf) und Anti-HBc Antikörper der Klasse IgG weisen auf eine Infektion hin; Antikörper der Klasse IgM sind ein frühes Zeichen einer Neuinfektion oder können in niedrigen Konzentrationen bei Reaktivierungen während einer chronischen Infektion auftreten.

Außerdem können zwei Virusproteine und das virale Genom detektiert werden, das HBs-Antigen bei bestehender Infektion und das HBe-Antigen sowie die HBV-DNA (Virusreplikation), die einen wichtigen Test zum Therapie-Monitoring darstellt. Zusätzlich zur HBV-DNA-Bestimmung kann der quantitative HBsAg Test als unabhängiger Marker für das Therapie-Monitoring eingesetzt werden.

In einer aktuellen Studie übertraf die Mehrzahl der getesteten Elecsys Assays in ihrer Präzision sogar die Angaben in der Gebrauchsanweisung.*

in puncto HBV-Morbidität auf die in der nahen Zukunft wachsende Bedeutung von einreisenden Personen aus Hochrisiko-Ländern nach Europa hin.

Aktuell leben in Deutschland rund eine halbe Million chronische HBV-Träger. Diese stellen das Reservoir für Hepatitis-B-Viren dar. Vor allem symptomlose oder symptomarme Betroffene sind eine gefährliche Infektionsquelle. Nach wie vor ist eine hohe Zahl von neu Infizierten zu verzeichnen, obwohl seit geraumer Zeit eine wirksame Impfung zur Verfügung steht. Die Zahlen unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden Diagnostik gerade für den Nachweis dieses Virus, um weitere Neuinfektionen zu verhindern und eine frühstmögliche Behandlung starten zu können.

Rate des chronischen Verlaufs bei Hepatitis C sehr hoch

Die gefürchtete Chronizität wird auch vom Hepatitis C-Virus, dem Erreger der Hepatitis C, verursacht. Ob die Infektion chronisch wird, hängt unter anderem vom Genotyp des Virus ab. Hauptübertragungsweg ist hier kontaminiertes Blut, was wiederum intravenös konsumierende Drogenabhängige, aber auch medizinisches Personal zu Risikogruppen macht. Selten sind bei diesem Erreger Übertragungen durch Geschlechtsverkehr oder von der Mutter auf das Neugeborene sowie durch Bluttransfusionen.

Die Infektion verläuft meist klinisch stumm, was sie sehr gefährlich macht, da sie häufig unbemerkt bleibt. 50-85% der Infektionen werden chronisch, was über einen Nachweis von viraler RNA länger als 6 Monate definiert ist. Die Betroffenen können eine Leberzirrhose oder Leberkrebs entwickeln. Bisher steht kein Impfstoff gegen diese Form der Hepatitis zur Verfügung. Eine sichere Diagnostik detektiert früh behandlungsbedürftige Patienten und führt zu zeitiger Therapieintervention. So können in vielen Fällen schwerwiegende Folgen wie eine Zirrhose vermieden werden.

Eine Diagnostik mit der cobas modular Plattform weist HCV-Antikörper qualitativ während der chronischen und akuten Infektion sicher nach. Aktuelle Studiendaten belegen die höhere Spezifität des cobas e602 Moduls beim HCV-Test gegenüber einer anderen Plattform.*

AIDS – Früherkennung ist Schlüssel zur erfolgreichen Therapie

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) hat nach Schätzungen von Gesundheitsorganisationen bereits weltweit 39 Mio. Leben gefordert. Zurzeit sind rund 35 Mio. Menschen mit dem Retrovirus infiziert. Seit 2005 ist die Anzahl der Todesfälle rückläufig. Das Bundesamt für Gesundheit bestätigt auch im Jahr 2014 für Deutschland einen anhaltenden rückläufigen Trend. Trotz dieser Zahlen und der Entwicklung neuer Medikamente bleibt eine HIV-Infektion dennoch eine der Geißeln des 21. Jahrhunderts und erfordert höchste Aufmerksamkeit in der Behandlung.

Eine unbehandelte Krankheit führt nach einer meist mehrjährigen symptomfreien Latenzphase in den meisten Fällen zu AIDS, dem erworbenen Immundefizienzsyndrom. Das Virus wird mit Körperflüssigkeiten übertragen. Deswegen sind die Hauptübertragungswege nach wie vor ungeschützter Geschlechtsverkehr, die Verwendung von unsterilen Spritzen beim Drogengebrauch sowie Bluttransfusionen. Außerdem besteht in Entwicklungs- und Schwellenländern ein Risiko für das Neugeborene, bei der Geburt oder während der Schwangerschaft das Virus von einer infizierten Mutter zu bekommen.

Eine frühe und effiziente Diagnostik, die alle HIV-Gruppen und Subtypen berücksichtigt, kann das Virus z.B. schon während der Latenzphase identifizieren. Die Kenntnis des Stadiums der HIV-Infektion von Patienten kann Ärzten helfen, individuelle Behandlungspläne zu erstellen. Ein früher Therapiestart hält in zahlreichen Fäl-

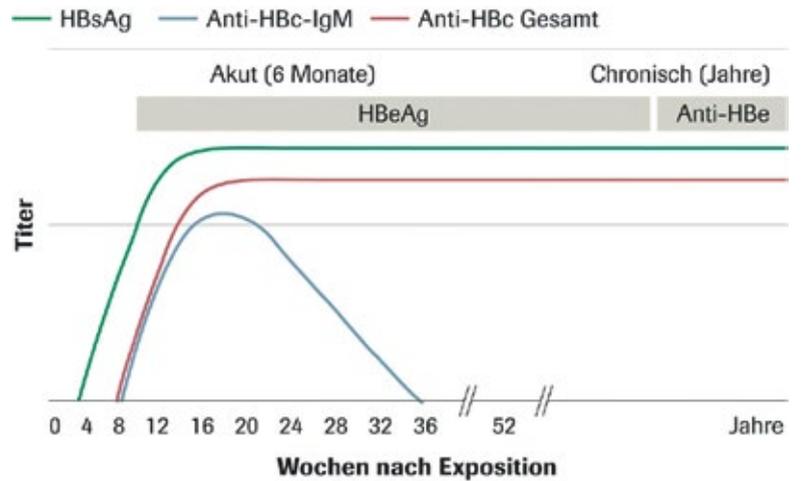


Abb. 1: Typischer serologischer Verlauf einer Hepatitis-B-Infektion mit Fortschreiten zur chronischen Hepatitis B. Wenn HBeAg länger als zehn Wochen und HbsAg länger als sechs Monate im Serum nachweisbar sind, weist dies auf ein Fortschreiten hin zur chronischen Infektion hin.**

len die Funktion des Immunsystems aufrecht. Man geht heute davon aus, dass eine normale Lebenserwartung unter lebenslanger Therapie erreicht werden kann.

Der Elecsys HIV combi PT Test auf der cobas modular Plattform weist gleichzeitig Anti-HIV-Antikörper und HIV-Antigene nach. Auch hier belegen aktuelle Studiendaten die höhere Spezifität des cobas e602 Moduls gegenüber einer anderen Plattform.*

Fazit

Sowohl bei den verschiedenen Hepatitiden als auch bei einer Infektion mit HIV ist die Früherkennung ein wesentlicher Faktor für eine rechtzeitige, maßgeschneiderte Therapie. Eine umfassende Diagnostik unterstützt den Arzt bei der richtigen Therapieentscheidung. Neben den Eigenschaften Sicherheit, Zuverlässigkeit und Effizienz muss ein Diagnostik-Verfahren für Infektionserkrankungen die Subtypen und Erscheinungsformen der Viren berücksichtigen. Eine immer wieder zu erfolgende Anpassung an die Muta-

tionen durch die rasche Evolution der Viren ist hierbei unabdingbar. ■■

* Studie durchgeführt von: Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik, Ingelheim. Data on file.

** Liaw YF: Hepatitis-B-infection. Lancet. 2009; 373:582-92.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim
www.roche.de

Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung der Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

Antikörper-Test auf HTLV-I und -II-Viren möglich

Ein Assay zum Test auf HTLV-I und -II-Viren ergänzt seit Kurzem das Blut-screening-Portfolio von Roche Diagnostics. Das klinisch bedeutsamere HTLV-I-Virus kann eine T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL) und neurologische Krankheiten, besonders die tropische spastische Paraparese (HAM/TSP) verursachen. Eine HTLV-Infektion besteht lebenslang.

Der Test wird zum Nachweis auf Antikörper in Spenderblut und diagnostischen Routineproben eingesetzt. Da viele der weltweit rund 20 Mio. Betroffenen unbekannte Virusträger sind, kann durch den Einsatz des neuen Test z.B. bei Blutspenden eine weitere Ausbreitung eingedämmt werden. Das Testverfahren erlaubt die Durchführung eines Einzeltests innerhalb von 18 Min., sodass eine schnelle Versorgung mit Blutprodukten gewährleistet ist.



www.goldrichtig-jetzt.de

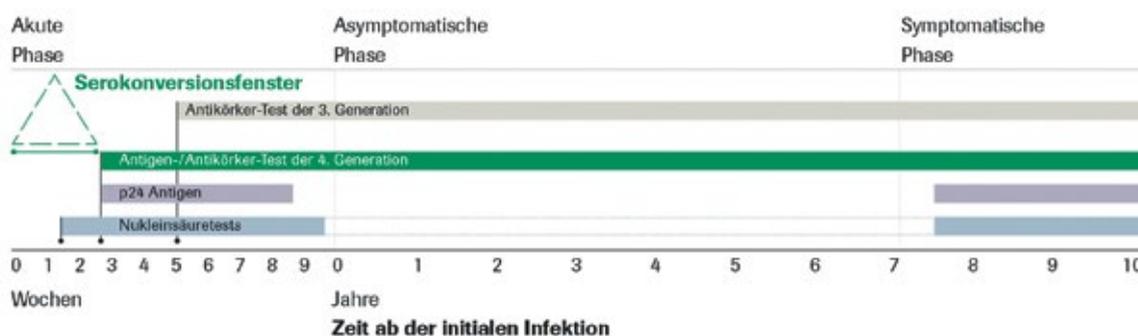


Abb. 2: Sicherer früher serologischer Nachweis einer akuten HIV-Infektion: Antigen/Antikörper-Kombinationstests helfen, das Serokonversionsverfahren zu schließen.

EBOLA-DIAGNOSTIK IM FELDLABOR: GENOMSEQUENZIERUNG BILDET AUSBRUCHSVERLAUF AB

Entstanden für die Diagnostik in biologisch-militärischen Gefahrenlagen, kam ein in der Bundeswehr entwickeltes Konzept für schnell verlegbare Laboreinheiten beim Kampf gegen die Ebola-Epidemie in Westafrika zum Einsatz – angefragt von der WHO und im Auftrag der Europäischen Union.

Dr. Kilian Stoecker, Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

■ Das Ebolafieber ist eine Infektionskrankheit, die durch behüllte Negativ-



Dr. Kilian Stoecker



Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel

Einzelstrang-RNA-Viren der Gattung Ebolavirus aus der Familie der Filoviren hervorgerufen wird. Die Bezeichnung geht auf den Fluss Ebola in der Demokratischen Republik Kongo zurück, in dessen Nähe diese Viren 1976 den ersten allgemein bekannten großen Ausbruch verursacht hatten. Seit

2014 gibt es in Westafrika die bislang größte Ebolafieber-Epidemie mit mehr als 27.600 Fällen und fast 12.000 Todesfällen, deren Entwicklung bislang nicht eingedämmt ist. Nachdem im März 2014 zwei Labore in Frankreich und Deutschland die ersten Fälle in Guéckédou, Guinea bestätigt hatten, breite-

te sich die hochansteckende Krankheit zunächst in ganz Guinea aus und griff schließlich auch nach Liberia und Sierra Leone über. Da bis heute wirksame Behandlungsmethoden und Impfstoffe fehlen, bleibt nur die rasche Isolierung von Krankheitsverdächtigen, um eine weitere Ausbreitung der Seuche zu verhindern. Entscheidend für die Bekämpfung der Epidemie ist dabei, alle Kontaktpersonen eines bestätigten Falles zu erkennen und für die maximale Inkubationszeit von 21 Tage zu beobachten.

EMLab – European Mobile Labs for Africa

Eine sichere und schnellstmögliche Identifizierung infizierter Patienten ist für diese beiden Maßnahmen von entscheidender Bedeutung. Da die Hauptsymptome des Ebolafiebers (Fieber, Durchfall, Kopfschmerzen) jedoch zunächst unspezifisch sind und einer Reihe anderer Tropenkrankheiten wie Malaria oder Cholera gleichen, ist ein labordiagnostischer Nachweis des Erregers unausweichlich. Der Goldstandard ist dabei der Nachweis des Erregergenoms mittels quantitativer Reverser Transkriptase Echtzeit-PCR (RT-qPCR). Allerdings fehlt in allen betroffenen Ländern, besonders in den entlegenen Gebieten, die nötige Infrastruktur, um eine schnelle Labordiagnose sicherzustellen. So mussten zum Beispiel Patienten in Guéckédou zu Beginn des Ebola-Ausbruchs bis zu vier Tage auf ihre Diagnose warten und waren, da sie mit anderen Verdachtsfällen zusammen isoliert wurden, in dieser Zeit einem enormen Ansteckungsrisiko ausgesetzt. Abhilfe schaffen hier schnell verlegbare Laboreinheiten, die leicht in ein Ausbruchsgebiet transportiert werden können und dann vor Ort die Zeitspanne von Probenahme bis Ergebnismitteilung von vier Tagen auf vier Stunden reduzieren. Solch eine schnell verlegbare Laboreinheit wurde seit 2008 am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (InstMikroBioBw) entwickelt und diente als Prototyp für die zivile Version des European Mobile Laboratory Project (EMLab; www.emlab.eu).

Auf Anfrage der Weltgesundheitsorganisation verlegte zunächst ein multinationales europäisches Team



Ankunft der mobilen Laborausstattung in Guinea.

Foto: E. Fleischmann, Bundeswehr

des EMLab-Projektes unmittelbar im März 2014 mit einer Laboreinheit als weltweit erstes Feldlabor in das Ausbruchgebiet in Guinea. Mitarbeiter des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr waren von Beginn an als Teil des EMLab-Konsortiums in Afrika mit vor Ort und stellten die Inbetriebnahme der Ausrüstung auch unter schwierigen Bedingungen der ersten Monate sicher. Seitdem wurden im Rahmen der Ausbruchsbekämpfung noch zwei weitere Laboreinheiten ins Ausbruchgebiet gebracht. Insgesamt waren in den drei Laboreinheiten inzwischen mehr als 100 europäische Wissenschaftler im Einsatz, die mehr als 10.000 Patientenproben analysiert haben.

Da der Betrieb jedes der mittlerweile in Westafrika eingesetzten EMLab jeweils vier Wissenschaftler oder technische Laborassistenten mit Erfahrung in der Ebola-Diagnostik wie auch im Umgang mit hochinfektiösen Proben voraussetzt, schulte das InstMikroBioBw in München in einwöchigen Trainings mittlerweile seit April 2014 mehr als 120 Freiwillige – allesamt Experten aus den Hochsicherheitslaboren Europas.

Das Konzept schnell verlegbarer Laboreinheiten

Eine Laboreinheit besteht aus 15–20 stoßfesten staub- und wasserdichten Kisten in denen sich die gesamte Laborausrüstung befindet. Dabei wiegen die einzelnen Kisten nie mehr als 31 kg und können somit problemlos in zivilen Passagierflugzeugen als Reisegepäck aufgegeben werden. Kernstück jeder Laboreinheit ist ein am InstMikroBioBw entwickelter, schutzbelüfteter Handschuhkasten, die sog. Glovebox. Die potentiell hochkontagiösen Patientenproben werden in diesen Handschuhkasten eingeschleust und dort zunächst sicher mit einem Guanidinhydrochlorid-Puffer und Ethanol inaktiviert. Die so behandelten Proben werden ausgeschleust und können dann, ohne die Notwendigkeit anderer Schutzmaßnahmen, weiter bearbeitet werden. Bei Temperaturen in Westafrika von bis zu 50 °C im Feldlabor bedeutet vor allem die Möglichkeit ohne persönliche Schutzausrüstung



Annahme von Blutproben mit Verdacht auf Ebola im Feldlabor in Guinea.
Foto: E. Fleischmann, Bundeswehr

arbeiten zu können, eine große Erleichterung für die eingesetzten Wissenschaftler. Im nächsten Schritt wird aus den inaktivierten Patientenproben die Gesamt-RNA isoliert und mittels RT-qPCR auf das Vorhandensein von Ebolavirus-Erbgut untersucht. In den Laboreinheiten des EMLabs wird dafür das kommerziell verfügbare Diagnostik-Kit eines deutschen Herstellers aus Hamburg verwendet. Als Thermocycler dient ein feldtaugliches Gerät, das sich neben seiner Robustheit und relativen Unempfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen wie Staub, Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit, vor allem durch ein hohes Maß an Flexibilität auszeichnet. Das Gerät ermöglicht die simultane Analyse von 16 Proben. Jede Einzelprobe kann dabei unabhängig von anderen zeitlich getrennt gestartet werden. In einem Ausbruchsszenario mit über den Tag hinweg stark fluktuierenden Probenzahlen und -lieferungen, stellt diese Flexibilität einen extrem wichtigen Aspekt dar, der die zeitnahe Bearbeitung aller Proben ermöglicht. Neben der molekularbiologisch basierten Diagnostik erlaubt die schnell verlegbare Laborausrüstung auch die mikroskopische Analyse von Proben sowie serologische Untersuchungsverfahren, wie ELISA und Immunfluoreszenz. Im aktuellen Ebola-Einsatz spielen diese Verfahren jedoch nur eine nachrangige Rolle, da aus Zeit- und Kostengründen der Nachweis der akuten Infektion mittels RNA-Analytik im Vordergrund steht.

Vollblut als bestes Untersuchungsmaterial

Die bestmögliche Probe für diese Untersuchungsmethode ist dabei aus EDTA-Vollblut gewonnenes Plasma, aus dem der Erregernachweis mit der höchsten Sensitivität bis zu drei Genomkopien pro Reaktion gelingt. Allerdings ist die Gewinnung des Plasmas aus EDTA-Vollblutproben im Feldlabor sehr zeitaufwendig, weshalb bei hohem Probenaufkommen oft auch auf EDTA-Vollblut zurückgegriffen wird. Zwar muss dabei eine etwas reduzierte Sensitivität des Nachweisverfahrens in Kauf genommen werden, da jedoch symptomatische Ebolafieberpatienten in der Regel eine sehr hohe Virämie aufweisen, fällt diese geringere Sensitivität bei der diagnostischen Beurteilung eines Ebola-Verdachtsfalles kaum ins Gewicht. Zusätzlich zum Erstdiagnose nachweis des Erregers mittels RT-qPCR wird in den Feldlaboren mit der gleichen Methode auch die Ebola-Viruslast der Patienten

während des Krankheitsverlaufes überwacht. Dies ist vor allem für klinische Studien zur Behandlung der Erkrankten mit neuen Therapeutika von hoher Wichtigkeit, um belastbare Daten über deren potentielle Wirksamkeit zu erheben. Und schließlich

extrem wichtige Rolle, um Akutmaßnahmen wie die Isolierung erkrankter Patienten oder das Überwachen von Kontaktpersonen in die Wege zu leiten. Um jedoch Aussagen über die Verbreitungswege und Übertragungsketten des Ebola-Virus zu erhalten, muss man sich einer anderen Methode bedienen: der Genomsequenzierung. Dabei wird nicht nur, wie bei der diagnostischen RT-qPCR, ein kleiner Abschnitt des Ebola-Genoms amplifiziert, sondern mittels eines ganzen Satzes von Oligonukleotiden das gesamte Genom. Anschließend kann dieses Genom mit verschiedenen Next Generation Sequencing (NGS)-Verfahren bestimmt werden. Über den Vergleich der Gensequenzen können nachfolgend Stammbäume der Ebola-Viren berechnet werden, die es durch eine phylogenetische Analyse ermöglichen bisher unklare Übertragungsketten aufzuklären – eine wichtige Information um die weitere Ausbreitung der Epidemie zu verhindern. Während dieses Verfahren bis vor wenigen Jahren nur in großen, gut ausgestatteten molekularbiologischen Laboren mit schweren, nicht feldtauglichen Geräten realisierbar war, ermöglichen neueste Geräteentwicklungen seit diesem Jahr auch das Sequenzieren direkt in den medizinischen Behandlungscamps. Mit diesen Informationen aus dem Feldlabor können Epidemiologen jetzt schneller den Einblick in die Entwicklung eines viralen hämorrhagischen Fieber-Ausbruchs erhalten, dadurch zeitnah auf sich ändernde Lagen reagieren und bestenfalls weitere Ansteckungen großflächig unterbinden. Die Effektivität der eingeleiteten Kontrollmaßnahmen lässt sich abschließend retrospektiv durch die zeitliche und räumliche Analyse der ermittelten Daten beurteilen. ■■



Ebola-Diagnostik im Feldlabor in Guinea.
Foto: E. Fleischmann, Bundeswehr

wird die RT-qPCR bei der Entlassung der Patienten aus den Isolationsstationen angewandt: Nachdem der Patient für 48 Stunden symptomfrei ist, wird sein Blut im Feldlabor zweimal binnen weiterer 48 Stunden auf das Ebolavirus getestet. Fallen beide Tests negativ aus kann der Patient entlassen werden.

Next generation sequencing (NGS)

Der Nachweis der Viren aus Patientenproben mittels RT-qPCR spielt eine

www.instmikrobiobw.de

EINZIGARTIGE MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Patienten mit Ebola-Infektion oder anderen Formen eines hämorrhagischen Fiebers leiden oft an zusätzlichen und ebenfalls lebensbedrohlichen Begleitinfektionen, die durch Bakterien oder Pilze hervorgerufen sein können.

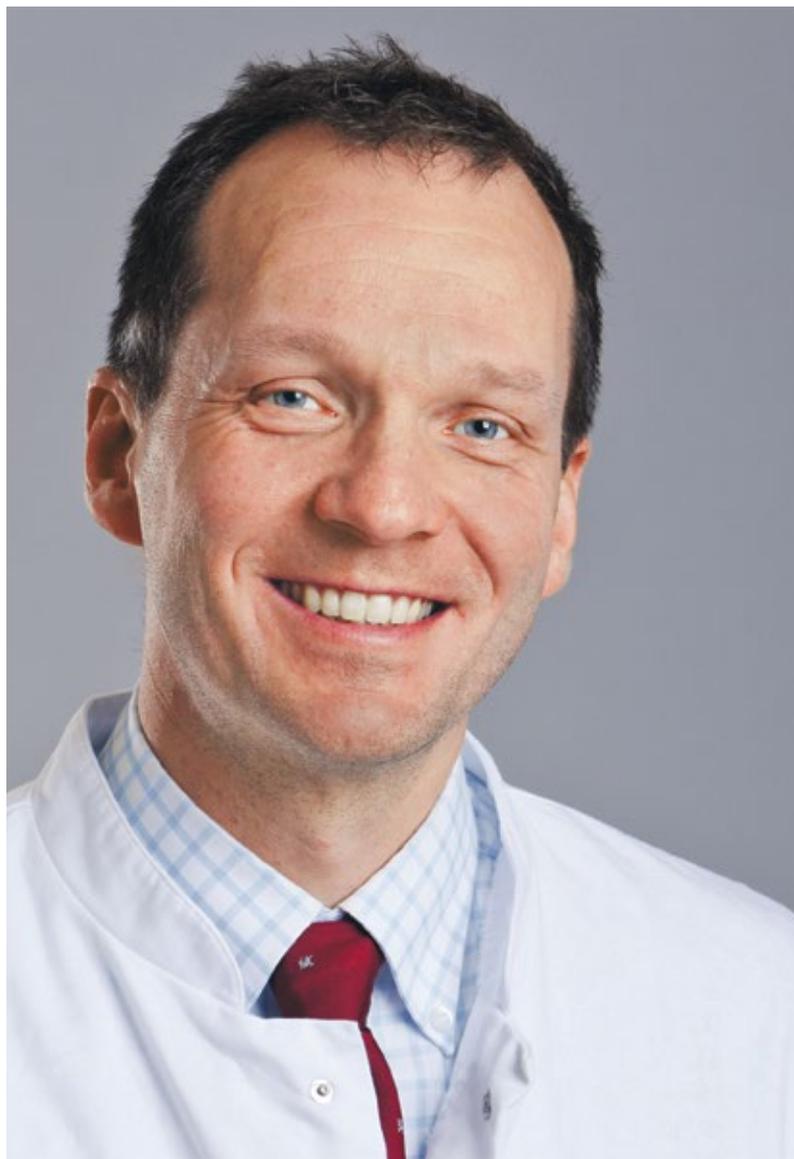


Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Das Universitätsklinikum Frankfurt hat für die Behandlung des Ebola-Patienten im vergangenen Herbst ein mikrobiologisches Infektionslabor auf der Sonderisolierstation errichtet und betrieben. Die besonderen Herausforderungen im Betrieb dieses Labors erläutert Prof. Volkhard A. J. Kempf, vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Frankfurt (Main).

M&K: Was war das Initial, das mikrobiologische Infektionslabor auf der Sonderisolierstation zu errichten?

Prof. Dr. Volkhard Kempf: Während alle unsere Intensivpatienten bei entsprechender Indikation eine frühzeitige und umfassende Infektionsdiagnostik erhalten, kommt bei Patienten, die an einer hochinfektiösen Ebola-Virusinfektion leiden, diese Diagnostik meist nicht zum Einsatz, denn die Laborproben stellen in der mikrobiologischen Diagnostik ein hohes Infektionsrisiko für das Laborpersonal dar. Somit ist ein Ebola-Patient von einer eigentlich selbstverständlichen Infektionsdiagnostik weitgehend ausgeschlossen. Das Unterlassen dieser Diagnostik ist zwar aus Gründen des Personalschutzes nachvollziehbar, gleichzeitig bedeutet dies aber, dass dem Patienten diese wichtige, mikrobiologische Infektionsdiagnostik nicht zur Verfügung steht und deswegen z.B. eine entsprechende Antibiotikatherapie nur auf Verdacht



Prof. Dr. Volkhard A. J. Kempf

Zur Person

Prof. Volkhard Kempf studierte Medizin in Würzburg und Oxford. Nach Staatsexamen und Promotion nahm er seine Tätigkeit am Max-von-Pettenkofer-Institut in München auf und wechselte 2001 nach Tübingen. Kempf habilitierte 2006 und ist seit Beginn des Jahres 2009 Professor und Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Zudem ist er Leiter des vom Robert-Koch-Institut berufenen Nationalen Konsiliarlaboratorium für Bartonella-Infektionen sowie stellvertretender Sprecher der DFG-Forscherguppe 2251 „Acinetobacter“.

und nicht zielgerichtet durchgeführt werden kann. Mit dieser Situation wollten wir uns nicht zufrieden geben und somit gab es keine andere Möglichkeit, als das Labor genau dort zu betreiben, wo wir mit diesem Risiko am Besten umgehen können: auf der Sonderisolierstation.

Was waren dabei die größten Herausforderungen und was ging einfacher als gedacht?

Kempf: Besonders herausfordernd waren die planerischen Maßnahmen. Der personelle und organisatorische Aufwand, um die ärztlichen und technischen Mitarbeiter aus dem „Mutterlabor“ des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

„abzuziehen“ und ins „Satellitenlabor“ zu verlegen, war hoch. Im Gegensatz dazu war die technische Abarbeitung der Proben dort vor Ort und die Befundstellung per se jedoch einfacher als gedacht.

Wie schnell konnte die ursprüngliche Planung umgesetzt werden?

Kempf: Das ging tatsächlich sehr schnell, nämlich innerhalb eines Tages. Dies war möglich, weil wir uns entschieden haben, dass das entsprechende Labor nur mit einer minimalen Grundausstattung, wie z.B. Brutschrank, Arbeitsfläche, passende Lichtquelle etc. ausgerüstet werden muss. Alle anderen Ausstattungsgegenstände wurden als Einmal-Instrumente täglich und nach Bedarf in das Labor eingebracht. Zudem wurde bei den diagnostischen Verfahren auf vergleichsweise einfache, manuelle Techniken zurückgegriffen.

Wer hat die Kosten für die Einrichtung getragen?

Kempf: Die Kosten für die Einrichtung des Labors hat das Universitätsklinikum Frankfurt selbst getragen. Die Kosten für die Versorgung des Patienten wurden zu einem großen Teil vom ausländischen Arbeitgeber des Patienten getragen. Jedoch wurden die angefallenen Überstunden vor Ort und im „Mutterlabor“, die durch den Abzug von Personal angefallen sind, bislang nicht erstattet oder ausgeglichen.

Welche Ausstattungen standen im Sonderlabor zur Verfügung, was war nicht umzusetzen?

Kempf: Das Labor war, wie bereits erwähnt, mit einer einfachen und zweckmäßigen Grundausstattung ausgerüstet. Die meisten Verfahren wurden manuell erledigt. Gewünscht hätten wir uns eine eine maschinell unterstützte Blutkulturdiagnostik sowie ein mit einer digitalen Kamera ausgestattetes Mikroskop. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass es für die Mitarbeiter unmöglich ist, mit Schutzanzug und Visier mikroskopische Proben zu beurteilen. Damit wir für zukünftige Fälle besser gerüstet sind, haben wir nun den Kauf dieser beiden Laborgehäte beantragt.

Für welche Diagnostik wurden Referenzlabore genutzt?

Kempf: Die Analysen zur Bestimmung der Ebolaviruslast erfolgte im Nationalen Konsiliarlaboratorium für Filoviren am Institut für Virologie der Philipps Universität Marburg. Alle übrigen Tests, im Übrigen mehr als 30 mikrobiologische Tests über einen Zeitraum von ca. vier Wochen, wurden bei uns vor Ort durchgeführt.

Gab es besondere Laborprotokolle, die als Anpassung an die Situation entwickelt wurden und wenn ja welche?

Kempf: Ja. Der wichtigste Aspekt war dabei, dass alles mit möglichst geringem apparativen Aufwand durchgeführt werden sollte. Im Hinblick auf die Sicherheit des Personals wurde insbesondere vermieden, mit spitzen Gegenständen und/oder Glas zu hantieren, was bei mikrobiologischen Untersuchungen gar nicht so einfach ist.

Wie wurde das Personal vorbereitet?

Kempf: Zunächst einmal ist es wichtig zu sagen, dass die hier tätigen Mitarbeiter, allesamt erfahrenes Laborpersonal, sich alle freiwillig dieser „Stressituation“ gestellt haben. Die Arbeit in der Sonderisolierstation resultiert dabei sowohl in einer hohen körperlichen Belastung durch das Tragen des

Schutzanzuges, als auch in einer enormen psychischen Belastung, die durch das Bewusstsein eines Hantierens mit hochgradig infektiösem Patientenmaterial verursacht wird. Das Laborteam bestand aus zwei erfahrenen MTAs und einer Fachärztin, die für diese Zeit von sämtlichen anderen Verpflichtungen freigestellt wurden. Ihnen zur Seite standen eine MTA im Mutterlabor als „Brückenkopf“ sowie die klinisch tätigen Infektiologen der Sonderisolierstation, die sich in hervorragender Weise um die organisatorischen Belange gekümmert hatten.

Um einen möglichst reibungslosen Ablauf der Labortätigkeiten zu ermöglichen, gab es genau abgesprochene Zeitfenster für die Untersuchungen zu regulären Arbeitszeiten, jedoch auch an Wochenenden. Der professionelle und freundschaftliche Umgang der Ärzte und Pfleger der Sonderisolierstation mit den mikrobiologischen Mitarbeitern entspannte dabei die insgesamt anstrengende und psychisch fordernde Situation.

Was ist mit dem Labor nach der Entlassung des Patienten geschehen?

Kempf: Das Labor ist bestehen geblieben, denn auch in Zukunft wollen wir für unsere Patienten diese diagnostischen Möglichkeiten vorhalten. Wir hoffen, es demnächst mit den beantragten Geräten zur Blutkulturdiag-



© ralwel - Fotolia.com

nostik und mikroskopischen Analyse weiter ausstatten zu können.

Welches Resume ziehen Sie aus Ihren Erfahrungen?

Kempf: Zunächst einmal hat die mikrobiologische Diagnostik bei diesem Patienten wie erwartet wesentlich zu dessen Genesung beigetragen. Unsere Maßnahmen führten dazu, dass die antibiotische und antifungale Therapie ganz genau an die medizinischen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden konnte, und zwar in einer Form,

wie wir dies auch bei jedem unserer Patienten zukommen lassen würden. Weiterhin lässt sich feststellen, dass die organisatorischen Maßnahmen in der Rückschau durchaus gut zu bewältigen waren. Laborpersonal, Pfleger und Ärzte haben allesamt ganz hervorragend kollaboriert. Auch der Klinikumsvorstand hat die Realisierung der Maßnahmen uneingeschränkt mitgetragen. Insgesamt führte diese interdisziplinäre konzertierte Aktion also relativ unproblematisch zu einem erfolgreichen und guten Ausgang für unseren Patienten. ■■

ABX PENTRA MS CRP – NEU UND EINZIGARTIG

Hämatologie mit 5 Part-Differenzierung und CRP in einem Gerät aus nur einem EDTA-Röhrchen!

- Nur 35 µL EDTA-Vollblut
- 5-DIFF in nur 1 Minute und 5-DIFF mit wahlweise CRP dazu in nur 3 Minuten
- Ideal geeignet auch für kapilläre Proben
- Unterstützt die schnelle und sichere Triage bei Entzündungen, Sepsis, etc.
- Gezielter Antibiotikaeinsatz
- Verbesserte Präzision und Reproduzierbarkeit
- Umfangreiches Daten- und QC-Management
- Vielfältige Einsatzmöglichkeiten

Der Pentra MS CRP ist die weiterführende Entwicklung des Micros mit CRP, welche sich bestens bewährt hat neu mit der Kombination der Volldifferenzierung der Pentra 60-Serie. Der bestens bewährte Entzündungsparameter CRP zusammen mit einer Volldifferenzierung der Leukozyten kann

besser als mit der bisher verfügbaren Vordifferenzierung durch Flag-Interpretationen, wie Linksverschiebung, große unreife Zellen (LIC) oder atypische lymphatische Zellen (ALY) bereits im Vorfeld die Beteiligung der Neutrophilen an der Entzündungsreaktion beschreiben und auch besser auf den Ursprung bakteriell oder virusbedingt hinweisen.

Auch das Blutbild allein erhält durch die Volldifferenzierung der Leukozyten einen höheren Stellenwert bei der diagnostischen Fragestellung Anämie, sterile Entzündung, chronische Entzündung, allergische Reaktion, Leukämie lymphatisch, monozytisch, myeloisch.

Das Multidosiersystem oder auch MDSS der Pentrasysteme (Vorteil: kein Verteilerventil) ermöglicht mit einem Probevolumen von nur 28µl die Messung eines Blutbildes mit Volldifferenzierung. In Kombination mit dem CRP erhöht sich das Gesamtprobevolumen auf nur 35µl. Damit ist auch der Einsatz von Kapillarblutproben



ABX Pentra MS CRP

ohne jegliche Vorverdünnung möglich. Als Einsatzorte für den Pentra MS CRP sind denkbar Notfalllabore, onkologische Gemeinschaftspraxen, Kinderarztpraxen und/oder MVZ mit dezentralen Laboren.

Axon Lab AG
Heinrich-Otto-Strasse 1
73262 Reichenbach/Stuttgart
Tel.: 07153 9226-0
Fax: 07153 9226-26
info@axonlab.de
www.axon-lab.de

SUBITO – SOFORT-UNTERSUCHUNG

Die Prävention und Therapie intraoperativer Blutungen in den Fächern mit hohem Blutungsrisiko ist äußerst anspruchsvoll und befindet sich derzeit in einem Wandel.

Dr. Till Hoffmann, Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin, Priv.-Doz. Dr. Alexander Albert, Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, und Priv.-Doz. Dr. Stephan Sixt, Klinik für Anästhesiologie, beide Universitätsklinikum Düsseldorf

■ Gewöhnlich wird bei intraoperativen Blutungen auf der Basis wiederholte Messungen von „konventionellen“ Parametern wie ACT, PTT, Quick, Thrombozytenzahl, D-Dimeren, etc. eine blinde und breit angelegte Gerinnungstherapie und Erythrozyten-

Substitution unter Berücksichtigung der typischen Pathomechanismen der Blutung für den jeweiligen Eingriff durchgeführt. Heutzutage soll lt. Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften, im Sinne des Patienten-orientierten Blutmanagements, die unangemessene Transfusion von allen allogenen Blutprodukten inklusive Thrombozytenkonzentraten und Frischplasma vermieden werden. Anstatt einer breiten Substitution, wird nun eine individualisierte prokoagulatorische Interventionen mit dem gezielten Einsatz an gerinnungsfördernden Substanzen (z. B. Antifibrinolytika, Einzelgerinnungsfaktorenkonzentrate, Kombinations-Gerinnungsfaktorenkonzentrate, Desmopressin, Protamin, rekombinantes Faktor VIIa) empfohlen.

Diese individualisierte prokoagulatorische Interventionen fußt auf spezifischen neueren Tests, welche die pathophysiologisch relevanten Gerinnungsstörungen wie Hyperfibrinolyse, die kombinierte Gerinnungsfaktoren-

defizite (durch Verlust, Verbrauch, Verdünnung) inklusive Thrombingerationsstörung und Fibrinpolymerisationsstörung, sowie die Thrombozytenfunktionsstörungen sensitiv abbilden können.

Eine Point-of-Care Diagnostik wie die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) und Multiplate-Thrombozytenfunktionsdiagnostik in Kombination mit der Analyse „konventioneller“ Gerinnungsparameter wird diesen Anforderungen prinzipiell gerecht. Die Tatsache aber, dass die komplexen Pathomechanismen einer Gerinnungsstörung meist in Kombination auftreten und vor allem dass sie sich dynamisch im Zuge des operativen Eingriffs verändern, verlangt ein ausgeklügeltes Vorgehen mit wiederholten Messungen zu definierten Zeitpunkten, standardisierte klinische Bewertungen der Blutungssituation und die Erstellung von klar definierten Behandlungs-Algorithmen.

In diesem Sinne haben wir 2012 an der Universität Düsseldorf „SUBITO“

eingeführt; als ein interdisziplinäres Projekt mit der Beteiligung der Anästhesie, der Transfusionsmedizin und der Herzchirurgie. Hier wurde das Ziel gesetzt Fremdbluttransfusionen zu vermeiden, das Patientenoutcome zu verbessern und die Transfusionsassoziierten Kosten zu senken.

Im Zentrum der neuen Diagnostik steht die Thrombelastometrie (ROTEM), welche zeitnah durch unterschiedliche Untersuchungssysteme (INTEM, EXTEM, HEPTM, APTM, FIBTEM) eine genauere Differenzierung der Gerinnungsstörung erlaubt. Die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnungsbildung, deren Dynamik, die Gerinnungsfestigkeit und -Stabilität in Abhängigkeit von der Zeit werden abgebildet. Weiterhin ist die direkte Erfassung einer Hyperfibrinolyse möglich. Durch die viskoelastische Analyse der Hämostase ist also eine exaktere Messung und Steuerung einzelner Gerinnungsparameter sowie die Abgrenzung gegenüber vaskulären Blutungsproblemen (die einer chirurgischen



PROSTATAKARZINOM

VIEL PRÄZISER DIAGNOSTIZIEREN

Krebs sofort operieren oder vorerst abwarten? Diese Entscheidung wird künftig leichter, weil ein neuer Biopsie-Roboter die Ärzte unterstützt.

Dr. Ellen Katz, Universitätsklinikum Tübingen

■ Aus Zwei mach Eins: Um die Prostata genauer darstellen zu können und Tumore dort besser zu diagnostizieren, werden am Universitätsklinikum Tübingen neuerdings zwei Bilder digital verschmolzen – nämlich Ultraschall-Bilder und Aufnahmen aus dem Magnetresonanztomografen (MRT). Eine Spezial-Software errechnet aus den beiden Daten-Sätzen hoch präzise Darstellungen. Diese dreidimensionalen Bilder werden später dazu genutzt, um die Nadel bei der Biopsie zu navigieren. Das funktioniert dank Unterstützung eines Roboters sogar millimetergenau. Auf diesem Weg erhalten die Ärzte ganz exakte, aussagekräftige Untersuchungsergebnisse. Und eine deutlich verbesserte Grundlage für die Entscheidung, welche Therapie für den Patienten die beste ist.

Dreidimensional und riesig vergrößert schwebt die Prostata auf dem Computerbildschirm. Mit Mausclicks navigiert sich der Arzt durch ihre Schichten. Normales Prostatagewebe, Tumor und Gefäße – all diese Details aus dem Unterleib eines Patienten lassen sich neuerdings millimetergenau darstellen. „Mit dieser Technik können wir Prostatakrebs deutlich besser diagnostizieren“, sagt Dr. Stephan Kruck, Oberarzt aus der Urologischen Klinik. Der 37-Jährige hat das Verfahren gemeinsam mit dem Radiologen Dr. Sascha Kaufmann vorangebracht. Auch Oberarzt Kaufmann ist überzeugt: „Das ist ein Quantensprung in der Nutzung moderner Bildgebungsverfahren.“ Ein technischer Quantensprung, der zugleich auch ein echter Durchbruch für Patienten mit Prostata-Krebs ist: Genauere Bilder bedeuten für die Patienten bessere Diagnosen und geringere Risiken. Und vor allem: Auf dieser Basis sind künftig individuellere Therapie-Ansätze möglich.

Für Männer mit Prostata-Krebs ist das eine besonders gute Nachricht. Denn dieser Krebs ist nicht nur beson-



Bilder aus zwei unterschiedlichen Verfahren werden digital miteinander verschmolzen – Ultraschall-Aufnahmen und Daten aus dem MRT.

Bild: Universitätsklinikum Tübingen

ders häufig, er wird bei jedem zehnten Mann im Lauf seines Lebens entdeckt. Vor allem macht er vielen Männern Angst – so sehr, dass sie sich entgegen aller Vernunft vor der Vorsorge drücken. Schließlich hat Prostata-Krebs den schlechten Ruf, Männer ihrer Männlichkeit zu berauben: Eine Operation und Therapie dieser Geschlechtsdrüse kann dazu führen, dass Männer impotent werden. „Männer haben wirklich Angst, dass ihr Leben nach so einer Operation völlig verändert ist und dass sie sehr viel Lebensqualität verlieren“, weiß Kruck aus Patientengesprächen.

Also auf die Operation verzichten? Tatsächlich hat man schon bisher manchen Patienten dazu geraten, den Krebs im Körper zu lassen – immer dann, wenn die Untersuchungen ergeben hatten, dass es sich um kein aggressives Karzinom handelt. Für diese Patienten begann eine Phase der so genannten „aktiven Überwachung“: Regelmäßige Nachkontrollen des Tumors sollte sicherstellen, dass das Risiko beherrschbar bleibt. Doch die Einschätzung des Tumors barg Risiken. Nicht immer lagen die Ärzte richtig mit dem, was sie über Ausdehnung und Aggressivität des Krebses sagten, was an den bisher ungenaueren Diagnose-Verfahren lag. Das zeigte sich dann, wenn Patienten nach einer Zeit der Überwachung doch noch operiert wurden: Bei manchen Patienten erwiesen sich die Annahmen über die Ausdehnung und Aggressivi-

tät des Tumors nachträglich als falsch, das Risiko war zu niedrig eingestuft worden. Mit regelmäßigen Kontrollen ließ sich das Risiko zwar beherrschen – doch künftig wird das Risiko noch deutlich geringer sein.

Denn genau an diesem Punkt bringt das neue Verfahren enorme zusätzliche Sicherheiten. Es zeigt nicht nur sehr viel exakter die Strukturen der Prostata, es erlaubt außerdem, Biopsien sehr treffsicher zu platzieren. Das bedeutet einerseits: Man kann bei dieser Untersuchung die Proben so millimetergenau in einem Raster entnehmen, dass die exakte Ausdehnung des Tumors eindeutig geklärt wird. Und man kann andererseits bei erneuten Untersuchungen im Raster die Ergebnisse vergleichen und so auch viel exakter nachweisen, ob sich der Tumor zwischenzeitlich aggressiver entwickelt hat.

Beim Biopsie-Verfahren schlagen die Tübinger Urologen und Radiologen gemeinsam einen Weg ein, der weltweit einzigartig ist: Sie lassen sich von einem medizinischen Robotersystem dabei helfen, das Raster für die Biopsie-Nadeln absolut exakt einzuhalten, auf Basis der hochauflösenden Bilddaten. Der Roboter hilft auch dabei, menschliche Fehler oder Zittern auszugleichen. Eine weitere Besonderheit: Die Tübinger Ärzte führen diese Untersuchung nicht vom Enddarm aus durch, wie es bislang bei Prostata-Biopsien meist üblich war. Zwar kann

man vom Enddarm aus die Prostata bequem erreichen, doch dem Patienten drohen nicht unerhebliche Infektionsrisiken durch die Darmbakterien, was bisher mit massiv dosierten Antibiotika verhindert wurde.

Neuer Zugang vom Damm aus

Die Tübinger Mediziner wählen einen anderen Zugang: vom Damm aus, dem Haut-Abschnitt zwischen Hoden und Darmausgang. Die Stelle ist erstens besser steril zu halten, und zweitens können von dort aus einige Regionen der

Prostata besser erreicht werden. Man nutzt nur zwei winzige Einstich-Öffnungen. Indem der Winkel der Nadel variiert wird, arbeiten die Ärzte genau im vorgesehenen Such-Raster, der Roboter assistiert. Die Patienten werden währenddessen in eine leichte Narkose versetzt. „Eine Kurznaarkose birgt zwar eigene Risiken“, sagt Oberarzt Kruck, „diese sind jedoch durch die Weiterentwicklung der Narkosetechnik sehr selten. Die meisten Patienten sind eigentlich ganz froh, wenn sie nichts von der Biopsie mitbekommen. Und wir schließen zugleich auch jeden Fehler aus, der durch eine Bewegung des Patienten entstehen könnte.“

Mit der soliden Grundlage dieser Daten können Oberarzt Kruck und seine Kollegen ihre Patienten nun sehr viel verlässlicher beraten. Es wird für mehr Patienten zu einem gangbaren Weg, eine Prostata-Operation mit all ihren Risiken erst einmal zu verschieben und auf die „aktive Überwachung“ zu setzen. So steht am Ende eine individuelle, personalisierte Therapie-Empfehlung. Und der Patient kann, gut informiert und beraten, seine eigene Entscheidung treffen.

■ ■ ■
www.medizin.uni-tuebingen.de



BAUCHSPEICHELDRÜSENKREBS

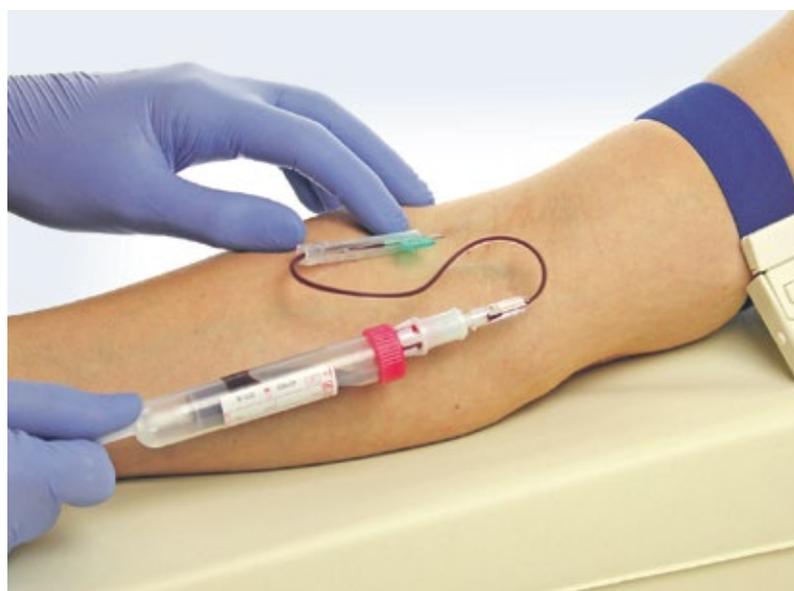
Ein neuer Bluttest erkennt frühzeitig gefährliche Veränderungen.

Konrad Kästner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

■ Das von Tumorzellen in den Blutkreislauf gebrachte Eiweiß Glypican-1 bietet möglicherweise einen neuen Ansatz zur Früherkennung und besseren Diagnose von Bauchspeicheldrüsenkrebs mittels eines ungefährlichen und kostengünstigen Bluttests. Zu diesem Ergebnis kommt eine gemeinsame Studie unter der wissenschaftlichen Leitung von Dr. Raghu Kalluri vom MD Anderson Cancer Center an der University of Texas und von Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden.

Glypican-1 (GPC-1) wird auf der Oberfläche von Tumorexosomen gebildet. Bei Exosomen handelt es sich um Membranbläschen in der Größe von Viren. Sie werden von Tumorzellen milliardenfach gebildet und in die Blutbahn abgesondert. Dabei transportieren sie Fragmente von DNA, RNA und Proteinen, welche spezifisch für ihre Ursprungszellen sind. Diese Eigenschaften machten sich die Wissenschaftler zunutze, indem sie krebs-spezifische Exosome aus dem Blut von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs mit Hilfe des Eiweißes GPC-1 isolierten.

Dabei waren GPC-1-beladene Exosome im Blut von 250 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs deutlich erhöht im Vergleich zu gesunden Spendern oder zu Patienten mit einer gutartigen Bauchspeicheldrüsenerkrankung. Dieses Ergebnis ließ eine sehr akkurate Unterscheidung mit einer 100%igen Sensitivität und Spezifität zwischen Patienten mit einer bösartigen Erkrankung und Patienten mit einer gutartigen Erkrankung oder Gesunden zu. Zudem zeigte sich in der Studie ein deutlicher Abfall von GPC-1 beladenen Exosomen im Blut von Patienten, nachdem sie sich einer Bauchspeicheldrüsenoperation zur Tumorentfernung unterzogen hatten. Damit haben GPC-1-beladene Exosome eine deutlich höhere diagnostische Aussagekraft als der Standardtumormarker CA-19-9, welcher nur bei 80% der Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs erhöht ist



Der neue hochempfindliche Bluttest unterscheidet genau zwischen gut- und bösartigen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und erkennt gefährliche Veränderungen in frühesten Stadien.

Foto: Uniklinikum Dresden

sowie auch bei einigen Patienten mit einer gutartigen Bauchspeicheldrüsenerkrankung.

Exosome sind aufgrund ihrer doppelwandigen Lipidschicht sehr stabil und lagerungsbeständig. Bei einer Kühltemperatur von 4°C können sie bis zu 96 Stunden unbeschadet aufbewahrt werden. Bei einer Lagerung von minus 70 bis minus 80°C können sie über mehrere Jahre konserviert werden. Zudem sind nur wenige Tropfen Blut erforderlich, um den Gehalt von GPC-1-beladenen Exosomen im Serum zu messen. „Dieses ist ein deutlicher Vorteil gegenüber anderen Tumormarkern wie zum Beispiel zirkulierenden Krebszellen. Deren Nachweis ist sehr schwierig und es muss deutlich mehr Blut vom Spender entnommen wer-

den“, erklärt Dr. Christoph Kahlert, einer der beteiligten Wissenschaftler der Studie. Er arbeitet jetzt an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, war aber zu Beginn der Studie noch am MD Anderson Cancer Center in den USA tätig.

Nicht nur zur reinen Diagnostik

Exosome von Tumorzellen können zudem nicht nur zur reinen Diagnostik verwendet werden: durch Analyse der DNA, RNA oder Proteinen aus den Tumorexosomen lassen sich möglicherweise weitere Informationen über die Schwachstellen der Tumorerkrankung

gewinnen, gegen die dann eine zielgerichtete, medikamentöse Therapie begonnen werden kann.

Eine weitere Verwendung könnten GPC-1-beladene Exosome bei der Früherkennung von Bauchspeicheldrüsenkrebs spielen. Das heimtückische an dieser Erkrankung ist, dass körperliche Beschwerden häufig erst dann auftreten, wenn eine Operation mit der Chance auf eine Heilung nicht mehr möglich ist. Anders als beim Darm- oder Brustkrebs gibt es auch noch keine standardisierten Vorsorgeuntersuchungen, denn die Bauchspeicheldrüse lässt sich nur mit einer strahlenbelastenden Computertomographie oder mit einer aufwendigen und kostenintensiven Kernspintomographie (MRT) bildlich gut darstellen. Dies erschwert die Etablierung eines flächendeckenden Früherkennungsprogramms. Hier könnte möglicherweise der neue Bluttest eine Lösung anbieten. In Untersuchungen an Mäusen mit Bauchspeicheldrüsenkrebs konnte gezeigt werden, dass GPC-1-beladene Exosome schon deutlich erhöht waren, wenn die Mäuse noch an Vorstufen von Krebs litten. Zudem war der Test bereits deutlich positiv, wenn in der simultanen MRT-Bildgebung noch kein Tumor nachweisbar war.

Sollten diese Ergebnisse in klinischen Studien mit Menschen bestätigt werden, könnte sie zukünftig zu einer Verbesserung der Prognose von Bauchspeicheldrüsenkrebs führen. „Je früher Bauchspeicheldrüsenkrebs oder seine Vorstufen erkannt werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der gesamte Tumor durch eine Operation entfernt werden kann. Dadurch lassen sich die Chancen auf eine Heilung deutlich verbessern bei einer Erkrankung, an der gegenwärtig 95% aller Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose versterben“, so Prof. Dr. Jürgen Weitz, Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden und einer der Mitautoren der Studie. ■■

| www.uniklinikum-dresden.de |

ZERVIXKARZINOM – HPV-SCREENING ALS BESTANDTEIL MODERNER FRÜHERKENNUNG

Ein Pilotprojekt belegt hohe die Akzeptanz für strukturiertes Vorsorgeprogramm mit definierten Patientenpfaden, zentraler Qualitätssicherung, HPV-Testung und Intervallverlängerung.

■ Im März 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Eckpunkte für das zukünftige Früherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms bekannt gegeben und dabei für Frauen ab 30 Jahren ein HPV-Screening mit fünf Jahresintervallen als neuen Standard für Deutschland definiert. Diese Entscheidung entspricht dem aktuellen Wissensstand und stimmt mit den Entscheidungen anderer Länder überein.

Kein anderes Karzinom bietet so gute Chancen für eine Prävention wie das Zervixkarzinom. Von „exotischen“ Ausnahmen abgesehen kann ein Zervixkarzinom nur als Folge einer chronischen Infektion mit bestimmten humanen Papillomaviren (HPV) entstehen. Die Genese braucht vom initialen HPV-Infekt über die chronische Infektion mit Ausbildung von Krebsvorstufen bis zur Entstehung eines invasiven Tumors meist Jahrzehnte, die minimale Latenzzeit scheint bei ungefähr sieben Jahren zu liegen. Bei Stellung der Diagnose Gebärmutterhalskrebs sind die Patientinnen im Durchschnitt 50 Jahre alt, jünger als bei jedem anderen Karzinom. Während die Ent-

stehung dieses Karzinoms sich über einen langen Zeitraum hinzieht, ist der klinische Verlauf des invasiven Gebärmutterhalskrebses ohne Therapie typischerweise fulminant mit einer hohen Mortalitätsrate.

HPV-Screening effektiver als zytologisches Screening

Das Ziel der Krebsvorsorge ist die Entdeckung von Krebsvorstufen und deren operative Entfernung. Hierdurch wird der natürliche Zyklus der Karzinogenese unterbrochen und die Entstehung des Zervixkarzinoms aktiv verhindert. In den meisten Industrieländern, die

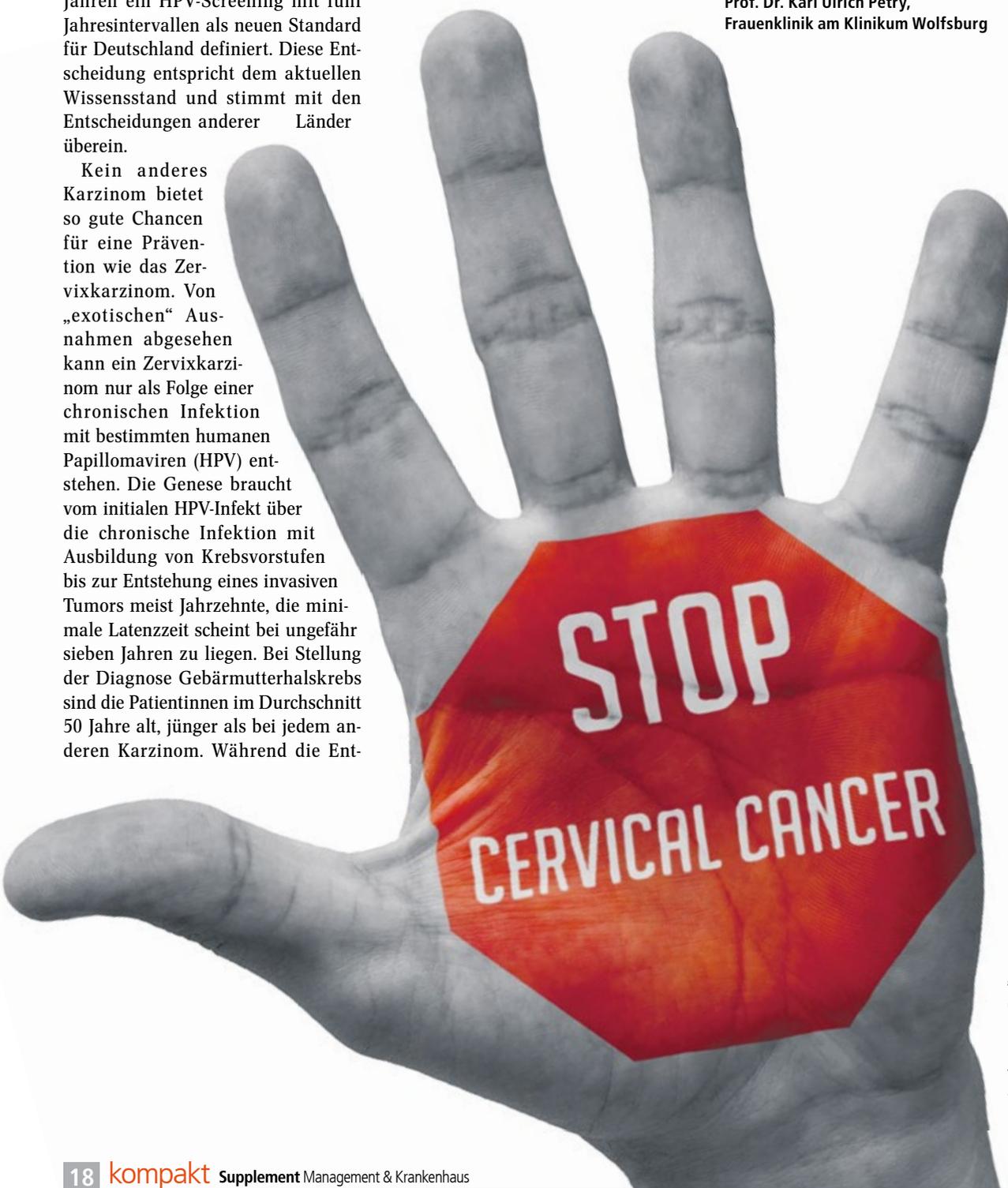


Prof. Dr. Karl Ulrich Petry,
Frauenklinik am Klinikum Wolfsburg

vor Jahrzehnten Zytologie-basierte Vorsorgeprogramme eingeführt haben, ist es zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms gekommen, während in Ländern ohne Vorsorge keine Änderungen eintraten.

Angesichts der kausalen Rolle von HPV bei der Entstehung des Zervixkarzinoms, erschien der HPV-Nachweis seit längerem als ein potentiell besserer Vorsorgetest. Ein negativer Test sollte für die Erkrankung am Zervixkarzinom ausschließen. Die Veröffentlichungen von sechs randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trials = RCTs) mit mehr als einer Viertelmillion Teilnehmerinnen und Verlaufsbeobachtungen von bis zu acht Jahren bestätigten neben sehr guten Kohortenstudien übereinstimmend, dass mit HPV-Testung tatsächlich eine bessere Erfassung von Krebsvorstufen gelingt als mit einem zytologischen Screening. Diese Studien offenbarten eine überraschend schlechte Sensitivität der Zytologie von nur 53 % für echte Krebsvorstufen und Karzinome. Umgekehrt führte der in Deutschland übliche jährliche Zytoabstrich zu unnötig vielen falsch positiven Befunden und Fehlbehandlungen. Alle RCTs wurden durch die jeweiligen Gesundheitsministerien und somit unabhängig von Industrieinteressen durchgeführt. Der Nutzenbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konstatierte ebenfalls eine bessere Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich zur Zytologie, sowohl bei der Detektion echter Krebsvorstufen (CIN3) als auch bei der Prävention des Zervixkarzinoms. Da HPV-Infektionen vor dem 30. Lebensjahr sehr häufig und in dieser Altersgruppe meist harmlos sind, sollte ein HPV-Screening erst ab 30 Jahren und dann mit Intervallen von fünf Jahren bei HPV negativen Frauen erfolgen.

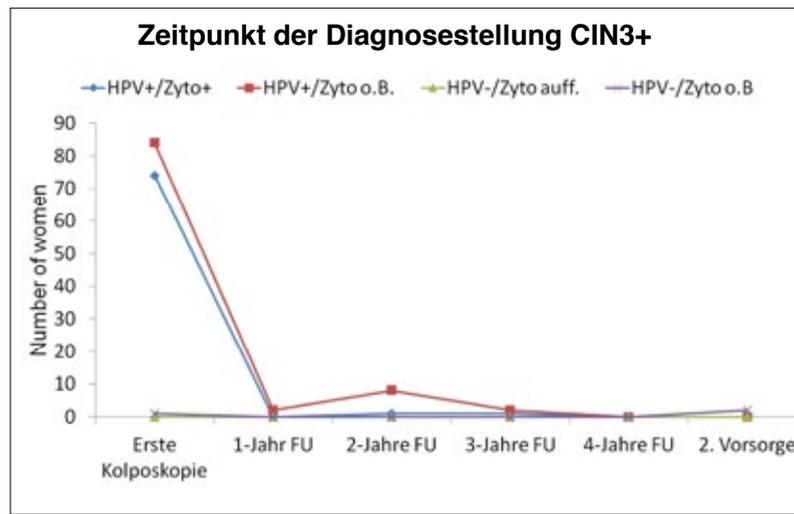
In organisierten Programmen erfolgt bei auffälligen Vorsorgebefunden eine Überweisung zur Kolposkopie. Diese Methode ermöglicht eine Visualisierung von Krebsvorstufen und Karzinomen. Ein solches Vorgehen vermeidet Fehlbehandlungen und war auch in RCTs kosteneffektiv. Die verantwortlichen Ärzte sollten eine fundierte Ausbildung in Kolposkopie nachweisen können und die von der European Federation for Colposcopy (EFC) definierten Qualitätsparametern erfüllen.



© tashatuvango - Fotolia.com

Pilotprojekt verbessert Detektion

Die Deutsche BKK startete im Februar 2006 in Wolfsburg ein Pilotprojekt, das in wesentlichen Punkten dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss angestrebten Früherkennungsprogramm entspricht. Weiblichen Versicherten ab dem 30. Lebensjahr wird eine Vorsorge mit HPV-Testung und -Zytologie angeboten, bei negativen Befunden erfolgt das nächste Screening nach fünf Jahren. Die Vorsorgebefunde werden zur Steuerung der vereinbarten Patientenpfade in einer im Klinikum Wolfsburg geführten zentralen Datenbank gespeichert. Bei auffälligen Befunden werden die betroffenen Frauen entweder sofort (Zyto und HPV positiv) oder bei persistierenden Auffälligkeiten (Zyto oder HPV positiv) nach 12 Monaten zur Kolposkopie überwiesen. Versicherte,



Zeitpunkt der Diagnosestellung CIN3+

Echte Krebsvorstufen/Karzinome wurden zum größten Teil bei der ersten Überweisung und fast ausschließlich bei Frauen mit einem bei Rekrutierung positiven HPV-Test diagnostiziert (A. Luyten et al., Int J. Cancer 2014; 135(6): 1408–1416)

die auch nach zwei Jahren noch nicht in das Projekt eingeschlossen waren, wurden angeschrieben.

Nach acht Jahren war die Einhaltung der Patientenpfade mit 91–95 % sehr

gut, nur 3,8 % der Teilnehmerinnen mussten zur Kolposkopie überwiesen werden, dagegen wurde die Detektion von CIN3 und invasiven Karzinomen signifikant verbessert, 95 der 172

CIN3/CA-Fälle wurden bei Frauen mit unauffälligen zytologischen Befunden diagnostiziert. Alle Karzinomfälle und 139/152 CIN3 wurden bei der ersten kolposkopischen Untersuchung diagnostiziert (Abb.). Die als unerwünschtes Ereignis anzusehende operative Behandlung von Patientinnen ohne echte Vorstufen lag deutlich unter dem von der EFC definierten Wert von 15 % aller Behandlungen.

Zusammenfassend belegt das Pilotprojekt eine hohe Akzeptanz von Teilnehmerinnen und niedergelassenen Frauenärzten für ein strukturiertes Vorsorgeprogramm mit definierten Patientenpfaden, zentraler Qualitätssicherung, HPV-Testung und Intervallverlängerung. ❖❖

| www.klinikum.wolfsburg.de/kliniken/frauenklinik |

OPTIMIERTE STANDARDS FÜR IHRE LEUKÄMIE- UND LYMPHOMANALYSE

❖❖ Die CE-IVD konforme Systemlösung BD OneFlow basiert auf der Forschungs- und Validierungsarbeit des unabhängigen EuroFlow Konsortiums für die Charakterisierung maligner hämatologischer Erkrankungen zur Verbesserung diagnostischer Ergebnisse mit Hilfe der Durchflusszytometrie (JJM van Dongen et al., Leukemia (2012) 26, 1908–1975). BD OneFlow bringt die Standardisierung der Immunphänotypisierung von Leukämien und Lymphomen einen entscheidenden Schritt weiter nach vorne.

Optimierte Arbeitsabläufe für mehr Effizienz & Genauigkeit

Gebrauchsfertige, getrocknete BD OneFlow Reagenzien gewährleisten geringere Arbeitszeiten und verbesserte Ergebnissicherheit.

- Direkte Probenzugabe ohne Pipettieren von Einzelantikörpern,

BD OneFlow™ Solution

Immunphänotypisierung von Leukämien und Lymphomen



Standards helfen Menschen.



- Minimierung von Verfahrensfehlern und Testwiederholungen,
- 50 % weniger Zeit für die Probenvorbereitung,
- Die Ergebnisse stützen sich auf bereits validierte Antikörperpanel,
- Standardisiertes und vereinfachtes Setup & Monitoring sorgt für die zuverlässige Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Die BD OneFlow Systemlösung sorgt für die Maximierung der Effizienz durch standardisierte, objektive und vereinfachte Methodik in der Leukämie- und Lymphomdiagnostik. Daraus resultieren genauere Laborergebnisse als maßgebliche Unterstützung besserer klinischer Entscheidungen und Behandlungsergebnisse. ❖❖

Becton Dickinson, Heidelberg
Tel.: 06221/305-0
www.bd.com
www.bdbiosciences.com/eu

BRUSTKREBSDIAGNOSTIK MIT URINTEST

Prof. Dr. Elmar Stickeler, Ärztlicher Leiter der Senologie, Klinik für Frauenheilkunde und Leiter des Brustzentrums des Universitätsklinikums Freiburg, hat mit seinem Team einen Urin-Test entwickelt, der Brustkrebs anhand der Konzentration von Mikro-RNA-Molekülen nachweisen kann.

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

M&K: Herr Prof. Stickeler, inwiefern eignet sich die Messung von miRNA generell zur Detektion von Krebs?

Prof. Dr. Elmar Stickeler: Obwohl man von den meisten miRNAs die genaue biologische Funktion noch nicht kennt, weiss man, dass sie an der Regulation von Genen beteiligt sind. Da diese Regulation in Krebszellen gestört ist, kann man auf einen möglichen Einfluss der miRNAs schließen. In verschiedenen Tumorarten konnte auch bereits eine Deregulation von miRNAs festgestellt werden.

Wie sah die Datenlage zu miRNAs bei Brustkrebs zu Beginn der Testentwicklung aus? Gab es bereits Untersuchungsdaten zu miRNAs im Urin?

Stickeler: Nein, zu Beginn unserer Untersuchungen lagen keine Daten zu miRNAs im Urin vor. Die vorhandenen Ergebnisse basierten auf Plasma- und Blutuntersuchungen, die die Möglichkeit zeigten, dass miRNAs als Biomarker für Brustkrebsdiagnostik genutzt werden könnten.

Es war bekannt, dass einige miRNAs in Tumorzellen in Assoziation zum erhöhten Wachstum des Tumors erhöhte Muster aufweisen, wogegen andere auch erniedrigte Werte zeigten. Aus der Literatur haben wir deswegen biologisch interessante miRNAs herausgesucht, um damit unsere Untersuchungen durchzuführen.

Aus einer Vielzahl möglicher miRNAs haben Sie nur neun zur Diagnostik ausgewählt. Nach welchen Kriterien erfolgte die Auswahl?



Stickeler: Die Auswahl erfolgte zunächst einmal anhand von Literatur. Es wurden die miRNAs ausgewählt, für die bereits eine Beteiligung am Brustkrebs nachgewiesen werden konnte. Dann spielten natürlich auch ganz pragmatische Faktoren eine Rolle, wie die Frage wie gut und genau ist diese miRNA nachweisbar, also messbar.

Welche miRNAs könnten also zur Brustkrebsanalyse im Urin eingesetzt werden?

Stickeler: Wir haben bei vier mit Brustkrebs assoziierten miRNAs quantitative Expressionsunterschiede gefunden. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten die Urinproben von Brustkrebspatienten bei drei miRNAs ein signifikant geringeres Expressionslevel und bei einer miRNA ein erhöhtes. Damit konnten wir erstmals zeigen, dass bei Brustkrebs das miRNA-Profil im Urin deutlich verändert ist. Mikro-RNAs sind damit also prinzipiell für einen Brustkrebstest geeignet. Außerdem weisen die bisherigen Daten auf eine hohe Diagnosesicherheit. Anhand der erhaltenen miRNA-Profile konnten wir mit 91%-iger Sicherheit darauf schließen, ob eine Probandin gesund oder krank war.

Welche statistischen Analysemittel wurden verwendet?

Zur Person

Prof. Elmar Stickeler studierte an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen Medizin. Nach der Promotion war er mehrere Jahre als Research Associate des Departments of Biochemistry, am Baylor College of Medicine, in Houston, Texas, USA tätig. Seit 2012 ist Prof. Stickeler Ärztlicher Leiter der Senologie der Frauenklinik Freiburg und MVZ Brustzentrum Freiburg sowie seit 2014 Wissenschaftlicher Ko-Direktor des Comprehensive Cancer Centers der Universität Freiburg.

Stickeler: In Zusammenarbeit mit Biostatistikern haben wir Regressionsmodelle und ROC-Kurven eingesetzt, um die erhaltenen Daten zu analysieren.

Gibt es Daten zu Normalwerten miRNAs im Urin

und welche Standards wurden als interne Kontrolle der Technik verwendet?

Stickeler: Zu Beginn unserer Untersuchungen gab es noch keine Werte, die wir als Standard hätten einsetzen können. Wir haben also eigene Messungen durchgeführt. Dazu haben wir die Expressionslevel von verschiedenen miRNAs auf ihre mögliche Rolle als House-keeping-Gen-Transkript untersucht. Mit speziell entwickelten Real-Time PCR-Protokollen konnten wir 2 Kandidaten identifizieren und in über 50 Urinproben, unabhängig davon, ob diese von Gesunden oder Brustkrebspatienten stammten, als stabil exprimierte miRNA bestätigen. Damit stand uns ein interner Standard zur Verfügung.

Wie abgesichert sind die Ergebnisse?

Stickeler: In der Pilotstudie wurden 24 Probandinnen untersucht, bei denen ein frühes Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Dabei befanden sich alle Patientinnen in einem Tumorstadium 1 oder 2. Als Kontrollgruppe dienten 24 gesunde Frauen. In weiteren Studien muss nun natürlich das Patientenkollektiv vergrößert werden. Außerdem ist eine Qualitätssicherung der zum Patent angemeldeten Diagnostik vorzunehmen.

Generell möchten wir natürlich auch prüfen, ob sich die Technik zur Diagnose unterschiedlicher Tumorarten eignet, d.h. ob sie zur Diagnose aller Brustkrebsarten genutzt werden kann. Diese Untersuchungen laufen gerade.

Welche Vorteile bietet die Methode?

Stickeler: Unter der Voraussetzung, dass die kommenden Studien die ersten Ergebnisse bestätigen, ist es eine sehr interessante Technik zur Brustkrebsfrüherkennung. Es werden nur wenige ml Urin benötigt, keine Blut oder Gewebeproben. Erst bei positivem Ergebnis würden sich weitere diagnostische Methoden zur Tumorklassifikation wie z.B. die Mammographie anschließen. Diese Vereinfachung könnte dazu führen, dass mehr Frauen eine derartige Diagnostik wahrnehmen und so Brustkrebs früher erkannt werden kann. Je früher der Brustkrebs erkannt wird, desto besser ist er zu behandeln.

Durch die Einfachheit, mit der das Untersuchungsmaterial beschafft werden kann, eignet sich das Diagnoseverfahren auch zur kontinuierlichen Messung, etwa zur Kontrolle eines Therapieerfolgs.

| www.uniklinik-freiburg.de |

Hintergrund

Mikro-RNAs (miRNAs) sind kleine, nicht codierende RNA-Sequenzen, üblicherweise mit einer Länge von 21-23 Nukleotiden. Sie spielen auf posttranskriptionaler Ebene eine wichtige Rolle in der Genregulation. Es gibt immer mehr Hinweise, dass fehlregulierte miRNAs als Modulatoren in der Karzinogenese, Proliferation und Apoptose sowie auch bei Arzneimittelresistenzen eine wichtige Schlüsselrolle einnehmen.

QUO VADIS, PERSONALISIERTE MEDIZIN?

Während in den USA das Zeitalter der „precision medicine“ begonnen hat, diskutiert man in Deutschland noch um Budgets und streitet für Besitzstandswahrung.



Dr. Kai Schulze-Forster, Zentrum für molekulare Onkologie, Luckenwalde

❑ Viele Begriffe beschreiben die neuen Möglichkeiten in der Verbindung von Diagnostik und Therapie. Diese Begriffsverwirrung und unterschiedliche Definitionen zeigen, dass sich noch keine allgemeingültigen Standards herausgebildet haben und man sich in einem ganz aktuellen Gebiet befindet. Kosten und Nutzen werden von den Playern im Gesundheitswesen höchst unterschiedlich beurteilt.

Worum geht es überhaupt? Besonders durch die rasche Entwicklung der Genanalytik wurden in den letz-

ten 10 Jahren viele Zusammenhänge zwischen dem Therapieansprechen einer Person und genetischen Veränderungen bekannt. Damit besteht nun die Möglichkeit und für viele neue Medikamente insbesondere in der Tumorthherapie die Verpflichtung – weil in der Zulassung so festgelegt – vor Gabe eines Therapeutikums zunächst die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Gruppe festzustellen. Somit wird eine wirksame Therapie von Anfang an möglich, weil nur die „Responder“ behandelt werden, „Non-Responder“ eine andere Therapie bekommen und Patienten, die mit unverträglichen Nebenwirkungen reagieren würden, ausgeschlossen werden können.

Vom Prinzip „Hoffnung“ zum prädiktiven Biomarker

Bisher wurde nach Studienergebnissen mit der Therapie begonnen, die prozentual bei der größten Gruppe Erfolg hatte. Das konnte gerade bei der Tumorthherapie aber auch nur 30% sein. Da dies eine statistische Aussage ist, blieb für den Einzelnen nur das Prinzip Hoffnung und das Warten auf das Ergebnis des „Behandlungsversuchs“. Erst nach Monaten wurde klar, ob der Patient Responder oder Non-Responder ist. Auch wenn er ein Non-Responder war, hatte er die Nebenwirkungen zu erleiden und wertvolle Zeit war verstrichen.

Jetzt wird zuerst getestet auf die sogenannten Biomarker. Da diese das Therapieansprechen vorhersagen, werden diese auch als prädiktive Biomarker bezeichnet. Jeder Patient kann so der richtigen Untergruppe zugeordnet werden, was als Stratifizierung bezeichnet wird. Krankheiten splitten sich aber dadurch in viele Subgruppen auf. „Den“ Brustkrebs oder „das“ Kolonkarzinom gibt es nicht mehr.

Zunächst wurde der Begriff „Personalisierte Medizin“ für dieses Vorgehen geprägt. Kritiker meinten in diesem Begriff eine Irreführung zu erkennen, weil die falsche Erwartung geweckt würde, dass für jeden einzelnen Patienten eine spezielle Therapie bereit stünde. Deshalb wird heute oft von „stratifizierender Medizin“ gesprochen, die die Einteilung der Patienten in Gruppen (Strata von lat. stratum: Schicht) richtig wiedergibt.

„Precision Medicine Initiative“ startet in den USA

In seiner „address to the nation“ hat der amerikanische Präsident Barack Obama am 30. Januar diesen Jahres den Begriff der Präzisionsmedizin (precision medicine) verwendet. Er würdigte ein neues Zeitalter der Medizin und verkündete eine finanziell gut ausgestattete „Precision Medicine Initiative“ mit weitreichenden Visionen (www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/remarks-president-precision-medicine). Wieder einmal sieht Amerika die Chancen, während bei uns in Europa viele Beteiligte um Budgets streiten und Besitzstandswahrung das oberste Ziel ist. Wir stehen heute vor einem Paradigmenwechsel in der Medizin, der nur gemeinsam zum Wohl der Patienten gestaltet werden kann und wegen der ethischen Verantwortung auch umgesetzt werden muss.

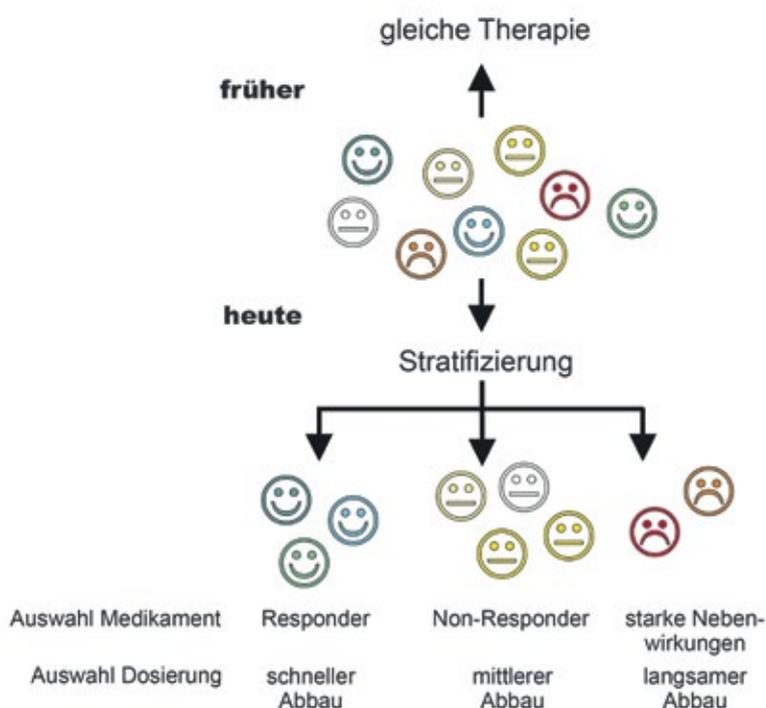
Ist dies nun alles ganz neu oder doch eine Entwicklung, die rasant an Fahrt gewonnen hat? Manche Mediziner begegnen dem „neuen Zeitalter der personalisierten Medizin“ mit dem Hinweis, dass sie schon immer personalisiert behandelt hätten. Und sind fast beleidigt, wenn nun das Neue daran betont wird. Und versöhnlich kann man feststellen, dass dies richtig ist, wenn auch immer auf Basis des jeweiligen Kenntnisstandes. So werden schon lange Menschen vor einer Bluttransfusion nach den Blutgruppen stratifiziert, Patienten durch den Biomarker Blutdruck in Hypo-, Normo- und Hypertoniker unterschieden.

Personalisierte Medizin unterstützt Medikamentenwahl und Dosierung

Aber die Vielzahl der nun vorhandenen Biomarker hat doch einen Sprung nach vorne erlaubt. Der rasante Preisverfall der DNA-Sequenzierung und die Verbesserung der Technologie erlaubt Dinge, die vor kurzem noch undenkbar waren. Die Totalsequenzierung der eigenen DNA ist schon zum Preis einer Urlaubsreise zu haben. Somit sind eher der Umgang mit diesen Datenmengen und die Bewertung das Problem. Dazu kommen viele Möglichkeiten jenseits der DNA (Genomics), die durch die „-omics“-Begriffe charakterisiert werden: Proteomics, Metabolomics, Transcriptomics und weitere.

Neben der Auswahl des richtigen Arzneimittels bietet die personalisierte Medizin auch Hilfen zur Festlegung der richtigen Dosierung an, die ebenso schwierig wie prädiktiv bestimmbar sein kann. So lässt sich die Verheißung der Medizin der Zukunft – die in manchen Bereichen schon begonnen hat – in einem Satz zusammenfassen: Das richtige Medikament in der richtigen Menge für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt. ❑

| www.molekulare-onkologie.eu |



Stratifizierung von Patienten durch Biomarker, die das Therapieansprechen vorhersagen. Zuordnung der Patienten in die jeweilige Gruppe, in der sie von Beginn an die für sie geeignete Therapie oder Dosierung erhalten. Graphik: K. Schulze-Forster

INDEX

Axon Lab	5, 13
BD Biosciences	7
Becton Dickinson	19
Hahn-Schickard	22
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr	10
Klinikum Wolfsburg	18
medlegal Kanzlei Kalläne	6
Roche Diagnostics Deutschland	4, US, 8
Universität Freiburg – IMTEK	22KL
Universitätsklinikum Frankfurt	12
Universitätsklinikum Freiburg	20
Universitätsklinikum Leipzig	3
Universitätsklinikum Frankfurt	12
Verband der Diagnostica-Industrie	4
Zentrum für molekulare Onkologie Luckenwalde	21

TRÖPFCHEN FÜR DIE DIAGNOSTIK

Forscher der Professur für Anwendungsentwicklung am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Universität Freiburg und des Forschungs- und Entwicklungsdienstleisters Hahn-Schickard haben ein Verfahren entwickelt, das DNA-Moleküle in nur 30 Minuten zählen kann. Prof. Dr. Roland Zengerle, Institutsleiter bei Hahn-Schickard und Professor am IMTEK erläutert die Hintergründe.



Dr. Jutta Jessen, Weinheim

M&K: Für welche Analysen werden die homogenen Tröpfchen bestimmter Größe benötigt?

Prof. Dr. Roland Zengerle: Für viele diagnostische Fragestellungen (wie z.B. Krebsdiagnosen, s. u.) muss man DNA-Moleküle sehr präzise zählen, um ein aussagekräftiges Diagnoseergebnis zu erhalten. Dafür verwendet man Vervielfältigungstechniken, sogenannte digitale Amplifikationstechniken, wie z.B. digitale PCR (dPCR). Digital meint hier, dass sehr viele Messungen durchgeführt werden, bei denen die Antwort jeweils „ja“ oder „nein“ bzw. 1 oder 0 lautet. Unsere Technologie verwendet ein Amplifikationsverfahren, das deutlich schneller ist als die herkömmliche PCR. Das Verfahren heißt „Recombinase Polymerase Amplifikation“ kurz RPA. Die Tropfen ermöglichen es, einzelne DNA-Moleküle besonders präzise zu zählen.

Welche Verfahren wurden bisher genutzt und wie sieht die neue Technik dabei im Vergleich aus? Bitte erläutern Sie die Technik.



Prof. Dr. Roland Zengerle

Zengerle: Bisher werden entweder quantitative PCR (qPCR) Verfahren genutzt oder digitale PCR (dPCR). Die qPCR hat den Nachteil, dass sie nur die ungefähre Menge an DNA messen kann, außerdem benötigt sie Vergleichsproben, bei denen die Menge an DNA bekannt ist. Die dPCR verwendet statt einer Reaktion viele tausend Reaktionen. Dadurch, dass in einer typischen Probe weniger DNA-Moleküle vorhanden sind als Reaktionen angesetzt werden, enthalten nur manche Reaktionen DNA-Moleküle. Diese Reaktionen weisen die DNA nach und werden als positiv gewertet. Nun reicht es, die Anzahl der positiven Reaktionen zu zählen, um zu wissen wie viele

Zur Person

Prof. Dr. Roland Zengerle ist Institutsleiter bei Hahn-Schickard und Prof. am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Universität Freiburg. Zu seinen Forschungsgebieten gehört die Mikrofluidik, insbesondere sog. Lab-on-a-Chip-Systeme. Prof. Zengerle ist Co-Autor von über 300 wissenschaftlichen Artikeln und war Vorsitzender vieler internationaler Konferenzen. Seit 2011 ist Zengerle Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

DNA-Moleküle in der Probe waren. Im Gegensatz zur bereits verfügbaren dPCR verwendet das neue Verfahren die „Recombinase Polymerase Amplifikation“ (RPA), sie ist deutlich schneller (30 Minuten statt bis zu zwei Stunden) und läuft bei einer niedrigeren Temperatur ab. Außerdem ist unser Verfahren besonders einfach zu bedienen und stellt keine hohen Anforderungen an den Nutzer. Des Weiteren wird (auch bei kleinen Probenmengen) kein Probenvolumen verworfen, sodass wertvolles Probenmaterial gespart werden kann.

Welche Vorteile bietet die neue Methode?

Zengerle: Sie verwendet das komplette Probenvolumen und spart so Arbeitszeit für das Vorbereiten der Probe und Kosten für die Reagenzien zur Bearbeitung der Probe. Die neue Methode ist einfach zu bedienen und stellt keine hohen Anforderungen an das Personal.

Wie automatisiert ist die Methode bisher und ist die Technik für die Routinediagnostik des Krankenhauses oder doch eher für Forschungslabore geeignet?

Zengerle: Momentan befindet sich die Methode noch im Entwicklungsstadium. Demnächst wird sie hoffentlich für Forschungslabore verfügbar sein.

Da viele moderne Diagnostikverfahren auf das genaue Zählen von DNA angewiesen sind hoffen wir, dass die Methode in einigen Jahren auch zur Routinediagnostik gehören wird.

Welche Anpassungen müssen gegebenenfalls vorgenommen werden?

Zengerle: Die Methode muss klinisch zugelassen und es müssen Geräte entwickelt werden, die kommerziell vertrieben werden. Außerdem muss die Kartusche in hohen Stückzahlen hergestellt werden, z.B. auf der neuen Prototyping-Linie von Hahn-Schickard in Freiburg.

Welche DNA wurde für die Untersuchung eingesetzt und für welche medizinischen Fragestellungen könnte die Technik verwendet werden?

Zengerle: Die Methode kann eingesetzt werden, um eine therapiebegleitende Diagnose von Krebspatienten zu ermöglichen, um nicht-invasive Pränatal-Diagnostik zu betreiben, oder um Lebensmittel auf gentechnisch veränderte Inhaltsstoffe zu testen etc.

Wie sieht es mit den Kosten aus?

Zengerle: Die Kosten für die reine Tropfengenerierung werden inklusive der Kartusche bei rund einem Euro liegen. Für aufwändigere diagnostische Tests, wie z.B. eine therapiebegleitende Diagnose eines Krebspatienten, bei der die Patientenprobe in der Kartusche aufgereinigt werden muss, liegen die Kosten im Bereich von 10 bis 50 €.

DOI der Publikation: 10.1039/c51-c00291e

MIT DREI CLICKS

GIT VERLAG

A Wiley Brand

NACH NEW YORK!

-  Für den Newsletter registrieren auf www.management-krankenhaus.de/user/register
-  Anmelden mit minimaler Datenabfrage
-  Zu Ihrer Sicherheit: Double-Opt-in Anmelde-E-Mail bestätigen

... und mit etwas Glück eine Reise nach New York, der Heimatstadt von Wiley, gewinnen!

Registrieren Sie sich jetzt für unsere Newsletter und unterstützen Sie unsere Datenschutzinitiative!

Unter allen Teilnehmern verlosen wir einen Reisegutschein für eine 5-tägige Reise nach New York im Wert von gesamt 2.500 EUR.



*Teilnehmen kann jeder Newsletter-Leser über 18, ausgenommen Mitarbeiter von Wiley-VCH und deren Angehörige. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen. Teilnahmeschluss ist der 31. Oktober 2015. Eine Barauszahlung ist nicht möglich. Ihre Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Abmeldung vom Newsletter ist jederzeit möglich.

Roche Infektionsserologie – Goldrichtig

Sicherheit in der
Schwangerschaftsvorsorge

Alle klinisch relevanten
Hepatitis-Marker
verfügbar



www.goldrichtig-jetzt.de



Transfusionsmedizin
aus einer Hand

Gewissheit in der
HIV-Diagnostik

Herzlich Willkommen auf der 12. Jahrestagung der DGKL

Besuchen Sie uns an Stand Nummer 1 und erleben Sie goldrichtige Diagnostik.

Innovations-Symposium: Donnerstag, 15.10.2015, 13:00–14:30 Uhr