

WILEY

# Management & Krankenhaus

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



Ausgabe 9/2016

**kompakt**  
Supplement



## LABOR & DIAGNOSTIK

### Qualitätssicherung

Standards im  
medizinischen Labor

### Liquid Profiling

Zirkulierende DNA im  
Blut – ein neues Univer-  
sum in der Labormedizin?

### Chromatographie

Steroidmessung mittels  
LC-MS/MS: Konsequenzen  
für die klinische Praxis

### Biomarker

Multiparametrische  
Modelle inflammatorischer  
Marker

# DURCHBLICK

mit Wiley-VCH-Lehrbüchern

FIT FÜRS LABOR



KLAUS G. LIPHARD

## Labormanagement

Handbuch für Laborleiter und Berufseinsteiger

ISBN: 978-3-527-33686-9  
2014 452 S. mit 69 Abb., davon 19 in Farbe, und 29 Tab.  
Broschur € 59,90



Themen wie Qualitätsmanagement und Führung gehören trotz ihrer Bedeutung im Berufsleben im Labor nicht zur Hochschulausbildung. „Labormanagement“ schließt diese Lücke und wird so zum unentbehrlichen Leitfaden für den Übergang von der Hochschule in den Beruf.

„... (Das Buch) eröffnet einen Blick über das eigene Arbeitsgebiet hinaus ...“.

Aus einer Rezension in NACHRICHTEN AUS DER CHEMIE



Steven L. Hanft

## Fachenglisch für Laborberufe

STEVEN L. HANFT

## Fachenglisch für Laborberufe

ISBN: 978-3-527-33512-1  
September 2015 392 S.  
Broschur € 34,90



Wenn das Schulenglisch an seine Grenzen stößt: Tipps von Sprachprofi Steven Hanft für den englischen Sprachgebrauch im Laboralltag. Mit Übungen und Tests sowie Rezepten, wie man die häufigsten Fehler vermeidet.

Mit seinem direkten Bezug ist dieser Sprachführer eine wertvolle Hilfe für alle, die im Beruf und Studium besser Englisch sprechen wollen.



FRANK THIEMANN, PAUL M. CULLEN  
und HANNS-GEORG KLEIN (Hrsg.)

## Molekulare Diagnostik

Grundlagen der Molekularbiologie,  
Genetik und Analytik

2. Aufl.

ISBN: 978-3-527-33502-2  
2014 384 S. mit 101 Abb., davon 20 in Farbe, und 28 Tab.  
Broschur € 44,90

Speziell für MTAs entwickelt, gibt das Buch nicht nur eine praxisnahe Einführung in die Diagnostik, sondern auch ist gleichzeitig eine hervorragende Einführung in die Molekularbiologie und Genetik. Das Buch nimmt somit einen zentralen Platz in der MTA Ausbildung ein.



Reiner Westermeier

## Elektrophorese leicht gemacht

Ein Praxisbuch für Anwender

2. Auflage

BACHELOR



REINER WESTERMEIER

## Elektrophorese leicht gemacht

Ein Praxisbuch für Anwender

2. Aufl.

ISBN: 978-3-527-33892-4  
Oktober 2016 352 S. mit ca. 150 Abb., davon 50 in Farbe  
Gebunden ca. € 79,-

Eine leicht verständliche Einführung in die moderne Elektrophorese, speziell auf die Bedürfnisse von technischen Angestellten und Laboranten ausgerichtet. Das Buch behandelt alle gängigen Methoden und enthält einen praktischen Teil mit Vorschriften sowie Problemlösungen.

Für alle, die eine einfach verständliche Übersicht in Deutsch benötigen, ganz klar die erste Wahl.

**LBK  
online!**

Ihr Lehrbuchkatalog  
online unter:  
[www.wiley-vch.de/  
lbk/chembio](http://www.wiley-vch.de/lbk/chembio)



Die mit diesem Logo gekennzeichneten Titel sind auch als E-Book zu bestellen: [www.wiley-vch.de/ebooks/](http://www.wiley-vch.de/ebooks/)

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 69 14 00  
e-mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

Die Euro-Preise gelten ausschließlich für Deutschland. Alle Preise enthalten die gesetzliche MwSt. Die Lieferung erfolgt zzgl. Versandkosten. Es gelten die Lieferungs- und Zahlungsbedingungen des Verlages. Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: Juli 2015.

**WILEY-VCH**

# EIN QUERSCHNITTSFACH MIT FÄCHER-ÜBERGREIFENDER SCHLÜSSELFUNKTION

Unter dem Titel „Labormedizin verbindet“ treffen sich Labormediziner, Klinische Chemiker und MTAs in diesem Jahr zu dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM), der vom 28. bis 30. September in Mannheim im Congress Center Rosengarten stattfindet.



Kongresspräsident  
Prof. Dr. Berend Isermann

■ Bereits zum zweiten Mal haben sich die wissenschaftliche Fachgesellschaft DGKL und der Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland (DVTA) zusammengeschlossen, um einen gemeinsamen Kongress für die im Labor Tätigen zu veranstalten.

Das Motto „Labormedizin verbindet“ spiegelt zum einen wider, dass in dem Bereich der In-vitro-Diagnostik verschiedene Berufsgruppen eng zusammenarbeiten. Darüber hinaus zeigt das Motto, dass der Labormedizin als medizinisches Querschnittsfach eine fächerübergreifende Schlüsselfunktion in der medizinischen Patientenversorgung zukommt. Dieses betrifft alle Bereiche der Medizin: die universitäre Hochleistungsmedizin, die flächendeckende und qualitative hochwertige Versorgung durch kommunale und private Krankenhäuser sowie den Bereich der Patientenversorgung durch nieder-

gelassene Ärzte. Gemäß des Mottos werden verschiedene Aspekte der Diagnostik im Rahmen des Kongresses behandelt: von innovativer Diagnostik wie liquid profiling mittels zellfreier DNA bis zu der labormedizinischen Versorgung von Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus.

In mehreren Sitzungen befassen sich ausgewiesene Redner aus dem Bereich der Labormedizin und aus anderen Fachdisziplinen mit Aspekten der personalisierten Therapie von Tumorpatienten, Diabetikern oder Patienten mit Gefäßerkrankungen. Dabei wird die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren zum Nachweis zellfreier DNA, epigenetischer Veränderungen oder posttranslationaler Proteinmodifikationen vorgestellt und deren Stellenwert für die klinische Nutzung diskutiert.

Diesen innovativen Technologien, die im Fach entwickelt werden, kommt eine Schlüsselfunktion für die Etablierung und flächendeckende Umsetzung einer personalisierten Medizin zu.

Die Plenarsitzungen werden – gemäß des Kongressmottos „Labor verbindet“ – fächerübergreifende Ansätze der Generierung und Auswertung von großen Datensätzen („big data“) behandeln. Die vermehrte Verfügbarkeit von großen Datensätzen aus verschiedenen medizinischen Bereichen ermöglicht eine rasante Nutzung dieser Daten für wissenschaftliche Untersuchungen. Diese Plattformen, die zum Teil seit Jahren etabliert sind, sich aber kontinuierlich weiterentwickeln, generieren einen enormen wissenschaftlichen Mehrwert für die Patientenversorgung. Hierbei kommt der Labormedizin, die tagtäglich große und qualitative hochwertige Daten generiert, eine besondere Rolle zu. Entscheidend für den Erfolg ist auch hier eine Vernetzung der verschiedenen Disziplinen.

In mehreren Up-to-date-Sitzungen werden aktuelle Entwicklungen aus dem Bereich der labormedizinischen Diagnostik behandelt. Hierbei werden Aspekte der Diagnostik der neuen oralen Antikoagulanzen, des POCT-Patientenmanagements, des Biobankings sowie der Präanalytik behandelt. Diese und weitere Themen spiegeln wider, dass die durch die Labormedizin erbrachte Diagnostik für die Patientenversorgung und Sicherheit ein unentbehrlicher Bestandteil ist.

Ein wichtiger Aspekt im Rahmen des DKLM-2016-Kongresses ist die

Nachwuchsförderung. Vortrags- und Posterpreise werden an ausgewiesenen Nachwuchs aus dem Fach der Labormedizin und aus dem Kreise der MTAs vergeben. Nachwuchswissenschaftler gestalten Sitzungen, in denen die eigene innovative Arbeit vorgestellt und Networking ermöglicht wird. Diese Sitzungen werden Themen wie Mechanismen der zellulären Programmierung und deren diagnostische Relevanz sowie Organinteraktionen (z.B. „kidney-brain-axis“) adressieren. Auch didaktische Konzepte der Nachwuchsarbeit werden in einer eigenen Veranstaltung behandelt. Parallel hierzu hat die Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik das Programm der Nachwuchsförderung neu aufgelegt, um den Nachwuchs im Fach auch über den Kongress hinaus optimal zu fördern. Ergänzend führt die DGKL zusammen mit der DFG Anfang 2017 eine Nachwuchsakademie „Labormedizin“ durch.

Die innovativen Themen, die Fokussierung auf die heutige und zukünftige Patientenversorgung mit einer zunehmenden Personalisierung der medizinischen Versorgung sowie die Integration des Nachwuchses und von Nachbardisziplinen versprechen informative Veranstaltungen und einen regen Austausch zwischen den Teilnehmern. Im Mittelpunkt des Kongresses stehen dabei neue und zukünftige Leistungen der Labormedizin, die eine optimale Patientenversorgung ermöglichen – und auch zukünftig ermöglichen wird. ■■

## INHALT

### 3 Ein Querschnittsfach mit fächerübergreifender Schlüsselfunktion

Prof. Dr. Berend Isermann, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

### 4 Companion Diagnostik

Prof. Dr. Helmut Ostermann, Universitätsklinikum, München

### 6 Standards im medizinischen Labor

Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth, Marienhospital Stuttgart

### 8 Steroidmessung mittels LC-MS/MS: Konsequenzen für die klinische Praxis

Prof. Uta Ceglarek und Prof. Dr. Jürgen Kratzsch, Universitätsklinikum Leipzig

### 9 Analyse von Stoffwechselprodukten aus fixiertem Gewebe

Sonja Opitz, Helmholtz Zentrum München

### 10 Made by Bundeswehr

Dr. Silke Wölfel, Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel, Bundeswehr München

### 12 Ein „Hidden Champion“ in der Klinik erhält Verstärkung

Roche Diagnostics Deutschland, Mannheim

### 14 Zirkulierende DNA im Blut – ein neues Universum in der Labormedizin

Prof. Dr. Michael Neumaier, Universität Heidelberg

### 15 Gentests mit dem bloßen Auge

Dr. Renate Hoer, GDCh, Frankfurt

### 16 Schnellere Risikobewertung bei Legionellenexposition

M.Sc. Catharina Kober, Priv.-Doz. Dr. Michael Seidel, TU München, Prof. Dr. Caroline Herr, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München

### 17 Zwischen den Genen lesen

Dr. Carmen Rotte, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen

### 18 Antikorruptionsgesetz – eine erste Bestandsaufnahme

Johannes Kalläne, medlegal Rechtsanwälte, Hamburg

### 19 FISH in der Infektionsdiagnostik: Lückenschluss zwischen Labor und Klinik

Priv.-Doz. Dr. Annette Moter und Dr. Judith Kikhney, Biofilmzentrum, Deutsches Herzzentrum und Charité Berlin

### 20 Multiparametrische Modelle inflammatorischer Marker

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Medizinische Hochschule Hannover

### 21 Neue Standards in der molekulardiagnostischen Versorgung von Lungenkrebspatienten

Prof. Dr. Frank Griesinger, Pius-Hospital, Oldenburg

### 22 Krankheitsverlauf durch microRNAs leichter abschätzbar

Sonja Opitz, Helmholtz Zentrum München

### 22 Index

### 22 Impressum

# COMPANION DIAGNOSTICS

Neue Medikamente in der Onkologie erfordern Companion Diagnostics: Wie kann diese vergütet werden?

Prof. Dr. Helmut Ostermann, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München

■ Die Diagnose einer bösartigen Erkrankung wird in aller Regel durch die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe gestellt. Die notwendige Therapie richtete sich historisch alleine nach diesem Befund.

An diesem Vorgehen hat sich in den letzten Jahren einiges geändert. Dazu haben Entwicklungen beigetragen, die genetischen Veränderungen von Tumoren analysieren konnten. Wir gehen heute grundsätzlich davon aus, dass die Entstehung einer Tumorzelle aus einer Nichttumorzelle durch Mutationen des Genoms der Zelle hervorgerufen wird. Dabei ist in einigen wenigen Fällen eine einzige Mutation ausreichend, um eine bösartige Erkrankung entstehen zu lassen (Beispiel bcr-abl-Mutation bei der CML).

Bei soliden Tumoren ist in aller Regel eine einzige Mutation wohl nicht ausreichend, um eine Zelle entarten zu lassen. Nichtsdestotrotz sind in den letzten Jahren viele verschiedene Mutationen auch bei Patienten mit soliden Tumoren aufgedeckt worden. Die „Treibermutationen“ bestimmen wesentlich die Entwicklung zum Tumor. Dabei kann es sich entweder um eine definierte Mutation, aber auch um die Überexpression eines Rezeptors handeln. Diese genetisch bedingten erworbenen Veränderungen der Tumorzellen werden in zunehmendem Maße identifiziert.

Diese Mutationen dienen aber nicht nur dem Verständnis der Pathophysiologie der Tumorentstehung, die Entwicklung spezifischer Medikamente, die als Ziel Tumorzellen haben die diese Treiber Mutation tragen, hat in den letzten zehn Jahre zu einer Revolution der Behandlung vieler Patienten mit soliden Tumoren geführt (siehe Tabelle).

Probleme ergeben sich bei der Anwendung der Medikamente, die bei mutierten Neoplasien wirken sollen:

1. Ist immer nur ein Teil der Patienten mit der histologischen Diagnose auch Träger einer spezifischen Mutation (z.B. ca. 10% EGFR-Mutationen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom).



Daher müssen immer viel mehr Patienten getestet werden, als von der potentiellen Therapie profitieren können.

2. Muss die Mutationstestung bei Diagnosestellung erfolgen. Die Mutationstestung verursacht allerdings erhebliche Kosten, sodass eine Vergütung der diagnostischen Tests in manchen Situationen ein Problem darstellen kann.

3. Ist der Nachweis der Mutation in vielen Fällen Voraussetzung für den Einsatz des Medikaments. Die Zulassung ist oft an diese gebunden, womit die Mutationstestung notwendig ist, um das Medikament einsetzen zu können. Inzwischen sind mehr als 20 Medikamente in Deutschland zugelassen, die eine solche Diagnostik (Companion Diagnostics) als Voraussetzung haben, um das Medikament der Zulassung entsprechend einsetzen zu können.

Die Diagnosestellung bei Tumorpatienten erfolgt oft während eines stationären Aufenthalts, da die diagnostische Maßnahme wie die Biopsie einer Tumormanifestation oder die z.B. beim Lungenkarzinom notwendige Bronchoskopie oftmals nur unter stationären Bedingungen möglich ist. An den histologischen Nachweis des Karzinoms sollte sich dann unmittelbar die molekulare Diagnostik anschließen. Diese ist jedoch deutlich teurer als die reine histologische Untersuchung. Daher entstehen bei den Patienten deutliche Mehrkosten.

## Welche Möglichkeiten gibt es, die molekulare Diagnostik bei stationären Patienten abzurechnen?

Grundsätzlich werden die Vergütungen der Laborleistungen im DRG-System im Rahmen der Fallpauschale abgegolten. In der Kalkulation der Fallpauschale sind Laborleistungen inkludiert. Aus den im DRG-Browser veröffentlichten Daten des InEK kann der Anteil der Laborleistungen an der Gesamt-DRG abgelesen werden. So beträgt beispielsweise der Laboranteil in der Lungenkarzinom DRG E71C für das Jahr 2016 109,77 €.

Bei Kosten für die molekulare Diagnostik von ca. 900 € ist die Fallpauschale nicht geeignet, die Kosten adäquat zu erstatten. Warum ist dies so? Das DRG-System als lernendes System sollte in der Lage sein, die Kosten entsprechend abzubilden. Offensichtlich ist es aber nur bei einem kleinen Anteil der Patienten so, dass die Kosten im Krankenhaus entstehen und dem Fall zugeordnet werden. Zwei Dinge gilt es hierfür zu berücksichtigen:

1. Aus Sorge vor den Kosten wird die Diagnostik nicht stationär durch-

Beispiele für Mutationen in Tumorzellen, aus denen eine therapeutische Konsequenz folgt

Mutation	Indikation	Medikament
HER2 neu Amplifikation	Mammakarzinom	Trastuzumab/Pertuzumab
EGFR aktivierende Mutation	Lungenkarzinom	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib
EGFR T790M	Lungenkarzinom	Osimertinib
ALK	Lungenkarzinom	Crizotinib
BRAF600E	Melanom	Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib
PD-L1 Expression	Lungenkarzinom	Pembrolizumab, Nivolumab
c-KIT	GIST	Imatinib
Keimbahn BRCA1/BRCA2	Ovarialkarzinom	Olaparib
17p Deletion	CLL	Venetoclax
EGFR Expression	Kolonkarzinom	Cetuximab/Panitumumab

geführt. Die „Nichttestungsrate“ ist in der Tat erheblich und liegt für EGFR bei ca. 20%, für ALK und ROS aber deutlich höher (Ostermann et al., Journal Onkologie 3/2015).

2. Die Testung wird in den ambulanten Sektor „verschoben“. Dies erfolgt entweder als Auftrag an den niedergelassenen Onkologen oder auch über ambulante Abrechnung des Krankenhauses, wie z.B. ein MVZ.

Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass durch die fehlende Vergütungsmöglichkeit der molekularen

Diagnostik im Krankenhaus Reibungsverluste zuungunsten des Patienten entstehen. Diesem wird unter Umständen eine effektivere, nebenwirkungsärmere Therapie vorenthalten. Damit verschlechtert sich die Qualität der Versorgung onkologischer Patienten in Deutschland durch dieses Phänomen.

**Welche Möglichkeiten gäbe es die Diagnostik zu erstatten?**

Die Kodierung ist durch den OPS-Code 1-992 seit einigen Jahren möglich. Die

Vergütung könnte daher auf drei Wegen geschehen:

1. Innerhalb des DRG-Systems. Falls die Leistungen in hohem Maße anfallen und die Kosten den entsprechenden Fällen zugeordnet werden, würden die betreffenden DRGs besser vergütet oder die Kodierung könnte die Abbildung in einer höherwertigen DRG ermöglichen.

2. Ein Zusatzentgelt könnte definiert werden, das dann entweder bundesweit oder bei einem unbepreisten Zusatzentgelt nach Vor-Ort-Verhand-

lungen eine Vergütung ermöglichen würde.

3. Ein Status 1 im Rahmen des NUB-Verfahrens würde den beantragenden Krankenhäusern die Möglichkeit geben, mit den Kostenträgern eine adäquate Vergütung auszuhandeln.

De facto haben sich alle drei Wege in den letzten Jahren nicht im Fallpauschalensystem unterbringen lassen.

Es wäre daher sinnvoll zu überlegen, ob im Rahmen einer qualitativ hochstehenden Versorgung von Patienten mit onkologischen Erkrankungen die Kosten für die Companion Diagnostics nicht auf einem innovativen Weg im Rahmen der stationären Behandlung erstattet werden könnten. Denkbar wären dabei z.B. wie in Frankreich eine zentrale Diagnostik, die qualitätsgesicherte Untersuchungen routinemäßig durchführt, oder Modelle wie eine integrierte Versorgung, aus der bei Einschreibung des Patienten die Kosten übernommen würden.

Klar ist nur, dass die jetzige Situation zu einer nicht hinnehmbaren Qualitätsminderung der Versorgung onkologischer Patienten in Deutschland führt.



| www.klinikum.uni-muenchen.de |



**30 Jahre Hain Lifescience**  
Ihr kompetenter Partner in der Diagnostik!

Seit 30 Jahren bieten wir optimale Lösungen für Ihre Laborroutine. Dabei zeichnen sich unsere molekulargenetischen Systeme durch maximale Flexibilität, Zuverlässigkeit und Routinetauglichkeit aus – von der DNA-Isolierung bis hin zur Detektion!

**Setzen auch Sie auf unsere innovativen Lösungen für eine schnelle, einfache und zuverlässige Detektion von:**

- Mykobakterien und deren Resistenzen
- Nosokomialen Erregern wie MRSA, MRGN, *C. difficile* und VRE
- Sexuell übertragbaren Infektionen
- vielen weiteren Parametern im Bereich der Mikrobiologie, Virologie und Humangenetik

Wir beraten Sie gerne!

*Wir leben Diagnostik!*  
**SEIT 30 JAHREN**

**Hain Lifescience GmbH**

Hardwiesenstraße 1 | 72147 Nehren  
Tel.: 0 74 73- 94 51- 0 | Fax: 0 74 73- 94 51- 31  
E-Mail: info@hain-lifescience.de | www.hain-lifescience.de



# STANDARDS IM MEDIZINISCHEN LABOR

Was ist sinnvoller: die Verwendung von ISO-Standards oder die Entwicklung der Vorgaben durch die Ärzte?

Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth,  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Vinzenz von Paul Kliniken, Marienhospital  
Stuttgart



Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth

■ Befunde aus dem medizinischen Labor sind für die meisten Patienten notwendig für Diagnostik, Behandlung chronischer Krankheiten und Prävention. Notwendig dafür ist eine gute und vergleichbare Qualität der Untersuchungen. International gibt es dabei noch große Unterschiede, aber in Deutschland wird die Qualität der Laboruntersuchungen in der Heilkunde gewährleistet durch die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Aufgrund der gesetzlichen Grundlage ist die Qualitätssicherung in der Heilkunde an die Ärzteschaft übertragen worden. Seit über 40 Jahren erfolgt dabei eine Kontrolle der Ergebnisqualität, seit knapp 10 Jahren mit der Revision der RiliBÄK mit dem recht umfangreichen Teil A wird auch die Strukturqualität des Laboratoriums gewährleistet. Die Einhaltung der RiliBÄK ist Voraussetzung für die Abrechenbarkeit der Laboruntersuchungen,

und auch wenn die RiliBÄK z.B. durch die Eichämter nicht intensiv überwacht wird, kann der Patient Vertrauen in die Qualität der Laborbefunde haben.

Als Marketingmaßnahme und als Werbemittel versuchen darüber hinaus medizinische Laboratorien wie auch Laboratorien außerhalb der Heilkunde ihrer Einrichtung mit Zertifikaten Wettbewerbsvorteile zu verschaffen. Viele dieser Zertifikate wie eine Zertifizierung nach DIN 9001 oder nach DIN 13485 haben mit Sicherheit keinen Mehrwert gegenüber der RiliBÄK. Eine Herausforderung stellt die DIN 15189 dar. Diese freiwillige Norm scheint speziell für das medizinische

Labor entwickelt zu sein, und eine Akkreditierung nach dieser Norm ist möglich. Es mag so insbesondere für Unbeteiligte der Eindruck erweckt werden, dass die (freiwillige) Akkreditierung nach ISO/EN/DIN 15189 der (gesetzlich vorgeschriebenen) RiliBÄK überlegen sei.

Grundsätzlich sind Normungen gerade für den internationalen Handel sinnvoll, und es ist ausgesprochen praktisch, wenn z.B. ein Elektrostecker auch im Ausland verwendet werden kann. Für die Heilkunde entsteht bei der Anwendung solcher Normungen allerdings eine ganze Reihe von Problemen. Grundsätzlich ist die Regelung der Heilkunde national organisiert, und internationale Organisationen (wie bei der Erstellung der ISO-Normungen oder EN-Normen) haben keine Befugnis, in die Heilkunde einzugreifen. Es gibt hierzu den interessanten Präzedenzfall mit der EN 16372, der Normung der ästhetischen Chirurgie, die zwar eine europäische Norm darstellt, die aber in Deutschland aus dem oben Gesagten nicht umgesetzt werden darf. Das weitere Problem mit der ISO/EN/DIN 15189 (Abb. 1) ist, dass sie sehr stark auf die technischen Aspekte fokussiert, auch aufgrund ihrer Herkunft aus der ISO/EN/DIN 17025, der Norm für Prüf- und Kalibrierlaboratorien. Tatsächlich liegt der Schwerpunkt im medizinischen Labor aber auf der Auswahl der richtigen Untersuchungen und der korrekten Interpretation der

Ergebnisse: Die Patienten wünschen nicht den Messwert, sondern die Beantwortung der Frage: „Was bedeutet das für mich, bin ich krank?“ Diese „Kompetenz des Untersuchers“ wird in der ISO/EN/DIN 15189 aber nur am Rande behandelt. Für die Beurteilung der Kompetenz des Untersuchers gibt es eine eigene Norm, die ISO/EN/DIN 17020 (Abb. 2). Diese Norm wird gerne in der Pathologie und der Rechtsmedizin verwendet, und es spricht viel dafür, dass sie für das medizinische Labor viel besser geeignet ist als die ISO/EN/DIN 15189. Die technischen Aspekte des Labors können auch mit der ISO/EN/DIN 17020 abgeprüft werden, nur steht die Kompetenz des Untersuchers bei dieser Norm ganz klar im Mittelpunkt.

## Vorteile der RiliBÄK gegenüber ISO/EN/DIN-Normen

Internationale Normen nach ISO oder EN können von interessierten solventen Kreisen aufgestellt werden und werden dann nach einer kurzen Phase der Abstimmung in die entsprechende (inter)nationale Norm überführt. Die deutsche Akkreditierungsstelle, die DakKS, ist dem Wirtschaftsministerium unterstellt, und die Motivation für eine Norm ist primär die Erleichterung des Welthandels. Es wird daraus offensichtlich, dass das Patientenwohl – das bei medizinischen Entscheidungen im Vordergrund steht und was die Heilkunde ja ganz grundsätzlich von anderen Dienstleistungen unterscheidet – bei der Normenentwicklung nicht im Fokus ist. Ein weiteres Problem dieser Normen ist, dass ganz im Gegensatz zu medizinischen Leitlinien die Entwicklung der Normen recht intransparent ist und dass die Eindeutigkeit – ein Charakteristikum von Normen – in der Heilkunde bei der Behandlung der oft sehr unterschiedlichen Patienten nicht gegeben ist. Leitlinien können dies mit Minderheitenvoten berücksichtigen, in Normen ist dies nicht vorgesehen. Eine Zusammenfassung der Unterschiede zwischen Normen und medizinischen Leitlinien ist in Tab. 1 dargestellt.

Wichtig für den Patienten ist, dass er sich bei der Behandlung durch seinen Arzt darauf verlassen muss, dass das Patientenwohl immer an erster Stelle steht. Dies kann bei der Anwendung von Normen nicht sichergestellt werden, weil – im Gegensatz zu Richtlinien – die Unabhängigkeit von finanziellen Interessen nicht gewährleistet ist. Selbstverständlich ist ein Mitwirken der Industrie in vielen Bereichen hilfreich, angemessen und sinnvoll. Problematisch ist es allerdings, wenn dies



© Sifkov - Fotolia.com

wie bei der Normentwicklung nicht ausreichend geregelt wurde. Ein anderes Problem bei der Verwendung von Normen anstelle nationaler Vorgaben wie der RiliBÄK ist, dass internationale Normen in einzelnen Ländern unterschiedlich gelebt werden. Insbesondere über das Thema medizinische Kompetenz des Laboratoriums gibt es in verschiedenen Ländern unterschiedliche Auffassungen. Wenn nun Gesundheitsdienstleistungen international ausgeschrieben werden, wie beispielsweise kürzlich die BRCA1/2-Genotypisierung in einem Vertrag der AOK nach § 140 SGB V, müssen im Ausland die deut-

schen Mindeststandards (RiliBÄK) nicht beachtet werden. Ein Verweis auf ISO-Normen hilft nicht viel, weil in vielen Ländern die Akkreditierung durch konkurrierende Unternehmen durchgeführt wird, und in Ländern, die nicht der ISO angeschlossen sind, sogar die Akkreditierung durch Einrichtungen aus Drittstaaten durchgeführt werden darf und die Mindestanforderungen unterschiedlich sind. Es ist offensichtlich, dass die Akkreditierungsstelle mit den niedrigsten Anforderungen hier Wettbewerbsvorteile hat.

Nicht unterschätzt werden darf die Haftung der anderen Ärzte bei einem

solchen Konstrukt: Bei der Anwendung der RiliBÄK im Labor des Laborarztes kann der auftraggebende Arzt davon ausgehen, dass korrekte Befunde erstellt werden und so dem Patienten kein Schaden zugefügt wird. Wenn stattdessen aber nur eine ISO-Norm angewendet wird, gilt dies nicht, und der Patient könnte sich dann auch unmittelbar am auftraggebenden Arzt schadlos halten – insbesondere, wenn das ISO-akkreditierte Labor nicht unter laborärztlicher Leitung steht. Solch ein Szenario ist durchaus wahrscheinlich, wie in den USA kürzlich die falschen Gerinnungsbefunde von Therasol von



Abb. 2: Schwerpunkte der ISO/EN/DIN 17020



Abb. 1: Inhalt der ISO/EN/DIN 15189

	Normen	Leitlinien
<b>Gültigkeit</b>	international	national, international
<b>Ziel</b>	Notwendigkeit eines technisch korrekten Verhaltens in den meisten/standardisierten Situationen bzw. Dienstleistungen (Konformität)	Empfehlungen an Ärzte und Patienten für diagnostische und therapeutische Prozeduren für jeden einzelnen Patienten (individuell abgestimmt)
<b>Trigger</b>	Marktangebot Ökonomischer Gewinn	Verbesserung von Dienstleistung und Informationen Optimierung der Patientenbehandlung Aus- und Weiterbildung Qualitätssicherung
<b>Teilnehmer</b>	Interessenvertreter inklusive der Industrie	Beteiligte, kein direkter Einfluss der Industrie
<b>Inhalt</b>	Stand des Wissens und der Technik	Evidenzbasiert, unabhängige systematische Literatursuche und Bewertung
<b>Entscheidungsprozess</b>	Nicht definiert, Dissens wird nicht kommuniziert (Mehrheitsentscheidung)	Konsensentscheidung, detaillierte Mitteilung der Konsensstärke und von Minderheitenvoten
<b>Transparenz</b>	Nur während der Entwicklungsphase	Hoch, öffentlich verfügbar
<b>Unabhängigkeit der Herausgeber</b>	Keine Regelung für Interessenkonflikte, finanzielle Konflikte nicht ausgeschlossen	Klare und transparente Regelungen für Interessenkonflikte, Ausschluss finanzieller Konflikte
<b>Zugänglichkeit</b>	Beschränkt, gebührenpflichtig	Unbeschränkt, frei im Internet

April bis September 2015 gezeigt haben und wo zu erwarten ist, dass die Ärzte, die die Auswahl des Labors zu verantworten haben bzw. der Vorgabe ihrer Verwaltung nicht widersprochen haben, zur persönlichen Rechenschaft gezogen werden.

Gerade in Ländern mit begrenzten Ressourcen gibt es Bestrebungen, das Qualitätsmanagement schrittweise aufzubauen. Interessant ist hier die SLIPTA-Initiative (stepwise laboratory improvement process towards accreditation) in Afrika. Die Initiative bezieht sich auf die ISO/EN/DIN 15189, und eine Einhaltung von 55 % der Vorgaben der Norm ergibt eine Bewertung des Laboratoriums mit einem Stern, von 95 % der Vorgaben mit fünf Sternen. Die Dokumentation einer solch schlechten Qualität widerspricht zwar den Forderungen, eine ausreichende Qualität für alle Patienten im Labor zu sichern, aber sie ermöglicht auch einen Fahrplan zu entwickeln, wie das bislang ungenügende Labor dieses Ziel erreichen kann. Ob die Festlegung auf die ISO 15189 hier als ideal anzusehen ist, ist fraglich. Alleine die Kosten für die vorzuhaltenden Originalnormen sind in Ländern mit begrenzten Ressourcen restriktiv, und es würde sich daher anbieten, lieber eine nichtkommerzielle Lösung wie die RiliBÄK als Vorgabe zu nehmen.

Zusammengefasst gibt es sehr viele Vorteile sowohl für die Patienten wie auch die beteiligten Ärzte, wenn in der Heilkunde die Qualitätsvorgaben wie bislang in der RiliBÄK aufgestellt und überwacht werden. Bei der (zusätzlichen) Verwendung von Normen muss geprüft werden, ob die verwendete Norm für den Zweck geeignet ist. So scheint die ISO 17020 dem Interesse und dem Wohl des Patienten näher zu kommen als die v. a. technisch orientierte ISO 15189. ■■

Unterschiede von Normen gegenüber medizinischen Leitlinien (mod. nach Deutsches Ärzteblatt, 112 (47) A1988 (2015))

| www.marienhospital-stuttgart.de |

# STEROIDMESSUNG MITTELS LC-MS/MS: KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Seit der Einführung des Immunoassays für die Messung von Steroidhormonen hat sich eine Vielzahl analytisch-methodischer Probleme herauskristallisiert, die die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens einschränken.

Prof. Uta Ceglarek, Prof. Dr. Jürgen Kratzsch,  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik,  
Universitätsklinikum Leipzig

■ Hier einige Beispiele für die analytisch-methodischen Probleme bei Einsatz des Immunoassays:

■ Bindungsproteine stören die immunologische Interaktion der Testantikörper mit dem Analyten,

■ die Kreuzreaktivität der Testantikörper zu Metaboliten, die eine ähnliche Struktur wie der Analyt besitzen, kann das Messergebnis verfälschen,

■ die Empfindlichkeit des Immunoassays ist für viele endokrinologisch-diagnostische Fragestellungen nicht ausreichend. Daraus resultieren häufig eine schwierige Interpretierbarkeit der Messergebnisse und potentielle Fehldiagnosen bei spezifischen Fragestellungen in der Untersuchung von Steroiden.

Seit dem Jahr 2013 diskutieren deshalb die Experten, ob jedes Labor, das den Anspruch hat, dem Arzt eine qualitative hochwertige und vor allem klinisch relevante Analytik von Sexualsteroiden zur Verfügung zu stellen, gezwungen ist, die Liquid-Chromatografie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) als Methode der Wahl zu verwenden.

Bei der LC-MS/MS spielen die oben erwähnten Nachteile des Immunoassays kaum eine Rolle, allerdings ist diese Methode gerätetechnisch deutlich

anspruchsvoller als der Immunoassay. Aus diesem Grund hat sich das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM) des Universitätsklinikums Leipzig entschlossen, mit Beginn im April diesen Jahres die Messung aller in der Routineanalytik gemessenen Steroide (Testosteron, Estradiol, Progesteron, Cortisol, Aldosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat, 17-Hydroxyprogesteron und Androstendion) ausschließlich mit einer in-house entwickelten neuen LC-MS/MS-Methodik und damit als Profilmessung der gewünschten Parameter durchzuführen.

Voraussetzung für diese Umstellung waren zwei wesentliche Vorteile der neuen Technologie:

1. Die Steroidmessung, die bisher mittels verschiedener Immunoassay-Anwendungen im Serum, Urin und Speichel durchgeführt wurde, konnte weitgehend durch eine einheitliche LC-MS/MS-Methodik ersetzt werden. Dadurch wurde das Probenvolumen von 0,285 mL auf 0,100 mL deutlich

verringert. Letzteres ist vor allem bei pädiatrischen Proben von großem Vorteil, da die Entnahme von ausreichenden Blutvolumina in den ersten Lebensjahren häufig problematisch ist.

2. Immunoassay-bedingte, störende Kreuzreaktivitäten durch strukturhomologe Substanzen bzw. Interferenzen von Matrix-Komponenten, welche zu falsch-erhöhten Messergebnissen einzelner Hormone führen können, werden durch die Verwendung der LC-MS/MS weitgehend ausgeschlossen.

So hatte beispielsweise eine kürzlich von uns durchgeführte Studie gezeigt, dass Störeffekte auf die Messung von Cortisol im Speichel durch strukturähnliche Metaboliten beim Immunoassay, nicht aber bei unserer LC-MS/MS-Methode, zu falschen hohen Messwerten führten.

Außerdem fanden wir mittels Immunoassay, nicht aber mittels LC-MS/MS, falsch erhöhte Estradiolkonzentrationen bei postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer wie Exemestan behandelt wurden.

Wie sich in den Ringversuchen des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB), aber auch von Instand zeigt, nimmt die Anzahl der Nutzer von LC-MS/MS-Geräten zur Steroidanalytik in der Routinediagnostik kontinuierlich zu. Während im Jahr 2010 die Ringversuchsdokumente des RfB noch keine LC-MS/MS-Methodik zur Bestimmung von Steroiden auswiesen, wurden im Jahre 2016 bereits zwischen 1% (Estradiol) und 17% (17-Hydroxyprogesteron) der eingesandten Ergebnisse mittels LC-MS/MS gemessen.

Welche Rolle spielt in Anbetracht dieser Entwicklung zukünftig der Immunoassay in der Steroidanalytik? Gut validierte Immunoassays werden mittelfristig weiterhin als gleichberechtigte analytische Methoden neben der LC-MS/MS für die Diagnostik und Therapiekontrolle von Steroid-assoziierten Erkrankungen Verwendung finden. Jedoch wird man in speziellen Fragestellungen aufgrund ihrer analytischen Vorteile auf die LC-MS/MS zurückgreifen müssen.

Für eine breitere Anwendung der LC-MS/MS in der Laboratoriumsmedizin ist die Verbesserung der methodischen und gerätetechnischen Voraussetzungen durch die kommerziellen Hersteller in den kommenden Jahren zwingend erforderlich. ■■

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



© jarun011 - Fotolia.com

# ANALYSE VON **STOFFWECHSEL**PRODUKTEN AUS FIXIERTEM GEWEBE

Wissenschaftler am Helmholtz Zentrum München haben eine neue Methode für die bildgebende Massenspektrometrie entwickelt, mit der es erstmals möglich ist, in fixierten Gewebeproben Hunderte von Metaboliten gleichzeitig zu analysieren.

Sonja Opitz, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU), München

■ In der biomedizinischen Forschung ist das Arbeiten mit Gewebeproben nicht mehr wegzudenken. Um das Gewebe für spätere Untersuchungen möglichst im Originalzustand aufzubewahren, wird es in der Regel in Formalin fixiert und in wachsartiges Paraffin eingebettet.

Bisher war man davon ausgegangen, dass in so behandeltem Material eine Analyse von Metaboliten im Gegensatz zu DNA oder Proteinen aus technischen Gründen kaum möglich ist. Dies konnte ein Wissenschaftlerteam der Abteilung Analytische Pathologie des HMGU um Prof. Dr. Axel Karl Walch nun widerlegen.

Die Forscher entwickelten ein Protokoll, wonach es binnen eines Tages möglich ist, die Metabolitkomposition eines Gewebes mithilfe der bildgebenden Massenspektrometrie zu bestimmen und in Gewebeschnitten sichtbar zu machen. Dazu reichen den Autoren zufolge relativ kleine Mengen an Material. Um auszuschließen, dass die gemessenen Daten nicht durch den Fixationsprozess verfälscht werden, verglichen die Autoren sie mit Messwerten der gleichen Proben, die aber nicht fixiert, sondern schockgefroren waren. „Ein Großteil der gemessenen Metabolite fand sich in beiden Analysen wieder“, berichtet Achim Buck. „Wir konnten zeigen, dass die Methode verlässlich funktioniert und dabei die aufwendige Logistik und Lagerung von schockgefrorenen Proben umgeht.“

Neben der einfachen Handhabung und der hohen Reproduzierbarkeit ist den Wissenschaftlern zufolge auch die Möglichkeit, mit hohem Probendurchsatz zu arbeiten, ein wichtiger Vorteil der neuen Methode. Vor allem aber

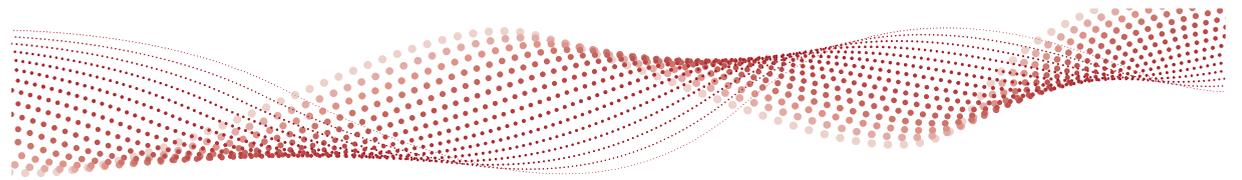
könnte man nun die räumliche Verteilung von Molekülen im Gewebe bildhaft und mit großer Präzision studieren. „Das ist sowohl in der Forschung als auch in der klinisch diagnostischen Praxis ein enormer Vorteil“, ordnet Studienleiter Walch die neuen Mög-

lichkeiten ein. „Unser Ziel ist es nun, mit unserem neuen Analyseverfahren zukünftig neue prädiktive, diagnostische und prognostische Marker in Geweben zu identifizieren sowie Krankheitsprozesse besser zu verstehen.“ Von der Veröffentlichung des Proto-

kolls erhoffen sich die Wissenschaftler auch einen Austausch und eine Weiterentwicklung durch Kollegen, um metabolische Untersuchungen an Archivgeweben voranzutreiben. ■■

| [www.helmholtz-muenchen.de](http://www.helmholtz-muenchen.de) |

## VITROS® Automation Solutions



Mit VITROS® Automation-Solutions können Sie zuversichtlich in die Zukunft blicken.

### Flexibel

Erstellen Sie Ihre Automation ohne Einschränkungen und ohne starre Vorgaben. Nutzen Sie die Vorteile eines Lean-Designs ohne feste Anforderungen durch Wasseranschlüsse. Arbeiten Sie intelligenter mit einer Middleware, die sich an Ihre individuellen Anforderungen anpasst.

### Offen

Kombinieren Sie Systeme, die Sie für einen automatisierten und optimierten Arbeitsablauf in Ihrem Labor benötigen. Nehmen Sie auch Systeme anderer Fachgebiete, wie z. B. der Hämatologie, in die Straße mit auf.

### Skalierbar

Planen Sie mit einem automatisierten System, das sich weiterentwickeln und Ihren gestiegenen Anforderungen anpassen kann. Sie können schrittweise vorgehen und auch zeitlich gestaffelt investieren.



Ortho Clinical Diagnostics

[www.orthoclinical.com](http://www.orthoclinical.com)

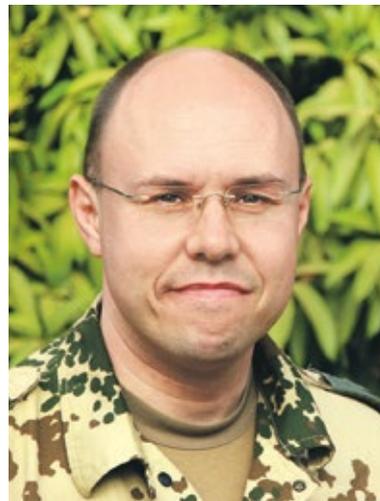
Ortho Clinical Diagnostics · Bahnhofstr. 54 · 69151 Neckargemünd

Ein Test ermöglicht den gleichzeitigen Nachweis von Zika- und Dengue-Virusinfektionen. Das neu akkreditierte Echtzeit-PCR-Verfahren erweist sich als nützliches Diagnostikum für die Zika-Epidemie.

**Dr. Silke Wölfel, Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München**



Dr. Silke Wölfel



Priv.-Doz. Dr. Roman Wölfel

■ Das zu den Arboviren (engl. „arthropod-borne viruses“) gehörende Zika-Virus wurde erstmals 1947 bei Rhesusaffen im Zika-Wald in Uganda, Afrika, nachgewiesen. Nachdem in den folgenden Jahrzehnten zunächst nur einzelne Erkrankungsfälle in Afrika und Südostasien berichtet worden waren, hat sich der Erreger seit 2013 unerwartet rasch über den Pazifik bis nach Süd- und Zentralamerika sowie auf die karibischen Inseln ausgebreitet und an medizinischer Bedeutung gewonnen.

## **Zika-Epidemie: internationaler Gesundheitsnotstand**

Der bisher größte Ausbruch von Zika-Virus-Infektionen wird seit 2015 in Brasilien dokumentiert, mit bislang geschätzten 1,2 Mio. Fällen. Diese enorme Zahl der Zika-Erkrankungsfälle – in Kombination mit einer bis dahin noch nie registrierten Anzahl von Komplikationen wie Mikrozephalie und Guillain-Barré-Syndrom – war

Anlass für die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Zika-Epidemie im Februar 2016 zu einem „Öffentlichen Gesundheitsnotstand internationalen Ausmaßes“ zu erklären.

Als Hauptübertragungsweg für das Zika-Virus gelten Mückenstiche, aber auch andere, seltenere Übertragungswege, beispielsweise während der Schwangerschaft über die Plazenta, unter der Geburt von der Mutter auf das ungeborene Kind oder durch Ge-

schlechtsverkehr sind beschrieben worden.

Bei der Zika-Virus-Infektion handelt es sich in den meisten Fällen um ein mildes Krankheitsbild. Bis zu 80 % der Infektionen verlaufen sogar ganz ohne Krankheitszeichen und bleiben deshalb von den Betroffenen unbemerkt. Die symptomatischen Infektionen haben große Ähnlichkeit mit milden Verläufen von Dengue- oder Chikungunya-Fieber mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Bindehautentzündung, Gelenk- und Muskelschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erschöpfung. Schwere Verläufe, die im Krankenhaus behandelt werden müssen, sind selten.

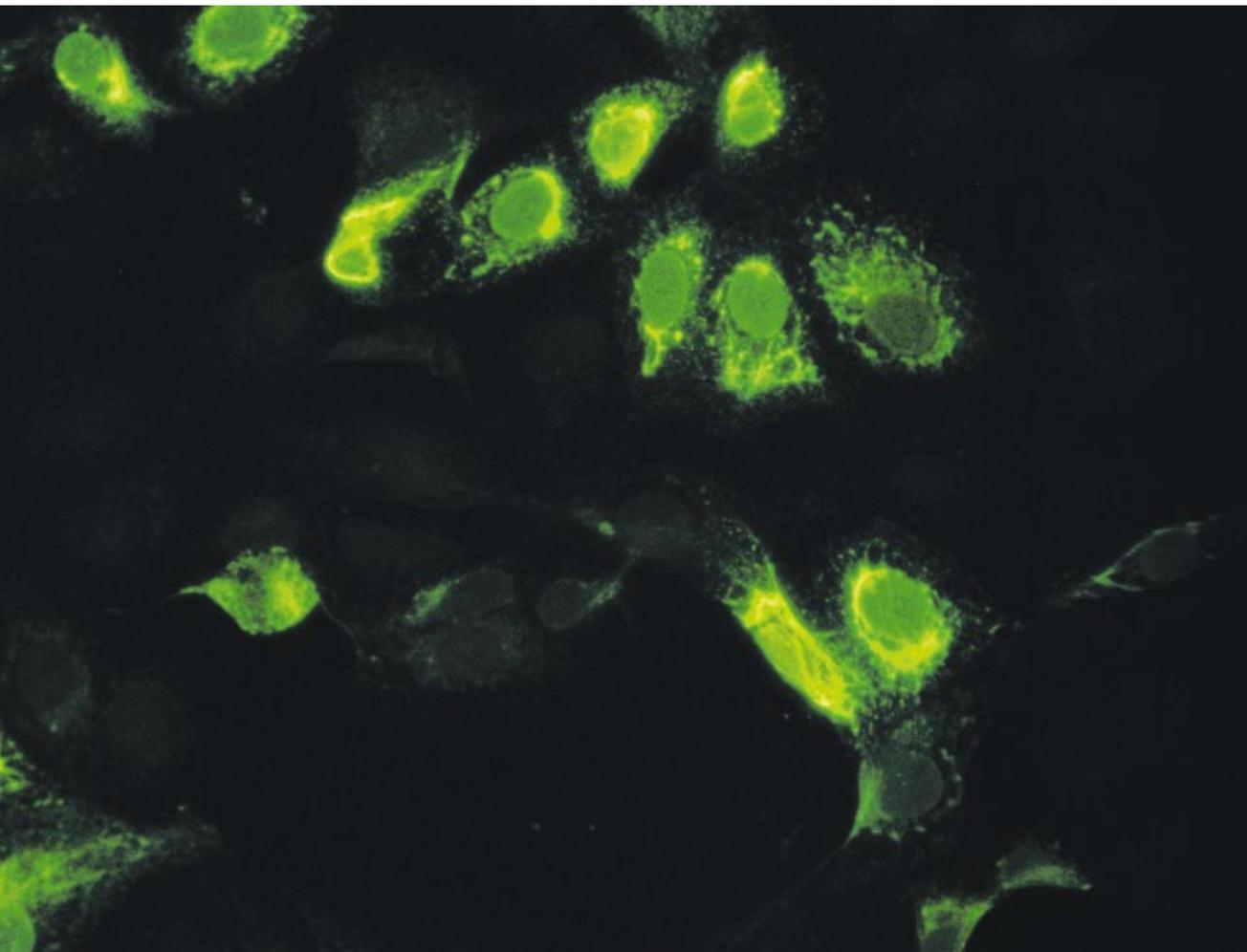
## **Labordiagnostik nicht immer eindeutig**

Eine Unterscheidung von Zika-Virus, Dengue-Virus und Chikungunya-Viren nur aufgrund der klinischen Symptomatik ist praktisch unmöglich.

Die sichere Diagnose von Dengue- und Zika-Virus-Infektionen kann deshalb nur im Labor erfolgen. Dies gelingt entweder direkt durch den Nachweis von Erbgut des jeweiligen Erregers mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder indirekt durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern. Der direkte Nachweis von Zika-Virus mittels PCR wird durch die oft sehr niedrige Viruslast in den Untersuchungsmaterialien erschwert. Dennoch hat der direkte Nachweis den höheren diagnostischen Stellenwert, denn PCR-Ergebnisse sind hochspezifisch, während die Aussagekraft der serologischen Diagnostik durch starke Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (z.B. Dengue-, FSME-, Gelbfieber-Viren) eingeschränkt ist. Serologische Testergebnisse können daher nicht immer eindeutig einer frischen Infektion zugeordnet werden, insbesondere wenn die Infektion schon länger zurückliegt und IgM-Antikörper fehlen.

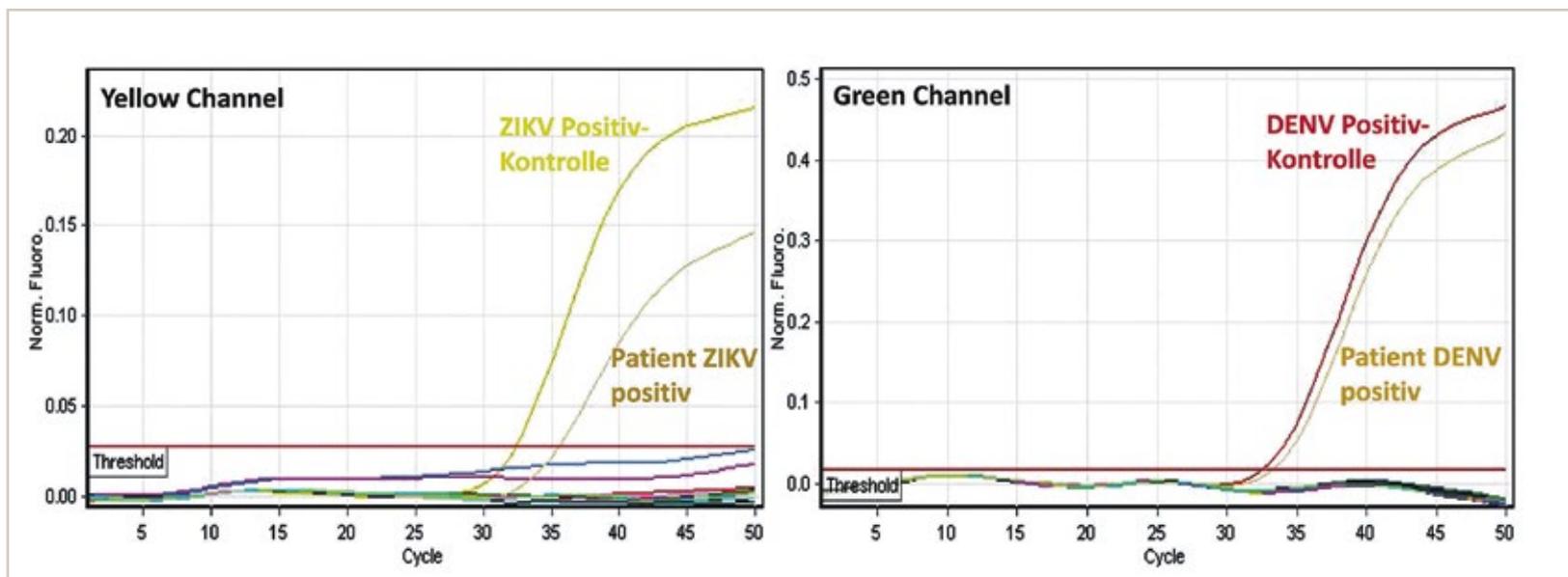
## **Testsysteme zum Nachweis seltener Infektionserreger**

Bereits nach dem 2013 in Französisch-Polynesien aufgetretenen Zika-Virus-Ausbruch wurde am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (Inst-MikroBioBw) in München aus differentialdiagnostischen Erwägungen der Bedarf für eine Diagnostik zur schnellen, empfindlichen und spezifischen Unterscheidung zwischen Zika- und Dengue-Virus-Infektionen erkannt. Auch aufgrund der inzwischen wissenschaftlich gesicherten Möglichkeit schwerer Komplikationen, wie



Serologische Diagnostik (Euroimmun) einer Zika-Virus-Infektion durch Nachweis von IgM-Antikörpern; Immunfluoreszenzmikroskopie (Vergrößerung 400-fach)

Foto: Dr. Silke Wölfel/Bundeswehr



RT-qPCR: Positive Signale für Zika-Virus (ZIKV) und Dengue-Virus (DENV) werden in getrennten Farbkanälen (gelb und grün) analysiert und so sicher unterschieden

Foto: Dr. Silke Wölfel/Bundeswehr

der Fehlbildungen des Gehirns bei Ungeborenen, und aufgrund der oben beschriebenen, folgenreichen Übertragungswege ist eine sichere Unterscheidung von Zika- und Dengue-Virus-Infektionen unabdingbar. Wie für viele seltene Infektionserreger stand allerdings auch für die Diagnostik von Zika-Virus-Infektionen zunächst weltweit kein kommerzielles Nachweisverfahren zur Verfügung. Daher gab es keine Alternative zur Entwicklung eines In-vitro-Diagnostikums aus Eigenherstellung („inhouse“ Verfahren) und dessen vollständiger Validierung in Konformität mit der DIN EN ISO 15189 und dem Medizinproduktegesetz.

Der durch Wissenschaftler des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr entwickelte Test weist gleichzeitig das Erbgut des Zika-Virus sowie aller vier

bekannt Subtypen des Dengue-Virus nach. Unterschiedlich farbmarkierte Gensonden erlauben dabei die Unterscheidung zwischen Zika- und Dengue-Viren. Mit dem Laborverfahren können bis zu 68 Patientenproben gleichzeitig auf der Geräteplattform Rotor Gene Q (Qiagen) getestet werden. Bereits nach vier Stunden steht das Testergebnis „positiv“ oder „negativ“ fest. Zusätzlich kann der mit der PCR vervielfältigte Abschnitt des Erbgutes durch Sequenzierung weiter untersucht werden. Auf diese Weise ist sogar eine eindeutige Zuordnung des Zika-Virus- oder Dengue-Virus-Genotyps möglich. Das Ergebnis der Typisierung ist in der Regel am Folgetag verfügbar. Diese weiterführende Analyse kann auch als zusätzliche Bestätigung des Testergebnisses genutzt werden. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn

die Diagnose zu schwerwiegenden Konsequenzen, beispielsweise einem Schwangerschaftsabbruch führen könnte.

### Vernetzen am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung

Die Entwicklung dieser empfindlichen und spezifischen Methode geht auf die abteilungsübergreifende Teamarbeit am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr zurück. Durch die Zusammenarbeit mit der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität in München, einer auf Tropenkrankheiten spezialisierten Einrichtung mit jährlich über 4.000 Patienten, konnten seit Februar 2016 mehr als 100 Patientenproben untersucht und die Funktionalität des Testsystems erstmals seit

Beginn der Entwicklung auch anhand klinischer Zika-Virus-positiver Patientenproben unter Beweis gestellt werden. Für die molekularbiologische Untersuchung auf Zika-Virus sind Blut- und Urinproben, Ejakulat und Speichel geeignet. Bei einer entsprechenden Fragestellung ist zusätzlich die Untersuchung von Fruchtwasser und Liquor möglich. Sowohl der Virusnachweis mittels PCR wie auch die Zika-Antikörperbestimmung können als akkreditierte diagnostische Dienstleistung nicht nur von allen Dienststellen der Bundeswehr, sondern auch von zivilen Gesundheitseinrichtungen angefordert werden. ■■

| [www.instmikrobiobw.de](http://www.instmikrobiobw.de) |



## Intelligentes Prozessmanagement in Ihrem Labor

Mit **[i/med] Workflow** von DORNER können Sie Ihre Prozesse optimieren, die Qualität verbessern und die Kosten reduzieren.

- Abbildung aller Arbeitsbereiche
- Anpassung an die individuelle Arbeitsweise Ihres Labors
- Zerlegung von Prozessen in einzelne Schritte
- Individuelle Integration aller Prozesse
- Flexible Erstellung selbstdefinierter Oberflächen
- Rechteverwaltung im Hintergrund

**DORNER**  
HEALTH IT SOLUTIONS

[www.dorner.de](http://www.dorner.de)



Gewachsenes Wissen vor den Toren Münchens: In Penzberg versammelt Roche einen Brain Pool eigens für die Entwicklung. 5.600 Mitarbeitende sorgen dafür, dass die moderne Medizin mit Laboranalyse-Equipment versorgt ist, welches mit den Anforderungen mitwächst und gleichzeitig die Phantasie für zukünftige Anwendungen bereichert.



Dr. Joachim Eberle, Global Head of R&D Centralised and Point of Care Solutions, Roche Diagnostics GmbH



Die Alltagsqualität einer Laboranalytik erweist sich ausschließlich in der Praxis eines Anwenders mit hohem Durchsatz und unterschiedlichen Anforderungsprofilen der Proben. Daher haben Prof. Dr. Peter Findeisen und sein Team im MVZ-Labor Dr. Limbach das cobas e 801-Modul neun Monate auf „Herz und Nieren“ getestet.

## EIN „HIDDEN CHAMPION“ IN DER KLINIK ERHÄLT VERSTÄRKUNG

Im Klinikalltag gehört die Labordiagnostik mit zu den grundlegenden Voraussetzungen einer erfolgreichen Behandlung. Es gilt, die entsprechenden Proben schnell, präzise und verlässlich zu analysieren.

■ Ärzte ziehen u. a. daraus das Wissen für die Behandlung der Patienten. Auf Diagnostik unnötig lange zu warten, bedeutet für den Arzt, den Patienten zu verträsten. Wertvolle Zeit geht verloren. Dabei fordern schwere Krankheiten und Beschwerden rasches Entscheiden. Was liegt näher, als die Abläufe im Hintergrund zu beschleunigen? Im Juni 2016 brachte Roche Diagnostics mit cobas e 801 im Rahmen der Geräteplattform cobas 8000 modular analyzer series ein neues Modul auf den Markt, das für diese Forderungen die Benchmark verschiebt.

### Leistungstark und wirtschaftlich

Das immunologische Hochdurchsatzmodul cobas e 801 schafft 300 Tests pro Stunde und arbeitet mit 48 Reagenzkanälen pro Modul. Verglichen mit dem bisherigen Modell

cobas e 602 verdoppelt sich also der Durchsatz beinahe. Der cobas 8000 mit Quadro e 801 erzielt somit bis zu 1.200 Tests pro Stunde und katapultiert sich damit an die Spitze der auf dem Markt verfügbaren immunologischen Analysensysteme.

Trotz der verbesserten Daten kommt das Gerät mit dem gleichen Footprint wie die Vorgängerversion aus. Wer sich bislang über chronischen Platzmangel in Labors, limitierten Durchsatz und begrenzte Reagenzkanäle beschwerte, findet hier eine richtungweisende Antwort und einen unschätzbaren Vorteil für das Labor, dem Hidden Champion im klinischen Alltag.



Das modulare System verdoppelt beinahe den Durchsatz, ermöglicht flexible Volumina, und all dies bei gleichbleibenden Grundriss im Verhältnis zum Vorgängermodul.

### Zeit ist kritisch – Laden während der Routine

Die Entwickler bei Roche Diagnostics sorgten mit einem völlig neuen Reagenzrotor für ein weiteres Highlight im Markt. Alle Reagenzien und sämtliche Verbrauchsmaterialien lassen sich während der Routine nachladen. Durch die flexiblen Packungsgrößen von 100 und 300 Tests pro Packung erübrigt sich dies jedoch möglicherweise; ein unschätzbare Vorteil für die konkreten Abläufe. In einem Labor gibt es weder Alltag noch Vorhersehbarkeit. Proben kommen so spontan

an, wie Patienten eingeliefert werden. Mediziner drängen auf Ergebnisse – zu Recht, steht doch die Behandlung der Kranken im Zentrum. Die Kollegen im Team sorgen für das zugrunde liegende immunologische Wissen und ganz nebenbei im Hintergrund für nahtlose Prozesse.

### Cool und profitabel

Der gekühlte Reagenzrotor verbessert die On-board-Stabilität der Reagenzien spürbar. Die Praktiker kennen die Stellschrauben für diesen ebenfalls entscheidenden Faktor: Temperatur, offene oder geschlossene Packung und Ähnliches entscheidet über Haltbarkeiten. Die durchgängige Temperatur in Kühlschrank und Rotor steigert diese auf bis zu 120 Tage im System. Für den Anwender bedeutet dies weniger Reagenzverfall und somit niedrige Kosten. Bei selten nachgefragten Parametern war dies in der Vergangenheit ein kritischer Punkt. Ungeplant verfallene Reagenzien belasten die wirtschaftliche Bilanz. Umgekehrt steigert das Unternehmen seine Profitabilität mit einem hohen Auslastungsgrad der Materialien. In Zeiten, in denen sich das Labor mehr und mehr als Profit-Center einer Klinik positioniert, erhält dies wachsende Bedeutung.

### Rasch zu verstehen

Der neue „Kollege“ im Labor erweist sich als überraschend pflegeleicht und bedienerfreundlich. Wer bereits mit dem Vorgängermodell gearbeitet hat, empfindet die Abläufe als vertraut und bedient sie bald intuitiv. Innerhalb weniger Stunden Schulung durch qualifizierte Trainer kennen die Fachkräfte die neuen Features und wissen sie effizient zu nutzen. Dies sowie Ausfallsicherheit und einfaches Handling spielen im Hochdurchsatzbereich eines im Schichtbetrieb arbeitenden Labors eine große Rolle. Bei vielen Mitarbeitenden im Team sind Rotationen, Krankheit und Urlaub an der Tagesordnung. Einfache Bedienlogik und rasches Einstellen auf das neue System gehören dann zu den elementaren Anforderungen. Wenn ein Institut das gesamte System umstellt und grundsätzlich neu mit dem cobas-Konzept arbeitet, erhalten die Fachkräfte eine umfassende Schulung. Nach kurzem Eingewöhnen sind auch hier die Abläufe bald vertraut. Zusätzlich unterstützen bedienerfreundliche Manuals, Trainingsunterlagen und persönliche Ansprechpartner die ersten Schritte.

### Kontinuität im Nachweisverfahren

Der hochkonsolidierte Immunoanalyser umfasst eine breite Palette für

infektionsserologische Parameter, Hormone, Tumormarker, Vitamine und kardiale Marker. Bis Ende 2016 stellt Roche Diagnostics beinahe alle der 105 immundiagnostischen Tests zur Verfügung. Dabei passen die Forscher des Hauses kontinuierlich das Portfolio an die Fortschritte der Diagnostik an.

Das Nachweisverfahren der Elektrochemilumineszenz bildet die technologische Basis aller heterogenen Immunoassays des Elecsys-Konzepts und aller e-Module der Marke cobas. Vereinfacht gesprochen lebt das Konzept von stabilen Ausgangsstoffen, die mithilfe von Polarisation einer Elektrodenoberfläche (dem Anlegen von Spannung) zu reaktionsfähigen Stoffen „verwandelt“ werden. Das Licht, das diese reaktionsfähigen Stoffe emittieren, ist proportional zu ihrer Konzentration. Die Anwender messen dieses Licht und ziehen daraus Aussage und Ergebnisse der Proben.

Dr. Joachim Eberle, Global Head of R&D Centralised and Point of Care Solutions bei Roche Diagnostics, erklärt den Prozess anhand eines Beispiels: „Eine Patientenprobe wird mit zwei unterschiedlich markierten Antikörpern inkubiert. Einer der Antikörper ist mit einem Ruthenium-Komplex markiert, an den anderen Antikörper ist Biotin gekoppelt. Die beiden Antikörper sind hochspezifisch für Bindungsstellen des nachzuweisenden Analyten, beispielsweise des Schilddrüsenhormons Thyroid stimulating hormone (TSH). Sie bilden mit dem Analyten aus der Patientenprobe während der Inkubation einen stabilen Immunkomplex nach dem Sandwich-Prinzip. Über den mit Biotin gekoppelten Antikörper binden die Antigen-Antikörper-Sandwichkomplexe an eine Festphase, die mit Streptavidin beschichtet ist. Diese Festphase sind paramagnetische Mikropartikel, die in einer Durchflussmesszelle durch Aktivierung eines Magneten an der Oberfläche einer Elektrode fixiert werden. Die nichtgebundenen Komponenten werden aus der Durchflussmesszelle herausgespült. In der Durchflussmesszelle findet die elektrochemische Nachweisreaktion statt, das heißt, hier geht nach Anlegen einer geeigneten elektrischen Spannung eine biologische Taschenlampe an. Dafür sind der mit dem Ruthenium-Komplex markierte Antikörper und eine Tripropylamin-haltige Lösung die wesentlichen Reaktionspartner. Während der elektrochemischen Reaktion gibt der Ruthenium-Komplex Lichtsignale ab, die zur Quantifizierung des Analyten gemessen werden.“

### In der Praxis erprobt

Den Härtest bestand das cobas e 801-Modul über neun Monate hinweg

im MVZ-Labor Dr. Limbach in Heidelberg. Prof. Dr. Peter Findeisen kennt die Anforderungen der Praxis: Qualitätssicherungsmaßnahmen, Akkreditierungen und kontinuierliche Prozessoptimierung prägen den Standard der Laboranalytik. Seine Erwartungen waren entsprechend hoch und wurden getroffen: „Die Reproduzierbarkeit aller verfügbaren Parameter war wirklich sehr gut. Es ist aus meiner Sicht durchaus erstaunlich, dass bei immunologischen Methoden mittlerweile ein so geringer Variationskoeffizient möglich ist, wie wir ihn bisher nur von klinisch-chemischen Parametern kennen. Die Abweichungen zwischen den verschiedenen Messzellen eines Gerätes, aber auch die Vergleichbarkeit verschiedener cobas e 801-Module aus unterschiedlichen Laboratorien ist exzellent. Sogar die Vergleiche der unterschiedlichen Gerätegenerationen (E170 versus e 602 versus e 801) zeigen

zu einem ausgereiften Konzept, welches mit den Anforderungen wächst. Die Investition bleibt somit geschützt. Kliniken und Labors verlassen sich zu Recht darauf, dass Roche als eines der führenden Unternehmen im Markt die wachsenden Anforderungen durch Medizin und Forschung kontinuierlich in praktische Features umsetzt.

### Entwicklung für den Patienten – Roche in Penzberg

Am Roche-Standort Penzberg vor den Toren Münchens erforschen, entwickeln und produzieren rund 5.600 Mitarbeitende diagnostische Tests und Einsatzstoffe, biopharmazeutische Wirkstoffe sowie Analyse-Systeme. Als weiteres Thema kümmern sie sich um therapeutische Proteine. Dr. Joachim Eberle verantwortet die Prozesse als Global Head of R&D Centralised and Point of Care Solutions



Der verfügbare Grad an Exaktheit und Durchsatzstärke des cobas e 801 Moduls kommt wohl kaum jemals in vollem Umfang zur Geltung. Gleichwohl benötigt der klinische Alltag die jeweiligen Features in diesem elaborierten Ausmaß und verbessert dadurch die Behandlungsqualität erheblich. Ein Beispiel für das Mögliche: Aktuell leben auf der Erde etwa 7,4 Mrd. Menschen. Wenn einer dieser Menschen eine blaue Mütze tragen würde, wäre das cobas e 801 Modul mit der Elektrochemilumineszenz in der Lage diese Person zu identifizieren – und das in 18 Minuten.

eine sehr gute Korrelation, sodass ein Wechsel der Plattformen stark vereinfacht wird.“

### Ein Konzept für die Immundiagnostik

Die cobas modular platform bietet ein Konzept für den Hochdurchsatz von 3 bis 15 Millionen Tests pro Jahr, das seit seiner Einführung 1996 kontinuierlich verändert, erweitert und angepasst wurde. Den Entwicklern gelang es immer wieder, wissenschaftliche Erkenntnisse der modernen Medizin und Physik zu integrieren und deren Anforderungen in Form von Upgrades umzusetzen. Diese Historie aus engem Austausch mit Anwendern und dem Integrieren neuester Erkenntnisse führt

Roche Diagnostics. Sein Erfolgsrezept sieht er in der Mischung aus internationaler Kooperation und Nähe zum Kunden: „Der wichtigste Erfolgsfaktor war die nahtlose Zusammenarbeit verschiedener Funktionen über Standorte und Kontinente hinweg. So waren wir in der Lage, dieses überzeugende immundiagnostische Modul auf den Weg zu bringen. Hinzu kommt, dass wir sehr gut mit unseren Vertriebskollegen zusammenarbeiten. Sie haben ihr Ohr am Markt und versorgen uns mit wichtigen Impulsen aus den Kundenanforderungen.“ Weitere Informationen finden sie unter [www.roche.de/e801](http://www.roche.de/e801) ■■

| [www.roche.de](http://www.roche.de) |

# ZIRKULIERENDE DNA IM BLUT – EIN NEUES UNIVERSUM IN DER LABORMEDIZIN

„Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gesetzt.“ Diesem Ausspruch des berühmten Internisten Prof. Dr. Franz Vollhardt, der zu Anfang des 20. Jahrhunderts die deutsche Medizin nachhaltig geprägt hat, wird jeder Diagnostiker wohl uneingeschränkt zustimmen.



Prof. Dr. Michael Neumaier

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

Die Leistungsfähigkeit der diagnostischen Medizin ist durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten 20 Jahre immens gestiegen. Sie beruht nicht etwa nur auf der steigenden Zahl ständig neuer Biomarker, die sich als Surrogatmarker für das Krankheitsgeschehen nutzen lassen. Vielmehr lehren uns die pathobiochemischen Erkenntnisse, heute die „Mechanik“ von Krankheitsentstehung und -verlauf weitaus besser zu begreifen.

Wahrscheinlich ist dies in den letzten Jahren nirgends besser zu beobachten als in der Onkologie. Im Rahmen von Tumorentstehung und -progress treten durch kritische molekulargenetische Defekte vielfältige Umprogrammierungen des Stoffwechsels in einer Zelle auf. Diese Defekte sind oft spezifische und funktionelle Marker wichtiger Funktionen der Biologie des Tumors (Driver Mutationen). Da gegen eine zunehmende Zahl wichtiger molekularer Defekte heute tumorwirksame spezifische Biologicals entwickelt werden können (targeted therapy), haben diese diagnostischen Marker zum anderen auch eine direkte Therapie-steuernde Bedeutung (companion diagnostics). War bisher die molekulare Diagnostik zur Aufklärung der wichtigen genetischen Defekte der Gewebeuntersuchung vorbehalten, so kündigt sich durch die sogenannte zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) ein fundamentaler Paradigmenwechsel an.

Die Entdeckung, dass zellfreie DNA sowohl beim gesunden als auch kranken Menschen im Blut zirkuliert (cfDNA) und ausreichend stabil ist, um aus einer einfachen Blutprobe isoliert und

analysiert werden zu können, ist an sich nicht neu. cfDNA wird im Rahmen unterschiedlichster Erkrankungen durch Gewebeumbau und -zerstörung aus untergehenden Zellen frei und passager im Blut nachweisbar. So korrelieren erhöhte Konzentrationen von cfDNA bei schweren Infektionen und Organdysfunktionen mit klinischen Scores und sind ein Prognosemarker bei Schwerstkranken. Auch bei Myokardinfarkt und Stroke wurden erhöhte Konzentrationen von cfDNA und ihre Korrelation mit der Auslenkung anderer Laborparameter beschrieben. In der Transplantationsmedizin wird zirkulierende Donor-DNA bei Trans-

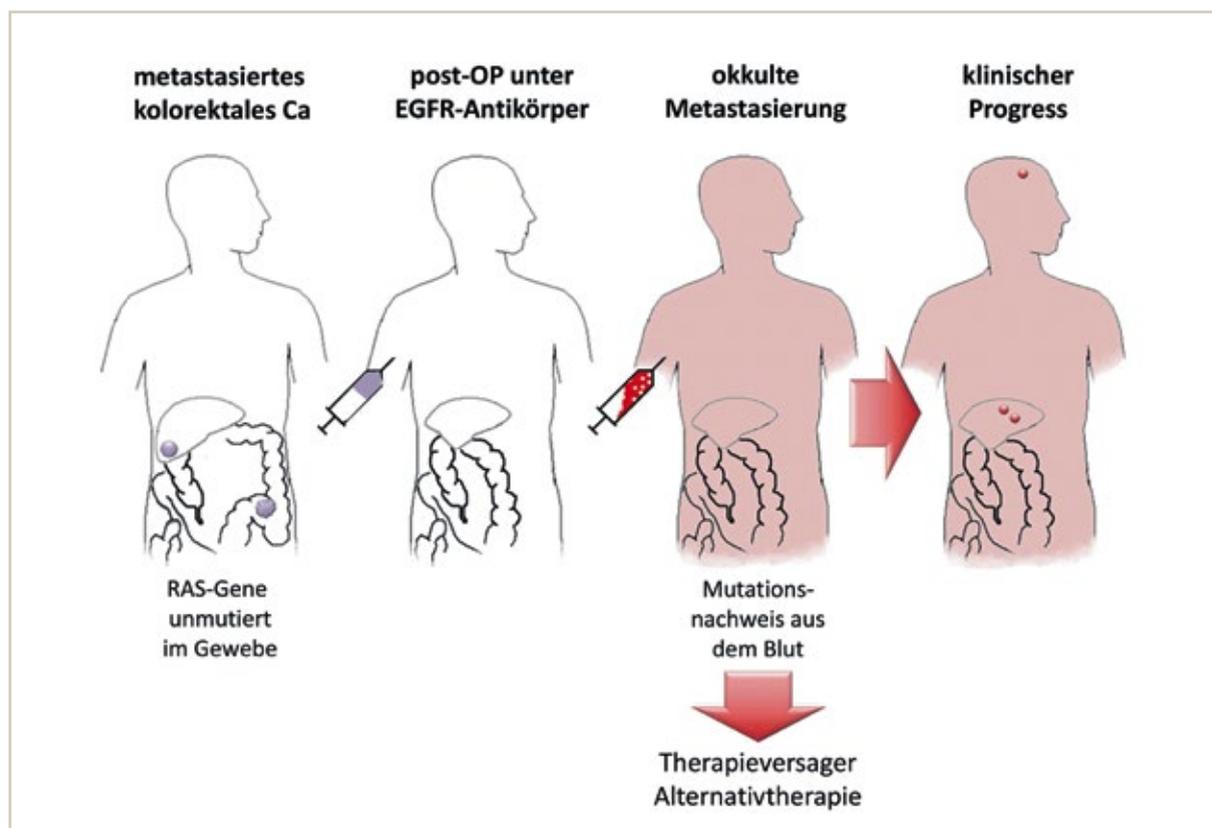
plantationspatienten im Rahmen einer Transplantatabstoßung verstärkt nachweisbar. Den Durchbruch für die onkologische Diagnostik geht aber auf die Arbeiten von Denis Lo und Mitarbeiter zurück, die schon vor Jahren zeigten, dass im Blut schwangerer Frauen fetale cfDNA nachweisbar ist und genutzt werden kann, das Genom des noch ungeborenen Kindes vollständig aufzuklären.

Die Labordiagnostik maligner Erkrankungen ist eine zentrale und umfangreiche diagnostische Aufgabe der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin. Im Rahmen des Tumorstadiums wird aus den verschiedensten Gründen z.B. durch Nekrose oder Apoptose ständig Tumor-DNA freigesetzt, die dann über die aus dem Tumor abfließenden Venen ins periphere Blut gelangt – die Vene ist quasi der „Auspuff des Tumors“. Mittels molekularer Amplifikations-Methoden lassen sich entsprechend Genmutationen im Tumor in der zirkulierenden TumordNA (ctDNA) sehr sensitiv nachweisen. Die Konzentration von ctDNA korreliert dabei mit der Tumorlast, ist aber in gewisser Weise auch von der Tumorart abhängig. So werden bei Kolon- oder Brustkrebs höhere Konzentrationen mutierter ctDNA gefunden als z.B. beim Glioblastom. Es sind im

Wesentlichen zwei zentrale Vorteile, welche durch den Nachweis von ctDNA entstehen und diese neue Diagnostikstrategie so außergewöhnlich machen.

## Worin liegt der Quantensprung?

Zum einen sind die im Rahmen der Diagnostik analysierten Mutationen ausschließlich im Tumor vorhanden, und gesunde Gewebe weisen sie nicht auf. Entsprechend ist der Nachweis von Tumormutationen im Plasma durch leistungsfähige molekulare Methoden hochspezifisch für das Wiederauftreten der malignen Erkrankung. In Kombination mit der hohen analytischen Sensitivität der molekularen Nachweisverfahren bedeutet dies eine erhebliche Steigerung des positiv prädiktiven Wertes bei den positiven Untersuchungsergebnissen z.B. gegenüber den recht eingeschränkt sensitiven und spezifischen klassischen Serum-Tumormarkern, die seit den 1980er Jahren einzig verfügbar sind. In mehreren Studien erbrachte der positive Nachweis von ctDNA im Plasma gegenüber der regulären Diagnostik von Rezidiven eine diagnostische Vorlaufzeit von bis zu neun Monaten. Auch wurde eine hohe Konkordanz zwischen der Wiederfindung von Tumormutationen, die zuvor im Gewebe



Bedeutung der ctDNA: (a) im Tumorgewebe kein Nachweis von RAS-Mutationen; (b) Tumor-resezierter Patient unter Therapie mit EGF-Rezeptor-Antikörper; (c) Nachweis RAS-mutierter ctDNA im Blut zeigt klinisch imminentes Therapieversagen und legt ggf. Therapieänderung nahe; (d) klinisch apparentes Therapieversagen

nachweisbar waren, und den Ergebnissen im Plasma gefunden.

Der zweite zentrale Fortschritt erklärt sich aus der biologischen Bedeutung, welche molekulargenetische Treiber Mutationen für die Progression von Tumorerkrankungen besitzen können. So profitieren Patienten mit malignem Melanom von modernen kleinemolekularen Therapeutika wie z. B. Vemurafenib dann, wenn der Tumor eine Mutation im BRAF-Gen aufweist. Patienten ohne Mutation profitieren von der Therapie nicht. Umgekehrt verhält es sich beim metastasierten kolorektalen Karzinom (siehe Abb.). Patienten, deren Tumor keine Mutationen in den RAS-Genen aufweisen, profitieren von einer selektiven Behandlung mit Antikörpern gegen den EGF-Rezeptor. Da RAS-Defekte bei diesem Tumor häufig sind, empfiehlt sich vor Therapiebeginn zunächst die Testung am Tumorgewebe. Im Verlauf kommt es jedoch relativ häufig zu RAS-Mutationen, durch welche die Antikörpertherapie unwirksam gemacht wird. Eine zunehmende Zahl von Studien legt nahe, dass mit empfindlichen Methoden des Nachweises von RAS-Mutationen im Plasma ein imminentes Therapie-



© Kirsty Pargeter - Fotolia.com

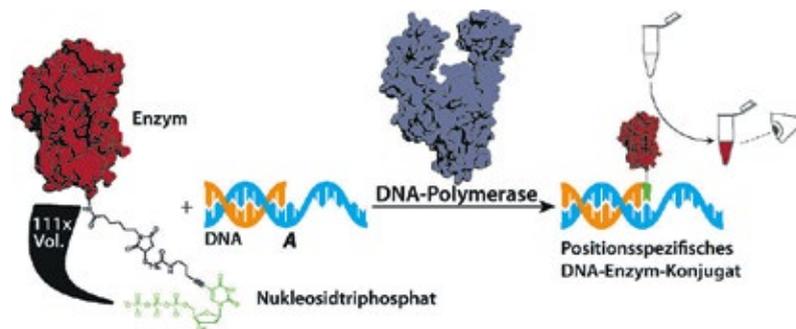
versagen frühzeitiger nachgewiesen werden kann, als dies durch andere diagnostische Modalitäten angezeigt wird. Dies ermöglicht gegebenenfalls Anpassungen oder das frühe Ausweichen auf andere in diesen Situationen noch als wirksam einzustufende Therapiealternativen.

Da die hochempfindlichen Methoden zum Nachweis von ctDNA derzeit noch aufwendig und wenig robust sind, ist ihre Durchführung an spezialisierten labormedizinischen Einrichtungen mit entsprechendem Qualitätssicherungsmanagement gut aufgehoben. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich der Umfang der Companion-Diagnostik deutlich ausweiten wird, sollten sich die Erfolg versprechenden Ergebnisse auf breiter Front bestätigen. Sorgfältige Health-Technology-Assessment-Ansätze sollten frühzeitig starten, um für unser Gesundheitssystem die Auswirkungen dieser Diagnostik nicht nur bzgl. ihrer Kosten, sondern auch hinsichtlich ihrer Effizienzpotentiale bzgl. der sehr teuren medikamentösen Krebstherapien zu analysieren – ganz im Sinne des eingangs gemachten Zitats.

| <https://w2.umm.de> |

## GENTESTS MIT DEM BLOSSEN AUGE

DNA-Polymerasen vervielfältigen unsere DNA. Damit sich keine Fehler ins Erbgut einschleichen, müssen sie sehr genau arbeiten.



Die DNA-Polymerase baut ein Nucleotid an den DNA Strang an, welches mit einem Protein verknüpft ist. Foto: Wiley-VCH

Dr. Renate Hoer, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt

■ Trotzdem akzeptieren sie Bausteine, an die große Proteine gekoppelt wurden, wie deutsche Wissenschaftler in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* berichten. Darauf basierend entwickelten sie mit bloßem Auge auswertbare Detektionssysteme für die Genotypisierung von DNA und RNA, die Wege zu einer neuen Vor-Ort-Diagnostik eröffnen könnten.

DNA-Polymerasen lesen einen DNA-Einzelstrang ab und bauen das komplementäre Gegenstück Nucleotid für Nucleotid zusammen. Obwohl sie die Form des einzubauenden Nucleotids „erkennen“ müssen, akzeptieren Polymerasen auch leicht veränderte Nucleotide. Dies wird in der Biotechnologie genutzt, um beispielsweise Markierungen anzubringen. Das Team um Andreas Marx von der Universität Konstanz konnte zeigen, dass hochs-

elektiv arbeitende DNA-Polymerasen auch Nucleotide in einen DNA-Strang einbauen, die mit großen Proteinen wie Meerrettich-Peroxidase verknüpft sind – obwohl diese „Fracht“ mehr als hundertmal größer ist als das Nucleotid selbst. Einzige Voraussetzung: Ein Verbindungsstück zwischen Protein und Nucleotid muss einen Mindestabstand sicherstellen.

Diese erstaunliche Erkenntnis haben die Forscher ausgenutzt, um Detektionssysteme zu entwickeln, die die Anwesenheit einer spezifischen DNA oder RNA mit bloßem Auge erkennbar anzeigen. Auf diese Weise könnten beispielsweise Genabschnitte nachgewiesen werden, die mit Erbkrankheiten oder Krebserkrankungen in Zusammenhang stehen.

Für einen solchen Test wird ein Primer, ein kurzes DNA-Segment, das komplementär zu der gesuchten Sequenz ist, auf einem Träger fixiert. Ist in der dann zugegebenen Probe der gesuchte DNA-Abschnitt vorhanden, bindet der entsprechende Einzelstrang (Templat) an den Primer. Bereits eine einzige falsche Base verhindert diese Anbindung. Anschließend werden eine DNA-Polymerase und Hybride aus Nucleotid und Meerrettich-Peroxidase zugegeben. Ist ein Templat am Primer gebunden, wird die Polymerase aktiv und kuppelt das passend ausgewählte Nucleotid-Hybrid an. Ungebundenes Hybrid wird durch Waschen entfernt und dann ein farbloses Reagenz zugegeben, das von der Meerrettich-Peroxidase zu einem rot-bräunlichen

Farbstoff umgesetzt wird. Mit bloßem Auge lässt sich anhand der Färbung die Konzentration des gesuchten DNA-Abschnitts mit dem bloßen Auge abschätzen. Kolorimetrisch ließ sich noch 1 fmol nachweisen.

Auch eine ganz gezielte Suche nach definierten Punktmutationen gelingt. Der Primer muss dazu direkt vor der relevanten Stelle enden. Das Templat bindet dann zwar, aber das Nucleotid-Enzym-Hybrid wird nur angekuppelt, wenn das Templat an dieser Stelle die gesuchte Base aufweist.

Mit einer anderen Polymerase gelang den Forschern außerdem der Nachweis spezifischer bakterieller RNA; ein Ansatz, der für die Identifikation von Pathogenen sehr interessant ist.

Da die verwendeten Polymerasen bei Raumtemperatur arbeiten, kann auf aufwendige Laborausstattungen wie Thermocycler verzichtet werden. Einsätze direkt beim Patienten oder an abgelegenen Orten sind daher möglich.

| [www.uni-konstanz.de](http://www.uni-konstanz.de) |



# SCHNELLERE RISIKOBEWERTUNG BEI LEGIONELLENEXPOSITION

Eine kulturunabhängige Serotypisierung von *Legionella pneumophila* für Wasser-, Luft- und Urinproben kann Ausbruchsherde zügiger identifizieren.

M.Sc. Catharina Kober,  
Priv.-Doz. Dr. Michael Seidel, Institut für Wasserchemie und Chemische Balneologie der Technischen Universität München,  
Prof. Dr. Caroline Herr,  
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München



Prof. Dr. Caroline Herr



M.Sc. Catharina Kober  
Foto: Fotostudio Lorch



Priv.-Doz. Dr. Michael Seidel

*pneumophila* in einem Schnellverfahren kulturunabhängig zu ermöglichen. Dieses kombiniert eine Aufkonzentrierung und eine komplette Serotypisierung mittels einer Mikroarray-Analysenplattform (MCR-Technologie). Durch Vermessung von sowohl Wasser- und Luftproben als auch Urinproben von Legionellose-Patienten auf demselben Gerät (MCR 3) können Ausbruchsherde schneller identifiziert und nachgewiesen werden, was die Risikobewertung enorm verbessert. Maßnahmen zur Lageaufklärung und Schadensbewältigung können zukünftig schneller eingeleitet werden, als es bislang bei den Ausbrüchen wie z. B. in Ulm (2010), Warstein (2013), Jülich (2014) und Bremen (2015/2016) möglich war.

Um die Konzentrationen realer Wasserproben in den Konzentrationsbereich einer Mikroarray-Immunoassay-Messung zu bringen, werden die Legionellen vor Verwendung mittels monolithischer Adsorptions-Filtration und zentrifugaler Ultrafiltration aus einer großen Wassermenge (10 l) in ein geringeres Volumen (1 ml) überführt.

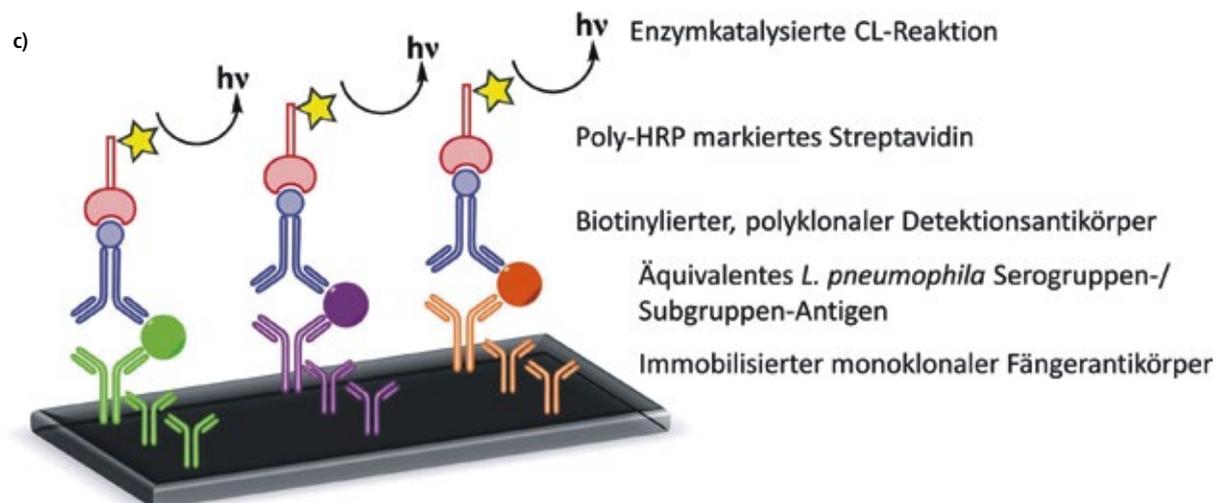
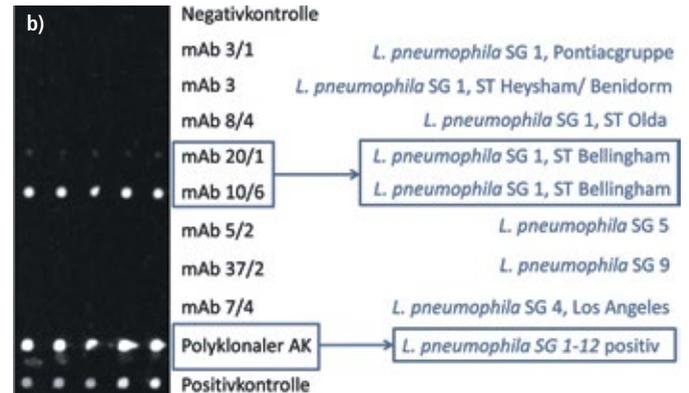
## Kulturunabhängige Detektion von *Legionella pneumophila*

Die von der ISO 11731 und DIN EN ISO 11731-2 vorgeschriebene Methode zur Detektion von Legionellen ist das Kulturverfahren, welches jedoch erst nach ca. zehn Tagen Inkubation positive Ergebnisse liefert und lediglich Auskunft über das Vorhandensein von *Legionella* spp. gibt. Im Rahmen von Voruntersuchungen am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit konnte gezeigt werden,

dass über Antikörper-Mikroarrays eine Serotypisierung von *L. pneumophila* möglich ist. Im BMBF-Projekt „LegioType“ (FKZ: 13N13698), welches im Rahmen des Programms „Zivile Sicherheit – Schutz vor biologischen Gefahrenlagen und Pandemien“ aufgelegt wurde, arbeiten momentan das Institut für Wasserchemie und Chemische Balneologie (Leitung: Prof. Dr. Reinhard Nießner), das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und die TU Dresden daran, zukünftig eine komplette Identifikation von *L.*

Legionellen sind gramnegative, nicht sporenbildende, fakultativ aerobe Bakterien der Familie der Legionellaceae mit weltweit etwa 50 bekannten Legionellenarten und ca. 70 verschiedenen Serogruppen. Von diesen gelten alle als potentiell humanpathogen. Als hochinfektiös wird die Spezies *Legionella pneumophila* eingestuft, welche 90% der bekannten Fälle an Legionellose auslösen. Von den 16 bekannten Serogruppen (SG) der *L. pneumophila* gilt SG 1 als hochpathogen, da von ihr 80% der Legionellose-Infektionen ausgehen.

Zum Schutz der Bevölkerung wurde im November 2011 ein spezieller Maßnahmenwert für *Legionella* spp. für Anlagen der Trinkwasser-Installation eingeführt. In einer Neufassung der Trinkwasserverordnung im März 2016 wird der Schutz des Trinkwassers und der Menschen erneut bekräftigt. So müssen seit spätestens 2013 öffentlich zugängliche Trinkwasseranlagen, die eine Großanlage zur Trinkwassererwärmung enthalten, jährlich, gewerblich genutzte Trinkwasseranlagen in einem dreijährigen Zyklus kontrolliert werden. Der technische Maßnahmenwert zur Meldung liegt bei einer Detektion von mehr als 100 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro 100 ml Wasserprobe. Weitere Infektionsquellen stellen vor allem Verdunstungskühlanlagen dar, deren Kühlprinzip auf der Verdunstung von Wasser beruht, wobei Aerosole entstehen. So besitzen Verdunstungskühlanlagen zwar häufig Tropfenabscheider, und das Prozesswasser wird mit Bioziden behandelt, jedoch kann eine vollständige Verhinderung von Aerosolabgabe an die Umgebung nicht gewährleistet werden.



a) Automatisierte Mikroarray-Analyseplattform MCR 3, b) Beispielbild eines Antikörper-Mikroarray zur monoklonalen Subtypisierung von *L. pneumophila*, c) Prinzip des CL-Sandwich-Mikroarray-Immunoassays

Foto: Lehrstuhl für Analytische Chemie, TUM

## Antikörper-Mikroarrays auf MCR 3

MCR 3 beruht auf der automatisierten Prozessierung von flussbasierten Mikroarray-Chips zur Auslesung von Chemilumineszenz-Bildern. Mehrere Fängerantikörper können hier mithilfe eines automatisierten Chemilumineszenz-Auslesesystems gleichzeitig auf demselben Mikroarray detektiert werden. Der Mikroarray befindet sich in einem mikrofluidischen Messkanal. Aufgrund des heterogenen Assayprinzips können auch komplexe Matrices verwendet werden, ohne störende Hintergrundsignale oder zusätzliche Lichteinflüsse zu erhalten. Somit wird ausschließlich der Analyt durch die immobilisierten spezifischen Antikörper detektiert. Die Aufnahme der Chemilumineszenz-Reaktion erfolgt mit hochempfindlicher CCD-Kamera.

Für den Mikroarray werden kommerzielle Glaschips verwendet, welche durch Silanisierung und Behandlung mit Jeffamine ED-2003 funktionalisiert werden. Durch chemische Aktivierung können die Antikörper an ihren Ami-

nogruppen beim Spottingprozess immobilisiert werden, nicht gebundene Stellen werden zur Vermeidung unspezifischer Bindung geblockt.

Das Messprinzip beruht auf einem Sandwich-Immunoassay. Hierbei werden spezifische Fängerantikörper auf der Chipoberfläche immobilisiert. Diese binden an die Lipopolysaccharidhaltige Zellwand von *L. pneumophila*, welche für verschiedene Serogruppen und Subtypen unterschiedliche, signifikante Zuckersequenzen enthalten.

Die gebundenen Bakterienzellen werden mit einem polyklonalen, biotinylierten Detektionsantikörper nachgewiesen. Durch eine Chemilumineszenz-Reaktion, nach Zugabe von Luminol und Wasserstoffperoxid, katalysiert durch Meerrettich-Peroxidase, erfolgt eine Quantifizierung an jedem Spot des Antikörper-Mikroarrays.

### Bisherige Ergebnisse

In vorangegangenen Versuchen und Messreihen konnten bereits mehrere

Fängerantikörper auf der aktivierten Glasoberfläche des Mikroarray-Chips immobilisiert und eine Detektion einiger Stämme von *L. pneumophila* SG 1 erfolgreich durchgeführt werden (Doktorarbeit Fr. Anika Wunderlich). Die verwendeten monoklonalen Antikörper (mAb) entstammen dem „Dresden-Panel“ (Lück, Technische Universität Dresden). Mit den monoklonalen Antikörpern kann bisher eine eindeutige Zuordnung von *L. pneumophila* SG1 ST Bellingham erfolgen (siehe Abb.). Die Stämme OLDA, Heysham, Benidorm, Knoxville und Philadelphia können bisher in einzelnen Gruppen zugeordnet werden. Hier wird das Panel zukünftig mit entsprechenden monoklonalen Antikörpern erweitert, um eine eindeutige Identifikation zu ermöglichen. Ein zusätzlicher polyklonaler Antikörper testet auf *L. pneumophila* SG1-12 als Summenparameter.

Das Messverfahren soll dem Ausbruchmanagement der Landesgesundheitsämter und der klinischen Diagnostik zugänglich gemacht wer-

den. Im Verlaufe des Projektes vom Bundesministerium für Bildung und Forschung werden insgesamt 23 monoklonale und ein polyklonaler Fängerantikörper auf den Chip aufgebracht. Durch die Anzahl unterschiedlicher Antikörper wird eine komplette monoklonale Subtypisierung innerhalb von ca. 40 Min. ermöglicht. Durch Anreicherungsverfahren können Patientenproben mit Umweltproben kulturunabhängig verglichen werden. Mit den etablierten Methoden wird das Ausbruchmanagement nicht nur erleichtert, sondern auch entscheidend verbessert. Eine Zuordnung und Eliminierung der Infektionsquelle ist zeitnah möglich. Mit den Ergebnissen wird ein Maßnahmenkatalog für den Ausbruchfall der Legionellose erarbeitet, der in eine VDI/DIN-Richtlinie der Kommission Luftreinhaltung übernommen werden soll. ■■

| [www.sifo.de](http://www.sifo.de) |

| [www.ws.chemie.tu-muenchen.de/groups/seidel](http://www.ws.chemie.tu-muenchen.de/groups/seidel) |

## ZWISCHEN DEN GENEN LESEN

Forscher um Patrick Cramer vom MPI für biophysikalische Chemie und Julien Gagneur von der TU München haben jetzt eine Methode entwickelt, mit der sich regulatorische DNA-Bereiche aufspüren lassen, die aktiv sind und Gene steuern.

**Dr. Carmen Rotte, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen**

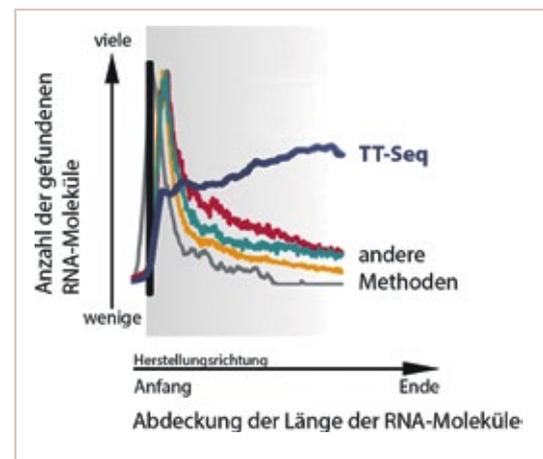
■■ Die Gene in unserer DNA enthalten die Baupläne für Proteine, die praktisch alle Prozesse in unseren Zellen ausführen und steuern. Doch damit jedes Protein zur rechten Zeit am rechten Ort in unserem Körper seine Aufgaben erfüllen kann, muss die Aktivität des dazugehörigen Gens genau kontrolliert werden. Diese Funktion übernehmen regulatorische DNA-Bereiche zwischen den Genen, die als hochkomplexes Steuerungswerk fungieren. „Regulatorische DNA-Bereiche sind u.a. lebenswichtig für die Entwicklung des Menschen, den Erhalt von Geweben und die Immunantwort“, erklärt Patrick Cramer, Leiter der Abteilung Molekularbiologie am Max-Planck-Institut für

biophysikalische Chemie. „Darüber hinaus spielen sie bei vielen Krankheiten eine wichtige Rolle. Krebs- und Herz-Kreislaufpatienten beispielsweise haben genau in diesen DNA-Abschnitten viele Veränderungen“, so der Biochemiker.

Wenn regulatorische DNA-Bereiche aktiv sind, werden von ihnen zunächst RNA-Kopien erstellt. „Die daraus resultierenden RNA-Moleküle haben für uns Forscher allerdings einen großen Nachteil: Sie werden von der Zelle rasch wieder abgebaut und lassen sich daher bislang nur schwer aufspüren“, berichtet Julien Gagneur, Technische Universität München. „Aber gerade die sehr kurzlebigen RNA-Moleküle wirken oft als lebenswichtige molekulare Schalter, die Gene gezielt aktivieren, wenn sie an einem bestimmten Ort des Körpers benötigt werden. Ohne diese Schalter würden unsere Gene nicht funktionieren.“

### Anker für kurzlebige molekulare Schalter

Björn Schwalb und Margaux Michel, Mitarbeiter in Cramers Team, ist es gemeinsam mit Benedikt Zacher von Gagneurs Gruppe nun gelungen, eine hochempfindliche Methode zu entwickeln, mit der sich auch sehr kurzlebige RNA-Moleküle einfangen und identifizieren lassen – das sog. TT-Seq (für englisch: transient transcriptome sequencing). Um die RNA-Moleküle



Die TT-Seq-Methode (hier dunkelblau) erlaubt Wissenschaftlern, sich ein sehr viel umfassenderes Bild aller RNA-Moleküle in der Zelle zu machen, als es mit bisher existierenden Methoden möglich war.

Foto: Margaux Michel, Patrick Cramer, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

einzufangen, verwendeten die drei Nachwuchsforscher einen Trick: Sie verabreichten den Zellen für einige Minuten ein Molekül, das als eine Art Anker wirkt. Die Zellen bauten daraufhin diesen Anker in jede RNA ein, die sie in der Versuchszeit herstellten. Mithilfe des Ankers konnten die Wissenschaftler schließlich auch die kurzlebigen RNA-Moleküle aus der Zelle herausfischen und untersuchen.

„Die so gefundenen RNA-Moleküle stellen eine Momentaufnahme aller DNA-Bereiche dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Zelle aktiv waren – der Gene ebenso wie der bislang schwer auffindbaren regulatorischen Bereiche zwischen den Genen“, erläutert Cramer. „Mit der TT-Seq-Methode haben wir jetzt das geeignete Werkzeug an der Hand, um etwas darüber zu lernen, wie Gene in ver-

schiedenen Zelltypen gesteuert werden und wie genregulatorische Programme arbeiten“, ergänzt Gagneur.

In vielen Fällen haben Forscher schon eine recht genaue Vorstellung davon, welche Gene bei einer bestimmten Krankheit eine Rolle spielen, kennen aber die daran beteiligten molekularen Schalter nicht. Die Wissenschaftler um Cramer und Gagneur hoffen, mithilfe der neuen Methode dazu beitragen zu können, wichtige Schlüsselmechanismen aufzudecken, die bei der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten eine Rolle spielen. In einem nächsten Schritt möchten sie ihre Methode unter anderem auf Blutzellen anwenden, um den Verlauf einer HIV-Infektion bei AIDS-Patienten besser zu verstehen. ■■

| [www.mpiipc.mpg.de](http://www.mpiipc.mpg.de) |

# ANTIKORRUPTIONSGESETZ – EINE ERSTE **BESTANDSAUFNAHME**

Die ersten Ermittlungsverfahren drohen. Die Folgen können auch bei einem späteren Freispruch verheerend sein. Dies sollte stets berücksichtigt werden.

Johannes Kalläne, Fachanwalt für Medizinrecht, medlegal Rechtsanwälte, Hamburg

■ Am 4. Juni 2016 ist das Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen, das Antikorruptionsgesetz, in Kraft getreten. Vorausgegangen waren verschiedene Gesetzesinitiativen in zwei Legislaturperioden. Das neue Gesetz verankert die Straftatbestände der Bestechlichkeit und Bestechung im Gesundheitswesen für Heilberufe im Strafgesetzbuch (StGB). Durch die neuen Paragraphen 299a, 299b und 300 sollen strafrechtliche Lücken im Bereich der Korruption geschlossen werden. Entsprechende Verstöße sollen mit Geldstrafe oder Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren geahndet werden. In besonders schweren Fällen droht eine Freiheitsstrafe von drei Monaten bis zu fünf Jahren. Gerade im Bereich unzulässiger Kooperationen ist diese Strafverschärfung schnell verwirklicht.

## Die neue Regelung der §§ 299a und 299b Strafgesetzbuch

Die meisten Publikationen der vergangenen Wochen beschränken sich auf eine Interpretation der Norm, ein Abdruck des Gesetzestextes findet sich so gut wie gar nicht. Deshalb soll hier zunächst die wichtigste Regelung, der § 299a StGB zitiert werden:

„Wer als Angehöriger eines Heilberufs, der für die Berufsausübung oder die Führung der Berufsbezeichnung eine staatlich geregelte Ausbildung erfordert, im Zusammenhang mit der Ausübung seines Berufs einen Vorteil für sich oder einen Dritten als Gegenleistung dafür fordert, sich versprechen lässt oder annimmt, dass er

1. bei der Verordnung von Arznei-, Heil- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten,
2. bei dem Bezug von Arznei- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten, die jeweils zur unmittelbaren Anwendung durch den Heilberufsange-



Johannes Kalläne

hörigen oder einen seiner Berufshelfer bestimmt sind, oder

3. bei der Zuführung von Patienten oder Untersuchungsmaterial einen anderen im inländischen oder ausländischen Wettbewerb in unlauterer Weise bevorzugen, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.“

§ 299b StGB regelt mit einem nahezu spiegelbildlichen Text den umgekehrten Fall, die Bestechung ([https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/\\_299b.html](https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/_299b.html)).

## Besonders schwere Fälle im Gesundheitswesen oft verwirklicht

Nach § 300 StGB wird eine Tat nach den §§ 299a und 299b in besonders schweren Fällen mit Freiheitsstrafe von drei Monaten bis zu fünf Jahren bestraft. Ein solcher Fall liegt „in der Regel vor, wenn

1. die Tat sich auf einen Vorteil großen Ausmaßes bezieht oder
2. der Täter gewerbsmäßig handelt oder als Mitglied einer Bande, die sich zur fortgesetzten Begehung solcher Taten verbunden hat.“

Besonders interessant ist es, „das Pferd von hinten aufzuzäumen“ und mit § 300 StGB zu beginnen. Wenn nämlich im Gesundheitswesen einer der Tatbestände der §§ 299a oder 299b StGB verwirklicht sein sollte, dann wird es sich oft nicht nur um eine einmalige, sondern vielmehr um eine sich wiederholende Verwirklichung im Rahmen einer laufenden Geschäftsbeziehung bzw. im Rahmen einer laufenden Kooperation handeln. Mit anderen Worten werden die Beteiligten oftmals „in der Absicht handeln, sich durch wiederholte Taten eine nicht nur

vorübergehende Einnahmequelle zu sichern“. Genau so lautet aber die Definition der Gewerbsmäßigkeit, die zur Strafverschärfung gemäß § 300 StGB führt. Eine Bande wiederum besteht schon, wenn sich zumindest drei Personen zur fortgesetzten Tatbegehung verabredet haben. Auch das wird bei laufenden Kooperationen schnell gegeben sein. Was ein „Vorteil großen Ausmaßes“ ist, ist unter Juristen umstritten. In der Rechtsprechung finden sich aber Größen zwischen 10.000 und 40.000 €. Mit anderen Worten muss im Falle der §§ 299a oder 299b StGB regelmäßig auch an § 300 StGB gedacht werden.

## Jeder Anfangsverdacht führt zu Ermittlungsmaßnahmen

Sofern aber einer der Fälle des § 300 StGB gegeben ist, kommt es zur Strafverschärfung, und zwar erheblich. Eine Geldstrafe ist dann nicht mehr möglich. Das ist nicht nur von Bedeutung im Falle einer Verurteilung, sondern vielmehr auch schon im Ermittlungsverfahren. Denn jede Ermittlungshandlung muss verhältnismäßig sein. D.h., im Falle einer höheren Straferwartung ist auch mit intensiveren Ermittlungsmaßnahmen zu rechnen. Zuvorderst zu nennen sind hier sicher Hausdurchsuchungen, umfassende Zeugenbefragungen und eben auch Untersuchungshaft.

Die Staatsanwaltschaft muss Ermittlungen aufnehmen, wenn ein sog. Anfangsverdacht vorliegt. D.h., es müssen ausreichende tatsächliche Anhaltspunkte für eine verfolgbare Straftat vorliegen. Anlass zur Prüfung von Ermittlungen ergibt sich beispielsweise aus Strafanzeigen, konkreten – auch anonymen – Hinweisen, z.B. von Wettbewerbern oder enttäuschten Mitarbeitern, aus Zeugenaussagen oder aufgrund amtlich erlangter Erkenntnisse. Diskutiert wird ferner, inwieweit auch die Erkenntnisse der Steuerverwaltung, der KVen oder der Krankenkassen herangezogen werden können.

## Folgen von Ermittlungsmaßnahmen

Die Folgen von Ermittlungsmaßnahmen können für die Betroffenen gravierend sein. Wenngleich sich sicher darüber streiten lässt, ob es in Anbetracht der gesetzlichen Unschuldsvermutung und der faktischen Wirkungen tatsächlichen verhältnismäßig ist, dass

die Staatsanwaltschaft im Falle von Ermittlungsmaßnahmen die Medien informiert, so ist dies doch die Realität. Solche Maßnahmen werden und sollen sicher auch in den kommenden Monaten zu einem ähnlichen Effekt führen, wie der sog. „Zumwinkel“-Effekt in den Steuerhinterziehungsverfahren der vergangenen Jahre. Die wirtschaftlichen und sozialen Schäden wie auch Kollateralschäden, die medial gesteuert lange vor einer Verurteilung oder einem Freispruch entstehen können, können für die Betroffenen, aber auch für die betroffenen Unternehmen oder deren Kooperationspartner erheblich sein. Dies gilt umso mehr dann, wenn eine große Abhängigkeit von Zuweisungen besteht und/oder die eigene Reputation von besonderer Bedeutung ist. Auch angestellte Geschäftsführer oder sonstige Mitarbeiter müssen im Falle von Ermittlungsmaßnahmen bereits mit einschneidenden arbeitsrechtlichen Maßnahmen rechnen.

Mangels einer gefestigten Rechtsprechung und oft auch mangels konkreter detaillierter Kenntnisse der ermittelnden Staatsanwälte über das Gesundheitswesen und seine Zusammenhänge wird es in der nächsten Zeit sicher ein weites Spektrum an unterschiedlichen Auslegungen der §§ 299a und 299b StGB geben. Darunter werden auch viele Fehlentscheidungen sein.

## Im Zweifel vorsorglicher Verzicht

Mithin ist jedem im Gesundheitswesen Tätigen dringend zu raten, alle korruptionsrelevanten Schnittstellen sorgfältig zu untersuchen. Wegen der großen Gefahren von Ermittlungsmaßnahmen sollte im Zweifel vorsorglich auf die relevante Betätigung verzichtet werden. Dies sollte eindeutig und nachvollziehbar dokumentiert werden. Ein Freispruch nach mehreren Jahren wiegt diesen Einsatz oder Verzicht regelmäßig nicht auf, weder für den Handelnden noch für das Unternehmen.

Hinzu kommt, dass die Feststellung eines Verstoßes weitere erhebliche Gefahren mit sich bringt. Beispielshaft zu nennen ist neben dem Verlust des Arbeitsplatzes der Verlust der Approbation, der Vertragsarztzulassung, der MVZ-Zulassung, ggf. sogar der Zulassung als Plankrankenhaus, der Entzug der Konzession nach § 30 GewO, umfassende Regresse der Kasernenärztlichen Vereinigungen und der Krankenkassen. ■■

| [www.medlegal.de](http://www.medlegal.de) |

# FISH: LÜCKENSCHLUSS ZWISCHEN LABOR UND KLINIK

FISH ist eine wertvolle Technik, die es erlaubt, Biofilm-assoziierte Infektionen in klinischem Material eindeutig zu diagnostizieren und entscheidende Informationen für eine erfolgreiche gezielte Antibiotika-Therapie zu liefern.

Priv.-Doz. Dr. Annette Moter, Dr. phil. nat. Judith Kikhney, Biofilmzentrum, Deutsches Herzzentrum Berlin und Charité Berlin

Infektionen zählen zu den wichtigsten Krankheitsbildern weltweit. Sie reichen von harmlosen Fällen bis zu lebensbedrohlichen Krankheiten. Schwere Infektionskrankheiten zählen zu den zehn häufigsten Todesursachen in Europa und stellen ein wachsendes Problem dar. Diese Situation wird durch die Zunahme antimikrobieller Resistenzen stark verschärft. Haupt-

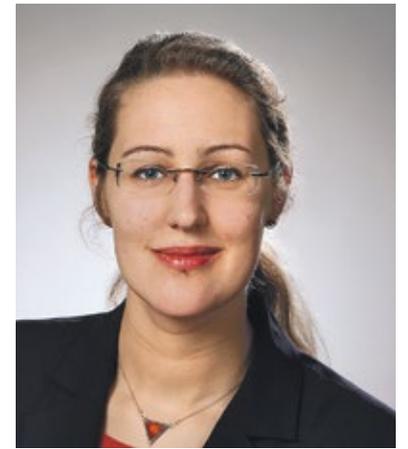
sache ist der Nachweis des Erregers durch die konventionelle mikrobielle Diagnostik häufig nicht möglich, da die Mikroorganismen sich dem herkömmlichen Nachweis entziehen. Ein Grund dafür ist die Organisation der Bakterien in Lebensgemeinschaften den Biofilmen.

## Warum ist es wichtig Biofilme zu diagnostizieren?

Biofilme sind komplexe Lebensgemeinschaften von Mikroorganismen, die sich auf künstlichen und natürlichen Oberflächen im menschlichen Körper ansiedeln. Diese Lebensform bietet den Mikroorganismen entscheidende Vorteile, wie Nahrungsketten, eine bis zu 1.000-fach erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Antibiotika und Schutz vor dem Immunsystem. Ein Problem ist, dass Biofilm-assoziierte Mikroorganismen durch konventionelle Diagnostikmethoden schwer identifizierbar sind. Patientenproben bleiben im Labor Kultur-negativ und der ursächliche Erreger unerkannt. Folgen sind eine fehlende oder ungezielte, breite Antibiotikatherapie mit allen negativen Folgen, wie Therapieversagen und



Priv.-Doz. Dr. Annette Moter



Dr. Judith Kikhney

welche sequenzabhängig an die ribosomale RNA der Bakterien binden. Dadurch lassen sich Mikroorganismen und Biofilme mikroskopisch sichtbar machen und gleichzeitig identifizieren, sowie Anzahl, Lokalisation und Aktivität quantifizieren. Dies ermöglicht einen weitaus früheren Beginn mit einer Erreger-spezifischen Medikation und einer Einschätzung des bisherigen Therapieerfolgs. Ärzte können schnell und sicher die richtige Diagnose stellen und die korrekte Therapie einleiten.

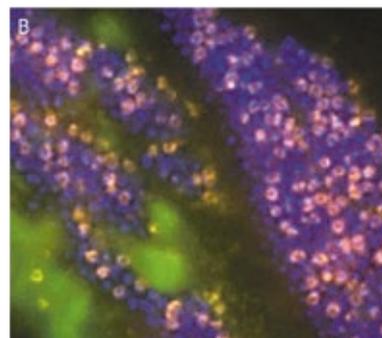
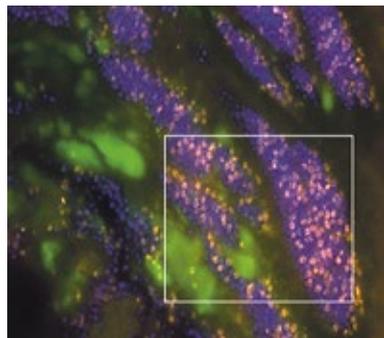
## Ein Anwendungsbeispiel ist die Endokarditis

Endokarditis ist eine lebensbedrohliche Biofilm-Infektion der Herzinnenhaut und -klappen. Sie geht mit einer äußerst hohen Letalität von bis zu 25% einher. Trotz vieler Fortschritte in der klinischen Versorgung ist die Endokarditis noch immer mit diagnostischen Herausforderungen und einer schlechten Prognose verbunden. In Deutschland wurde Endokarditis 2012 bei 17 von 100.000 Einwohnern, oder 14.250 Fälle insgesamt diagnostiziert, und es ist bislang kein Rückgang der Inzidenz zu beobachten. Zu den möglichen Ursachen hierfür zählen der steigende Anteil älterer Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen (z.B. degenerative Herzklappenerkrankungen), aber vor allem auch die zunehmende Anwendung invasiver diagnostischer und therapeutischer Techniken. So wurden 2012 in Deutschland 56.000 operative Eingriffe an Herzklappen durchgeführt, was einen Anstieg von über 20% gegenüber 2006 darstellt. All diese Eingriffe tragen ein hohes Infektionsrisiko mit sich. Explantierte Klappen mit Infektionsverdacht werden zur mikrobiologischen Analyse geschickt. Eine schnelle Erregerdiagnostik ist bei dieser gefährlichen Infektion von

größter Wichtigkeit. Nicht erkannte Pathogene können zu Fehlbehandlungen und Reinfektion des Klappenersatzes mit lebensbedrohlichen Konsequenzen führen. Dabei ist die existierende mikrobiologische Diagnostik bisher unbefriedigend, da antibiotische Vorbehandlungen bestehen und/ oder die Erreger schwer kultivierbar sind.

Mit Hilfe der FISH kann die Diagnose Endokarditis auch in kulturnegativen Fällen eindeutig gestellt werden. Dabei können die Erreger nicht nur identifiziert werden, sondern auch deren Menge, Lokalisation, Aktivität und Organisation in Biofilmen bestimmt werden, was in Folge eine gezielte und in Dauer und Dosierung optimierte Antibiotikatherapie erlaubt.

Millionen Patienten weltweit profitieren von permanenten Implantaten aus verschiedenen Biomaterialien, wie z.B. Gelenkprothesen, Stents, vaskulären Transplantaten und Schrittmachern, oder von temporär eingesetzten Fremdkörpern wie intravaskuläre und Urinkatheter. Alle diese Implantate sind gefährdet, von Mikroorganismen besiedelt zu werden und zu Device-assoziierten Infektionen zu führen. Solche Fremdkörper-Infektionen sind einer der wichtigsten Gründe für das klinische Versagen, beeinträchtigte Funktionalität und reduzierte Lebensdauer der medizinischen Devices. Bei kardiovaskulären Fremdkörpern, wie Schrittmachern, Kunstherzen, Herzklappenprothesen und Drainagen ist es nicht nur essentiell, die Erregeridentität zu kennen, sondern auch zu wissen an welchem Teil des Implantats der Biofilm zu finden ist. FISH ist in der Lage auf Fremdkörperoberflächen Pathogene zu identifizieren und zu lokalisieren.



Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) einer Herzklappen-Prothese bei Re-Infektion mit *Staphylococcus aureus* bei initial kulturnegativer Endokarditis. Spezifischer Nachweis von *S. aureus* (orange) mit der Spezies-spezifischen FISH-Sonde kombiniert mit dem unspezifischen Nukleinsäurefarbstoff DAPI (blau) zeigt ausgedehnte Biofilme im Prothesenmaterial (grün). A. Übersicht, B. Höhere Auflösung.

Foto: A. Moter, Biofilmzentrum, Deutsches Herzzentrum Berlin

tursache ist die unsachgemäße Verwendung von Antibiotika, die durch mangelhafte Diagnostik und Therapie verursacht wird. Ein schneller und spezifischer Nachweis von Erregern ist essentiell für die korrekte Wahl der Antibiotikatherapie und somit nicht nur für die individuelle Prognose des Patienten, sondern auch für das Gesundheitssystem insgesamt, von größter Bedeutung. Eine optimierte Diagnostik und die damit verbundene personalisierte Therapie im Sinne einer Precision Medicine ist somit von übergeordnetem, gesamt-gesellschaftlichem Interesse und spart dadurch mittelfristig teure Ressourcen und Investitionen. Jedoch

Resistenzentwicklung. Insbesondere Fremdkörper, wie künstliche Herzklappen, orthopädische Implantate, Katheter oder Zahnimplantate besitzen ein hohes Risiko einer Biofilm-Infektion.

Laut National Institutes of Health (NIH) sind Biofilme für über 80% aller Infektionen verantwortlich. Bisher fehlten jedoch die diagnostischen Instrumente, um Biofilme routinemäßig nachzuweisen.

Die FISH ist eine diagnostische Methode, welche die Vorteile von Molekularbiologie, Fluoreszenzmikroskopie und Histologie miteinander vereint. Das Prinzip beruht auf fluoreszenzmarkierten Oligonukleotidsonden,

| www.dhzb.de |

# MULTIPARAMETRISCHE MODELLE INFLAMMATORISCHER MARKER

Ein sinnvoller Einsatz multiparametrischer Scores stellt die Routinelabor Diagnostik vor neue Herausforderungen

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Zentrum Laboratoriumsmedizin, Institut für Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover



© mrspopman - Fotolia.com

■ Infektionen wie Pneumonien oder Harnwegsinfekte stellen wesentliche Komplikationen nach ischämischen Schlaganfällen dar, die das klinische Outcome betroffener Patienten verschlechtern. Nach einem ischämischen Schlaganfall sind nicht nur die Größe des Schlaganfallareals, das Alter oder wesentliche Funktionsausfälle wie Bewusstseins- und Schluckstörungen mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert. Mit dem akuten Ereignis kommt es nämlich zu einer Stress-induzierten antiinflammatorischen Reaktion sowohl zellulärer als auch molekularer Komponenten, die den Status der Schlaganfall-assoziierten Immunodepression hervorbringt. Durch diese wird die Entwicklung von Infektionen begünstigt, sodass sich aus einer Mikroaspiration eine Pneumonie oder aus einer asymptomatischen Bakteriurie ein Harnwegsinfekt entwickeln kann. Eine solche Immunodepression kann unter anderem durch nach einem Schlaganfall erhöhte Serumkonzentrationen antiinflammatorischer Zytokine charakterisiert werden. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg proinflammatorischer Mediatoren, die eng mit dem klinischen Outcome korrelieren.

Verschiedene Studiendaten weisen darauf hin, dass diverse Marker in diesem Zusammenhang als Mediatoren

oder Marker von Inflammation und Infektion eine besondere Rolle spielen:

Erwähnenswert sei zum einen das Lipopolysaccharide-binding protein (LBP), welches als Typ-1-Akute-Phase-Protein bei akuter Inflammation synthetisiert wird und daher auch bei Patienten mit Infektionen bei akutem ischämischen Schlaganfall erhöht gemessen wird. Das LBP ist essenziell für die Antwort auf bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) und reagiert bereits bei lokalisierten bakteriellen Infekten. Neben dem LBP sind auch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 und das Akute-Phase-Protein CRP erhöht nachweisbar, da sie rasch aus aktivierten Zellen in das Hirngewebe und das periphere Blut freigesetzt werden. Auch IL-10 steigt an, obwohl es im Gegensatz zu IL-6 und CRP antiinflammatorisch wirkt und ein wesentlicher Mediator der zellulären und molekularen Suppression der Inflammation ist.

In einer Pilotstudie konnten Hans Worthmann und Kollegen bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall an der Medizinischen Hochschule Hannover zeigen, dass sich der Zeitverlauf der Serumkonzentrationen von LBP, IL-10, IL-6 und CRP zwischen Patienten mit und ohne Infektion bereits ab dem ersten Tag nach dem Schlaganfall signifikant unterscheidet. Das Ausmaß der Immunodepression, gemessen an den Serumkonzentrationen oben genannter Marker, ist ferner mit der Größe und dem klinischen Schweregrad des Infarktes assoziiert. Frühe Anstiege von IL-10 und CRP sowie der klinische Schweregrad, gemessen am National Institutes of Health

Stroke Scale (NIHSS), konnten als unabhängige Prädiktoren Schlaganfall-assoziiierter Infektionen identifiziert werden. Die Kombination beider klinisch-chemischer Messgrößen mit dem klinischen Marker, so zeigte die Datenlage aus einer Kooperation mit der AG Bioinformatik der DGKL, hatte einen deutlichen additiven Wert bezüglich der diagnostischen Validität. So ließ sich die AUC (area under the ROC curve) bzgl. der Prädiktion von Infektionen nach einem Schlaganfall von 0,74 für den Serummarker CRP mithilfe eines Random-Forest-Modells jener drei Parameter CRP, IL-10 und NIHSS auf 0,94 steigern.

Der Einsatz eines multiparametrischen Modells ist bei solcher Fragestellung bislang kein Routineverfahren, obwohl in den letzten Jahren bei anderen labordiagnostischen Fragestellungen multiparametrische Modelle durchaus zunehmend ihren Einsatz in der Routinediagnostik finden. Als Beispiel sei der auf einer logistischen Regressionsanalyse beruhende MELD-Score zur Leberallokation bei LTx oder die bislang zahlreichen Modelle zur Abschätzung des histologischen Stagings bei chronischen Lebererkrankungen (Fibrotest, ELF-Score, Forns-Index, AST-to-Platelet-Ratio-Index (APRI)) genannt.

Die Frage, ob nach entsprechender Befundkonstellation eine präventive antibiotische Therapie bei „Schlaganfall-assoziiierter Immunodepression“ sinnvoll ist, kann bis heute, auch unter Miteinbeziehung der aktuellen klinischen Medikamentenstudien, noch nicht ausreichend beantwortet werden. Die Daten bleiben widersprüch-

lich. Bisher konnte nur die Mannheim Infection in Stroke Study (MISS) eine Verbesserung sowohl der Infektionsrate als auch des klinischen Outcomes durch eine prophylaktische Gabe von Mezlocillin und Sulbactam zeigen. Im Gegensatz dazu haben andere klinische Studien keinen Effekt der antiinfektiven Therapie auf Outcome oder Infektionsrate gezeigt. Ein Grund für die widersprüchlichen Studienergebnisse könnte sein, dass der Anteil von Patienten mit immunsupprimiertem Status in den Studien unterschiedlich groß war. Eine durch weitere Studien zu belegende Annahme ist, dass vor allem frühe Messungen inflammatorischer Marker wie IL-6, IL-10, LBP oder CRP in Kombination mit klinischen Parametern Patienten mit Schlaganfall-induzierter Immunodepression identifizieren können. Damit könnte man einen entscheidenden Beitrag zur Entscheidungsfindung haben, ob eine präventive antiinfektive Therapie eingeleitet werden soll. Die frühe Administration von Antibiotika in einer selektionierten Patientenkohorte von Schlaganfallpatienten mit Immunodepression könnte somit auf Basis dieser Annahme das Outcome verbessern. So wurden kürzlich in weiteren Studien Hinweise dafür gefunden, dass Marker wie IL-6, CRP und IL-10 Schlaganfall-assoziierte Infektionen vorhersagen können. Wichtig wäre es jedoch derzeit noch, in weiteren Studien Daten bzgl. der in Hannover erstmals gezeigten raschen Dynamik der inflammatorischen Antwort auf einen Schlaganfall zu sammeln. ■■

| [www.mh-hannover.de](http://www.mh-hannover.de) |

# MOLEKULARDIAGNOSTISCHE VERSORGUNG VON LUNGENKREBSPATIENTEN

Die molekulare Diagnostik dient als Grundlage der Therapieentscheidung beim Lungenkarzinom.

**Prof. Dr. Frank Griesinger, Universitätsklinik für Innere Medizin-Onkologie, Pius-Hospital, Oldenburg**



Prof. Dr. Frank Griesinger

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist das Paradebeispiel für eine molekular definierte Tumorentität: Für etwa 25 % aller Patienten mit inoperabler Erkrankung kommt eine zielgerichtete Therapie infrage, die der Standardtherapie in puncto Überleben und Verträglichkeit signifikant überlegen ist. Vor der Systemtherapie steht daher eine umfassende molekulare Tumoranalyse, die alle therapeutisch adressierbaren Genveränderungen wie Punktmutationen (z. B. EGFR, BRAF), oder Genfusionen (z. B. ALK, ROS, RET) identifiziert. Gerade beim Lungenkarzinom stößt die Diagnostik jedoch an ihre Grenzen: Aufgrund des typischerweise limitierten Gewebes kann in etwa 30 % der Fälle die mole-

kulare Standarddiagnostik nicht abgeschlossen werden. Erschwerend kommt hinzu, dass unter zielgerichteter Therapie oft molekulare Resistenzmechanismen entstehen. Am häufigsten ist dies bei EGFR-mutierten Patienten zu beobachten: In mehr als der Hälfte aller Fälle entwickeln sie unter Therapie eine EGFR T790M-Mutation, die seit Anfang 2016 mit Osimertinib (Tagrisso) behandelt werden kann. Gegen weitere Resistenzmechanismen wie Amplifikationen in c-MET oder ERBB2 stehen

ebenfalls entsprechende zielgerichtete Substanzen zur Verfügung. Patienten können zudem in unterschiedlichen Tumormanifestationen verschiedene Resistenzmechanismen aufweisen, eine Resistenz-Heterogenität, die bis zu 50 % aller Patienten betreffen kann. Zur Therapieanpassung sollte darum auch in Resistenzsituation eine molekulare Analytik durchgeführt werden. Bislang musste hierzu jedoch immer eine Rebiopsie oder Bronchoskopie zur erneuten Gewebeeinnahme durchgeführt werden, ein invasiver Eingriff mit erheblichen Risiken bis hin zur intensivmedizinischen Intervention.

## Hybrid-Capture-basierte Verfahren zur umfassenden Tumoranalytik

Um eine umfassende Diagnostik auch an limitiertem Gewebe sicherzustellen und dem Patienten belastende Rebiopsien wann immer möglich zu ersparen, werden seit längerem Next-Generation-Sequencing (NGS)-Methoden wie PCR-basierte NGS-Verfahren zum parallelen Nachweis verschiedener Punktmutationen eingesetzt. Mittlerweile stehen jedoch auch NGS-basierte

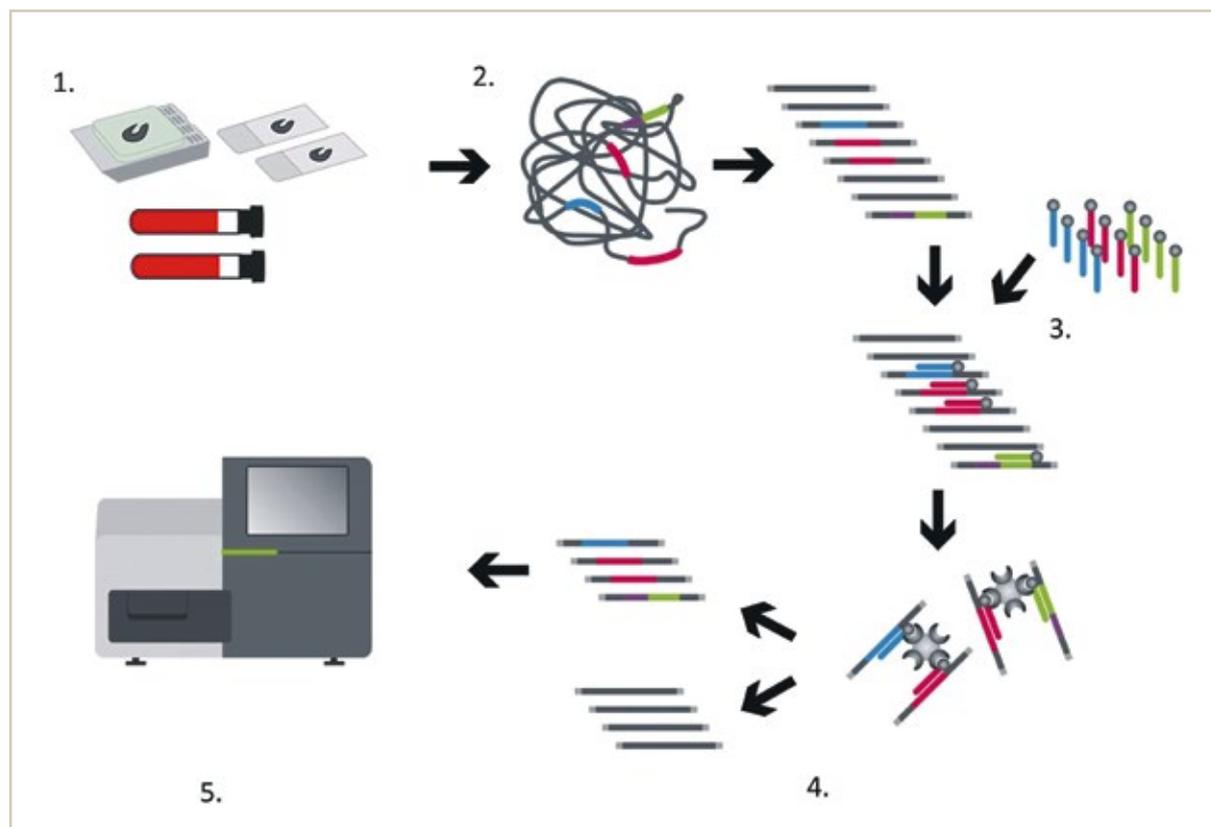
Gesamtlösungen zur Verfügung, die neben Punktmutationen gleichzeitig auch Kopienzahlveränderungen sowie Genfusionen mit hoher Sensitivität detektieren können. Vor allem sogenannte Hybrid-Capture-basierte Verfahren in Kombination mit NGS sind für die Tumordiagnostik interessant, da sie an geringen Gewebemengen oder an einfachen Blutproben („Liquid Biopsy“) durchgeführt werden können und somit dazu beitragen, unnötige Rebiopsien zu verhindern.

Mithilfe von Sonden werden zunächst alle therapie-relevanten Gene aus einer Tumorseite angereichert und im Anschluss mit hoher Abdeckung parallel sequenziert. Im Fall der Liquid Biopsy erfolgt die Analytik an zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die vom Tumor ins Blut abgegeben wird. Die Auswahl der Sonden ermöglicht eine optimale Abdeckung aller relevanten Gene sowie den sensitiven Nachweis niedrigfrequenter Varianten auch vor einem hohen Hintergrund an Nicht-Tumorzellen. Eine hohe Sequenzier-tiefe garantiert die benötigte Sensitivität und Spezifität im diagnostischen Routinebetrieb. Die Sequenzierdaten werden bioinformatisch ausgewertet, um Treiber-mutationen von klinisch irrelevanten Passenger-Mutationen abzugrenzen und die Daten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu beurteilen.

Im Gegensatz zu PCR-basierten diagnostischen Methoden können im Hybrid-Capture-Verfahren sowohl in Gewebe als auch in Blut Kopienzahlveränderungen sowie Genfusionen nachgewiesen werden. Für Letztere ist eine nukleotid-genaue Bestimmung des Bruchpunktes möglich, sogar unbekannte Fusionsgene können detektiert werden, solange einer der beiden Fusionspartner mittels Sonden angereichert wird. Das Verfahren ermöglicht somit den Nachweis aller therapie-relevanten Veränderungen auch in Resistenzsituation, inklusive Resistenzmechanismen wie z. B. MET- oder ERBB2-Amplifikationen. Gewebeintensive und zeitaufwendige Methoden wie FISH oder IHC sind damit überflüssig.

## Überregionales Netzwerk NOWEL: Flächendeckende evidenzbasierte personalisierte Tumorthherapie

Um eine zeit- und heimatnahe optimale Versorgung von Lungenkrebspatienten unabhängig vom Wohnort sicherstellen zu können, müssen die Neuerungen der molekularen Tumordi-



Prinzip des Hybrid-Capture-basierten Next-Generation-Sequencing (NGS)-Verfahrens zur parallelen Detektion von Punktmutationen, Genfusionen und Kopienzahlveränderungen.

1 und 2: DNA wird aus Paraffin eingebettetem Gewebe, Zytologien oder einer Liquid Biopsy aufgereinigt und gleichmäßig fragmentiert. 3 und 4: Diagnostisch und therapeutisch relevante DNA-Regionen werden mittels komplementärer Sonden angereichert.

5.: Parallele Sequenzierung und bioinformatische Auswertung ergeben die Grundlage für einen umfassenden molekularen pathologischen Bericht. (Abb. modifiziert nach Heuckmann & Thomas, 2015)

# 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.: 06201/606-725, ulrike.hoffrichter@wiley.com

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

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

**Freie Redakteure:**  
Bettina Baierl, Berlin  
Nina Passoth, Berlin

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

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

Osman Bal, Tel.: 06201/606-374, osman.bal@wiley.com

Sibylle Möll, Tel.: 06201/606-225, smoell@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.: 05603/895-112, leising@leising-marketing.de

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

**Herstellung:** Christiane Potthast (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**  
J.P. Morgan AG, Frankfurt  
Konto-Nr. 6161517443, BLZ: 501 108 00  
BIC: CHAS DE FX, IBAN: DE55501108006161517443  
Druckauflage: 32.000 (1. Quartal 2016)

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 Beziehungen 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,  
Flomeshheimer Straße 2-4, 67071 Ludwigshafen  
Printed in Germany

ISSN 0176-055 X

**WILEY**



agnostik sowie die darauf basierenden individuell zugeschnittenen Behandlungskonzepte peu à peu in die Regelversorgung implementiert werden. Im Lungennetzwerk NOWEL arbeiten zu diesem Zweck Vertreter aus den Fachdisziplinen Onkologie, Pneumologie und Pathologie interdisziplinär und sektorenübergreifend zusammen. Mit der NEOliquid-Technologie steht NOWEL eine qualitätsgesicherte Hy-

brid-Capture-basierte Diagnostik zur Verfügung, die dem Arzt eine nach dem neuesten Stand der Forschung erstellte Analyse aller therapie-relevanten Genveränderungen auch in Resistenzsituation liefert. Im Rahmen einer webbasierten Tumorkonferenz haben die Behandler die Möglichkeit, evidenzbasierten Therapie- und ggf. Studienempfehlungen zu besprechen. Im Rahmen des Netzwerkes erfolgt ein

## KRANKHEITSVERLAUF DURCH MICRO-RNAs LEICHTER ABSCHÄTZBAR

Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München und des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) haben eine neue Methode erarbeitet, um den Krankheitsverlauf von Glioblastomen nach der Standardtherapie vorherzusagen.

ker für den Verlauf der Krankheit dienen könnten.

### miRNAs zeigen schlechte Prognose an

Die Krebsforscher untersuchten dabei in Kooperation mit dem Edinger-Institut der Universität Frankfurt die Zusammensetzung von miRNAs in Proben von 36 Patienten, denen im Zuge einer Behandlung Tumormaterial entfernt und deren weiterer Behandlungsverlauf gut dokumentiert worden war. „Vier miRNAs konnten wir immer wieder in Tumoren finden, die eine besonders schlechte Prognose hatten“, erklärt Priv.-Doz. Dr. Karim-Maximilian Niyazi, Oberarzt am Klinikum der Universität München und Erstautor der Studie. Anhand ihrer Daten berechneten die Wissenschaftler einen Risikoscore, der zwei Patientengruppen unterscheidet, deren Lebenserwartung sich bei einer Standardtherapie um circa fünf Monate unterschied. Um ihre Ergebnisse zu untermauern, verwendeten sie die Daten von weiteren 58 unabhängigen Proben. Auch hier stellten sie fest, dass sich die Zusammensetzung der miRNAs veränderte, je schlechter die Aussicht auf Therapieerfolg war.

### Patent bereits angemeldet

Dass ihre Beobachtungen aber nicht nur theoretische Bedeutung haben, da sind sich die Wissenschaftler sicher. Aus diesem Grund meldeten sie

Dokumentation und Auswertung der klinischen Daten.

Nowel hat mit der Barmer GEK einen Vertrag zur besonderen Versorgung abgeschlossen, um Patienten, bei denen nicht genug Gewebe für eine herkömmliche Tumordiagnostik vorliegt und die somit eine erneute Biopsie benötigen würden, Zugang zu einer umfassenden molekularen Tumordiagnostik an Blut zu gewährleisten. Somit besteht zum ersten Mal für Lungenkrebspatienten die Möglichkeit, auf belastende und risikoreiche zusätzliche Tumorgewebentnahmen nach Erstdiagnose zu verzichten.

Der Autor dieses Artikels ist Sprecher des Lungennetzwerks Nowel, das deutschlandweit für Zentren (Kliniken und niedergelassene Praxen) der relevanten Fachrichtungen (Onkologie, Pneumologie, Pathologie) offen ist. ■■

| [www.pius-hospital.de](http://www.pius-hospital.de) |

bereits ein entsprechendes Patent an. „Bisher sind nur wenige prognostische und prädiktive Faktoren für das Glioblastom identifiziert“, so Studienleiter Unger. „Unsere Methode könnte dazu dienen, Kandidaten für alternative bzw. intensiviertere Therapiemöglichkeiten zu identifizieren, da Patienten mit einem hohen Risikoscore sehr wahrscheinlich nicht von einer Standardtherapie profitieren werden.“ Da das Tumorgewebe in der Regel sofort entfernt würde, sei eine entsprechende Analyse relativ einfach und ohne großen Mehraufwand durchzuführen, so die Forscher.

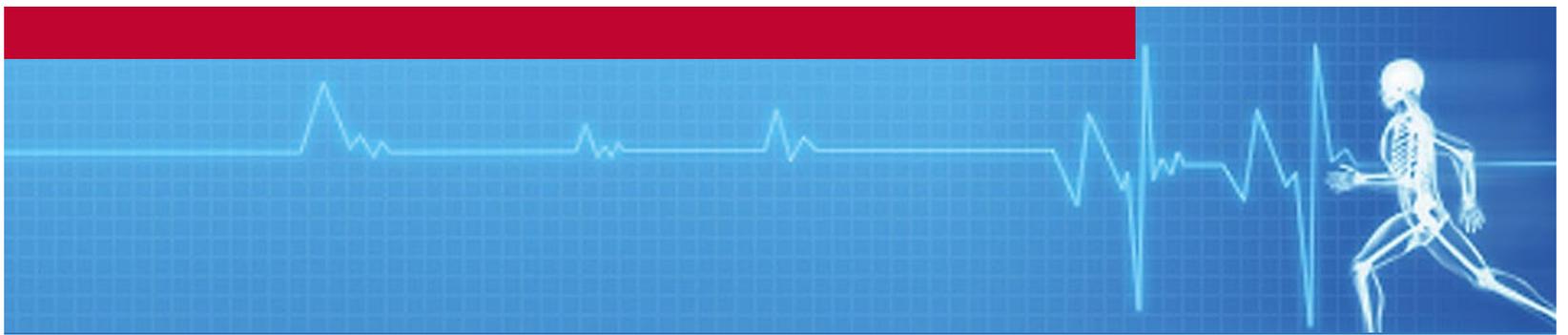
Ob die miRNAs selbst in den Krebszellen eine bösartige Funktion ausüben oder lediglich ein indirekter Marker sind, ist noch nicht geklärt. In ersten Untersuchungen konnten die Wissenschaftler aber zeigen, dass sie möglicherweise selbst zu verschiedenen Prozessen der Tumorentstehung beitragen könnten. | [www.lmu.de](http://www.lmu.de) |

| [www.helmholtz-muenchen.de](http://www.helmholtz-muenchen.de) |

Bisher sind nur wenige prognostische Faktoren für das Glioblastom identifiziert: Der bedeutendste molekulare Marker, eine Methylierung der O6-methylguanintransferase (MGMT) Promoter Region, wurde als positiver Prädiktor für eine Temozolomid-basierte Radiochemotherapie beschrieben. miRNA-Veränderungen sind in Glioblastomen bisher wenig erforscht.

## INDEX

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit	16
Charité Berlin	19
Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland	3
Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3
Deutsches Herzzentrum Berlin	19
Dorner Health IT Solutions	11
Gesellschaft Deutscher Chemiker	15
Hain Lifescience	5
Helmholtz Zentrum München	9, 22
Institut für Hydrologie und Hydrochemie der Technischen Universität München	16
Institut für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mannheim	14
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr	10
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	22
Klinikum der Universität München	4
Marienhospital Stuttgart	6
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie	17
Medizinische Hochschule Hannover	20
medlegal Kanzlei	18
Pius Hospital Oldenburg	21
Roche Diagnostics Deutschland	12
Technische Universität München	16
Universität Konstanz	15
Universitätsklinikum Leipzig	8



BUYERS GUIDE

ONLINE-ANFRAGEN

BERICHTE

NETWORKING

ONLINE-ARCHIV

TREND-THEMEN

INDUSTRIE

WEBINARE

EVENTS

**MANAGEMENT-KRANKENHAUS.DE**

PERSONALIA

UNTERNEHMEN

JOBS

GESUNDHEITSPOLITIK

KLINIK-NEWS

WHITEPAPER

RSS FEED

WEBCASTS

PRODUKTINFORMATIONEN

➤ **Management & Krankenhaus,**  
Zeitung für Entscheider im Gesundheitswesen

➤ In Zusammenarbeit mit **PRO-4-PRO.com** präsentieren wir Ihnen:

- News
- Buyers Guide
- Webcasts
- Webinare
- Jobs
- Online-Umfragen
- Newsletter

[www.management-krankenhaus.de](http://www.management-krankenhaus.de)



[www.gitverlag.com](http://www.gitverlag.com)

— Management & —  
**Krankenhaus**



Seien Sie dabei in der:

# M&K kompakt Medica

M&K kompakt: 32.000 Exemplare als Supplement / Vollbeilage

in M&K 11/2016 zur Medica 14.-17.11. 2016

➔ Mehr Infos unter: [www.medica.de](http://www.medica.de)

**Ihre Mediaberatung**  
**Osman Bal** 06201/606-374, osman.bal@wiley.com  
**Manfred Böher** 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com  
**Dr. Michael Leising** 03603/893112, leising@leising-marketing.de  
**Sibylle Moell** 06201/606-225, smoell@wiley.com  
**Miryam Reubold** 06201/606-127, miryam.reubold@wiley.com

**Termine**  
 ■ Erscheinungstag: 08.11.2016  
 ■ Anzeigenschluss: 07.10.2016  
 ■ Redaktionsschluss: 23.09.2016

[www.management-krankenhaus.de](http://www.management-krankenhaus.de)