

Management & Krankenhaus

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



Ausgabe 9/2018
kompakt
Sonderheft



LABOR & DIAGNOSTIK

Automation

Herausforderungen
für Betreiber der Labore

POCT

Qualitätsmanagement
am Point-of-Care

Molekularbiologie

Multiplexnachweise
von Infektionserregern

WILEY

PHILIPS

Grenzenlos



Keine Grenzen. Bessere Versorgung.

Für Philips hört Gesundheit nicht an Abteilungs- oder Sektorengrenzen auf. Das muss auch für die Versorgung gelten. Deshalb entwickeln wir integrierte Lösungen, die Menschen, Technologien und Daten zusammenbringen.

So überwindet Philips Grenzen in der Gesundheitsversorgung:
philips.de/grenzenlos

Es gibt immer einen Weg, das Leben besser zu machen.

innovation  you



FUNDAMENTE FESTIGEN

Die Labormedizin – das Fundament für Diagnose und Therapie, so lautet das Motto der 15. Jahrestagung der DGKL und der 3. Fachtagung der Biomedizinischen Analytik.

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Prof. Dr. Matthias Nauck vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald spricht über die Konzepte der Tagung.

M&K: *Worauf zielt das diesjährige Motto, worauf dürfen sich die Besucher und Aussteller dieses Jahr freuen?*

Prof. Dr. Matthias Nauck: Das Motto „Labormedizin – Das Fundament für Diagnose und Therapie“ unterstreicht den hohen Stellenwert der Laboratoriumsmedizin, den sie bereits in der gegenwärtigen Medizin besitzt. Wichtige diagnostische Fragestellungen können durch labormedizinische Untersuchungen initiiert und Behandlungspfade mit

ihrer Unterstützung effizient gesteuert werden. Die Bedeutung der diagnostischen Fächer wird im Rahmen der stratifizierten Medizin weiter zunehmen, indem zukünftig die Therapien noch besser auf die einzelnen Personen und ihre individuellen Begebenheiten abgestimmt werden können. Hierzu werden zahlreiche Beispiele auf der Jahrestagung vorgestellt und diskutiert werden. Insbesondere gilt es, den Dialog mit den klinischen Fächern zu stärken, ein Themenschwerpunkt der diesjährigen Veranstaltung.

In welchen Bereichen der Labordiagnostik sehen Sie ungelöste Probleme, wo erwarten Sie Fortschritte?

Nauck: Im Bereich der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements hat die Laboratoriumsmedizin über Jahrzehnte eine Vorreiterrolle in der Medizin innegehabt, indem wir als erste Fachrichtung objektive Qualitätskriterien angewendet haben. Dazu gehört auch die externe Qualitätssicherung, die weltweit eine Spitzenstellung einnimmt. Gleichwohl haben wir auch in diesen Bereichen Entwicklungsbedarf, was einerseits die weitere Standardisierung als auch die Messgüte der Messverfahren angeht, andererseits die Weiterentwicklung des fachlichen Dialogs in Form von „Peer Reviews“. Hier können wir von anderen medizi-



Zur Person

Prof. Matthias Nauck, geb. 1961, absolvierte sein Medizinstudium in Freiburg. 1997 wurde er Facharzt für Laboratoriumsmedizin, promovierte 1992 und erhielt die Habilitation 2000. Seit 2002 ist er Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald.

nischen Fachgesellschaften lernen und werden dies zukünftig umsetzen. Unabhängig davon wird sich die Analytik methodisch weiterentwickeln und der Nutzen durch die weitere Berücksichtigung der Erkenntnisse aus den OMICS-Technologien für unsere Patienten zukünftig zunehmen.

Welchen Stellenwert sprechen Sie den digitalen Technologien in der Labormedizin zu, wo besteht Handlungsbedarf?

Nauck: Digitale Technologien spielen in der Laboratoriumsmedizin bereits seit Jahren und Jahrzehnten eine wichtige Rolle. Durch die zunehmende Verfügbarkeit von Informationen, z. B. durch Sensoren und Apps aus dem persönlichen Umfeld, wird sich die Medizin in den nächsten Jahren grundlegend verändern. Anamnestische Hinweise zum Ausmaß der Bewegung werden in Zukunft nur noch zweitrangige Informationen liefern können. Hier sehe ich persönlich eine große Herausforderung auf die Laboratoriumsmedizin zukommen, wenn auch labormedizinische Leistungen, wie z. B. die Blutzuckerbestimmungen im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik außerhalb des regulierten Bereichs angeboten werden. Hier kann es sich um finanziell verlockende An-

gebote handeln, deren laboranalytische Qualität aber nicht allein dem freien Spiel der Märkte ausgeliefert sein darf. Hier benötigen wir regulatorische Maßnahmen, um Schaden von den Patienten abzuwenden, die durch qualitativ schlechte Geräte und falsche Anwendung verursacht werden können.

Herr Prof. Nauck, Sie sind an verschiedenen Forschungsprojekten beteiligt, wird dazu etwas auf dem Kongress präsentiert?

Nauck: Natürlich sind wir im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sehr mit wissenschaftlichen Fragestellungen befasst, die wir auch in Mannheim präsentieren werden. Dazu gehören Themen aus der Präanalytik, die den Probentransport mittels moderner Rohrpostanlagen, aber auch die Stabilisierung von Glukose im Blut untersuchen. Zur Beurteilung der analytischen Qualität wird auf die Minimal Difference eingegangen. Postanalytisch schlagen wir neue Befunddarstellungen vor, die es den klinisch tätigen Kollegen erleichtern sollen, mit den Informationen aus dem Labor sicher umgehen zu können. Weitere wichtige Themen behandeln endokrinologische Fragestellungen, die sich mit Schilddrüsenerkrankungen, der Qualität der Knochen in Hinblick auf Osteoporose und das metabolische Syndrom befassen. Hier nutzen wir die Möglichkeiten des Metaboloms, um neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Gibt es aktuelle Entwicklungen, die Sie persönlich besonders faszinieren?

Nauck: Das Thema Metabolomics beschäftigt uns in Greifswald seit mehr als 15 Jahren. Hier erzielen wir große Erkenntnisgewinne in der Charakterisierung von Personen und Patienten, indem wir die NMR-Spektroskopie anwenden. Aufgrund dieser Spektren gelingt es uns, z. B. Risikokonstellationen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus für einzelne Personen zu identifizieren, die der Manifestation der Erkrankung um Jahre vorausgehen. Dadurch schaffen wir Möglichkeiten, die Prävention von Erkrankungen gezielt zu initiieren und damit das Erkrankungsrisiko insgesamt zu senken. Dazu gehört auch die Erfassung des biologischen Alters aus einer Urinprobe mit der NMR-Spektroskopie. Wir konnten zeigen, dass Personen mit einem erhöhten biologischen Alter, die also älter sind als das ausgewiesene Alter im Personalausweis, ein erhöhtes Erkrankungs- und Sterberisiko aufweisen. ■■

INHALT

- 3 Fundamente festigen
- 4 Qualitätsmanagement am Point-of-Care
- 5 „Zentralisiertes“ peri-interventionelles Gerinnungsmanagement
- 7 Automatisiertes Reagenzmanagement in der Gerinnung
- 8 Automatisierung in der klinischen Mikrobiologie
- 10 Die nächste Generation in der Labordiagnostik
- 11 Molekularbiologische Multiplexnachweise von Infektionserregern
- 13 Vitros-XT Systeme
- 14 Neue Konzepte zur Bekämpfung von Flavivirusinfektionen
- 15 Duftstoff-Cocktail verrät Malaria
- 16 Automation im klinischen Labor
- 18 Digitalisierung in der Medizin
- 19 Workflow ermöglicht hohen Hygienestandard



- 20 Total Value of Ownership Diagnose per Computer
- 21 Messbar bessere Ergebnisse
- 22 Direkte Vermarktung von Labortests
- 24 Autoantikörperdiagnostik in der Rheumatologie
- 26 Hightech im Labor
- 28 Molekularbiologische Diagnostik gestern und heute
- 29 LC-MS/MS-Technologie bereit für klinische Labore
- 30 Tag it EASI
Index, Impressum

QUALITÄTSMANAGEMENT AM POINT-OF-CARE

Wie gelingt die erfolgreiche Umsetzung in der klinischen Krankenversorgung?

Dr. Claus Langer, Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Ruhr (mvzlm), Essen

■ Da der Gesetzgeber Gesundheitseinrichtungen mit § 135a SGB V verbindlich vorschreibt, ein Qualitätsmanagement einzuführen und weiterzuentwickeln, ist dieses Thema im Krankenhaus an verschiedenen Stellen präsent. Sei es im Zusammenhang mit der Zertifizierung einer Einrichtung im Gesundheitswesen z.B. nach der Norm DIN ISO 9001, KTQ oder anderen oder im Rahmen der Umsetzung gesetzlicher Vorgaben wie der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Dabei lässt der Gesetzgeber an vielen Stellen offen, wie die Einrichtungen dieser Vorgabe nachkommen.

In der aktuellen RiliBÄK werden die Anforderungen für den Bereich der Laboratoriumsdiagnostik, zu dem auch die Patienten-nahe Sofortdiagnostik



Dr. Claus Langer, Laborleitung mvzlm Ruhr

In vielen Krankenhäusern erhält das Labor oder ein externer Labordienstleister, beide aufgrund ihrer Expertise sicherlich gut für die Betreuung von Analysengeräten geeignet, den Auftrag, mit dem jeweiligen Krankenhaus ein POCT-Konzept zu entwickeln und umzusetzen. Während sich die technischen Anforderungen, Kliniken und Stationen mit funktionstüchtigen, vernetzten POCT-Geräten auszustatten, meist recht schnell und mit vertretbarem Aufwand umsetzen lassen, erfordern viele Aspekte in der Etablierung eines funktionierenden QM-Systems in

wie eine korrekte Probenentnahme und Präanalytik, Limitationen der verwendeten Messverfahren oder die Notwendigkeit von Qualitätskontrollen sind nicht bei allen Anwendern präsent, sodass diese Punkte vonseiten des betreuenden Labors in Schulungen besonders adressiert werden müssen. An dieser Stelle sind dokumentierte und beschriebene Prozesse, wie sie ein QM-System vorsieht, unerlässlich, um größtmögliche Qualität und Sicherheit zu gewährleisten.

Die POCT-Geräte werden von den Anwendern für Patientenmessungen genutzt, aber auch mit Qualitätskontrollmaterialien auf korrekte Funktion überprüft. Zudem sind auch bei POCT-Geräten z.T. verschiedene Wartungstätigkeiten durchzuführen. Bei der Vielzahl und auch Komplexität dieser Tätigkeiten treten in der Praxis verschiedentlich Probleme auf, die dann eine klare Zuordnung und ggf. Aufteilung von Aufgaben erforderlich machen. Die Mitarbeiter von Laborseite kennen sich hingegen meist gut in den Bereichen Gerätetechnik, Präanalytik sowie dem Bereich der Qualitätskontrolle aus. Die Abläufe auf den Stationen hingegen sind in den Laboren nicht immer so bekannt, als dass alle Schwierigkeiten der Anwender bei der Durchführung von POCT und Umsetzung eines QM-Systems zu Beginn ausreichend berücksichtigt werden. So sind auf den Stationen häufige Personalwechsel, Personalmangel und zunehmende Arbeitsverdichtung Probleme, die POCT-Messungen und die erforderlichen Tätigkeiten im Bereich Qualitätsmanagement wie Dokumentationen erschweren und zusätzliche Arbeitszeit erfordern.

Einbeziehung der Mitarbeiter am Point of Care unumgänglich

Die Umsetzung eines POCT-Konzeptes bringt aus Sicht des Qualitätsmanagements die Einführung verschiedener Prozesse, Dokumente und Formblätter mit sich. Dabei sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass neben dem QM-System des Krankenhauses mit POCT nicht noch ein „zweites QM-System“ geschaffen wird, das im schlimmsten Fall konträr zum bestehenden QM-System ausfällt. Daher ist die Einbeziehung der Mitarbeiter des Qualitäts- und Risikomanagements unumgänglich. Mit dieser Abteilung lassen sich die vorgesehenen QM-Dokumente und Prozesse abstimmen. Dabei sollten, wenn möglich, bereits

bestehende Ressourcen (Formblätter, Instrumente zur Dokumentenlenkung, Zuständigkeiten im QM, Schulung der Mitarbeiter u. a.) genutzt werden. So erhöht sich der Wiedererkennungseffekt, und der Schulungsaufwand für neue Prozesse lässt sich auf diese Weise ebenfalls reduzieren. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, dass alle Dokumentationstätigkeiten durch klar strukturierte und formulierte Formblätter möglichst einfach und intuitiv gehalten werden. Teilweise ist die Verwendung von farbigen Markierungen zum Hervorheben der Struktur hilfreich. Insgesamt erhöht sich durch diese Maßnahmen die Akzeptanz aufseiten der Anwender für das QM-System im Zusammenhang mit POCT.

Ein zentraler Punkt bei der Einführung und dem erfolgreichen Betrieb von POCT-Geräten sind ausreichende Schulungsmaßnahmen. Dabei sind den Anwendern neben den eigentlichen Messgeräten auch die erforderlichen QM-Prozesse in Schulungen zu vermitteln. Aufgrund der großen Anzahl von Anwendern empfiehlt es sich, für Schulungsmaßnahmen verschiedene Wege der Übermittlung zu wählen. Neben den klassischen Schulungen durch die Diagnostika-Firmen und auch Mitarbeiter des Labors gewinnen Konzepte mit elektronischen Medien zunehmend an Bedeutung.

Durch die neue Schulungsmöglichkeit lassen sich Inhalte individuell auf die Bedürfnisse der Anwender anpassen. Zudem lässt sich auf diese Weise auch die Wirksamkeit der Schulungen überprüfen und im Bedarfsfall weiter verbessern.

Um das Ziel, ein effizientes Qualitätsmanagement am Point of Care zu betreiben, zu erreichen, sind viele Anstrengungen nötig. Alle Projekte, aber vor allem auftretende Schwierigkeiten und Probleme, sollten idealerweise immer in einem Forum wie einer POCT-Kommission besprochen und zusammen nach Lösungen gesucht werden.

Weder das betreuende Labor noch die POCT ausführenden Mitarbeiter der Klinik können letztendlich komplett ihre Vorstellungen durchsetzen. Gerade weil Mitarbeiter mit verschiedenen Erwartungen und Voraussetzungen am gleichen Thema arbeiten, ist ein konstruktiver Austausch essenziell. Nur so kann das herauskommen, nach dem alle streben: Qualität am Point of Care.

■

| www.mvzlm.de |



(POCT) gehört, genauer beschrieben. So findet man in Krankenhauslaboren mit der Umsetzung der RiliBÄK oder aufgrund eingeführter Akkreditierungsverfahren vielfach bereits gut funktionierende Qualitätsmanagementsysteme (QM-Systeme). Dieses Wissen sollte sich eigentlich problemlos auf den Bereich POCT übertragen lassen. Doch die Umsetzung bzw. Übertragung auf diesen Bereich gestaltet sich oft schwierig.

diesem Bereich hohes Engagement von allen Beteiligten. Auch wenn beide Seiten, Labor wie auch das Krankenhaus, bereits Erfahrungen im QM mitbringen, ist die Sicht auf den Bereich POCT durchaus unterschiedlich.

Die Anwender sehen in POCT eine schnelle Möglichkeit, die gewünschten Messergebnisse zu erhalten und umgehend für die Behandlung ihrer Patienten zu nutzen. Wichtige Aspekte für die Qualität gerade von POCT-Messungen

ZENTRALISIERTE PERI-INTERVENTIONELLE GERINNUNGSANALYTIK

Das Management bzw. frühzeitige Erkennen und Vermeiden schwerer, potentiell lebensbedrohlicher Blutungen z. B. im Rahmen von Polytraumata, bei großen Operationen oder im peri-interventionellen Bereich bleibt eine Herausforderung.



Dr. Juliane Hoffmann



Prof. Dr. Berend Isermann

Dr. Juliane Hoffmann und Prof. Dr. Berend Isermann, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universitätsklinik Magdeburg

Ein schnelles therapeutisches Eingreifen ist von zentraler Relevanz. Die Substitution verschiedener Blutprodukte gleicht zum einen das Volumen und den Erythrozytenverlust aus und hat zum anderen das Ziel, das gestörte Gerinnungssystem wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Dabei gilt es, transfusionsassoziierte Risiken für den Patienten zu minimieren und – auch unter ökonomischen Gesichtspunkten – eine teure Übertherapie zu verhindern. Dies gelingt durch gezielte, individualisierte Gabe der erforderlichen und notwendigen Blutprodukte.

Grundlage einer solch individualisierten Therapieplanung ist die zeitnahe und differenzierte Analyse der Gerinnungsstörung. Die konventionelle Routine-Gerinnungsdiagnostik erfasst ausschließlich Störungen des plasmatischen Systems und ist bei substitutionsassoziierten Fragestellungen nur eingeschränkt aussagekräftig.

Eine sinnvolle Ergänzung bieten Gerinnungsanalysen aus Vollblut mit Methoden, die zusätzlich zum plasmatischen System auch die primäre Hämostase, die Thrombozytenfunktion sowie die Fibrinolyse berücksichtigen. Dazu gehören die:

- Impedanzaggregometrie (z. B. Multiplate Analyzer der Firma Roche Diagnostics, ROTEM platelet der Fa. Werfen),
- Thromboelastometrie (z. B. ROTEM der Firma Werfen),
- Messung der In-vitro-Blutungszeit (z. B. PFA-100-System und INNOVANCE PFA-200-System der Firma Siemens Healthcare).

Basierend auf ROTEM- und/oder Multiplate-Befunden wurden therapeu-

tische Algorithmen entwickelt, die den Stellenwert dieser Methoden z. B. für das peri-interventionelle Blutungsmanagement unterstreichen. Außer ihrer ganzheitlichen Beurteilung des Hämostasesystems bringen die Vollblutmethoden auch einen klinisch relevanten Zeitgewinn. Therapieentscheidende Ergebnisse liegen bereits nach wenigen Minuten vor.

Vorteile durch Zentralisierung?

Vollblutgerinnungsanalysatoren mit ihrer einfachen und schnellen Handhabung sind Point-of-care-Testing (POCT)-taugliche Geräte und mittlerweile in OP-Sälen, Intensivstationen und über den perioperativen Bereich hinaus zahlreich vertreten. ROTEM und Multiplate bieten dem behandelnden Arzt schnell verfügbare Entscheidungshilfen beim Gerinnungsmanagement, ihr Einsatz am Point-of-care (POC) ist allerdings auch eine Kosten- und Qualitätsmanagementfrage. Daher kann ein zentralisierter Einsatz vom Zentrallabor aus grundsätzlich eine überlegenswerte, kostensparende und vorteilhafte Alternative darstellen (Tab. 1).

Vollblutgerinnungsanalysatoren sind einfach zu bedienen. Dennoch – die Anforderungen an die Nutzer sind höher als bei anderen POCT-Verfahren, verbunden mit einem hohen Schulungsaufwand und einem erhöhten Risiko für Fehler.

Eine standardisierte Durchführung der Messungen durch geschultes Personal kann die Qualität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse maßgeblich verbessern. Dazu kommt, dass gerade in Notfallsituationen vor Ort jede Hand gebraucht wird und evtl. nicht immer jemand zur Verfügung steht, der mit dem POCT-Gerät ausreichend vertraut ist. Das Zentrallabor dagegen ist in der Lage, geschultes Personal rund

um die Uhr bereitzustellen und bei der Ergebnisinterpretation fachlich zu unterstützen.

Ein im Zentrallabor installiertes System steht den Ärzten aller Klinikstandorte zur Verfügung und kann mehrere POCT-Geräte auf dem Campus ersetzen. Da für jedes einzelne System Qualitätskontrollmaßnahmen und Wartungen anfallen, geht die Zentralisierung mit einer erheblichen, auch langfristigen Kosteneinsparung einher.

Eine essenzielle Voraussetzung bei der Zentralisierung muss natürlich gegeben sein: Die therapeutisch wichtige Zeiteinsparung bis zum Vorliegen der Ergebnisse – der größte Vorteil des POCT – darf nicht verloren gehen.

Erfahrungen der Zentralisierung

Aus unserer eigenen Erfahrung heraus müssen zur kompetenten Übernahme der POC-Analytik durch das Zentrallabor folgende Rahmenbedingungen gegeben sein:

- Rohrpost oder vergleichbare Transportsysteme,
- geschultes Personal für Gerätebedienung und Ergebnisinterpretation,
- EDV-unterstützte, direkte (live) Datenübertragung (beispielsweise durch Secure Viewer beim ROTEM),
- Möglichkeit des direkten Austauschs zwischen Labormediziner und behandelndem Arzt.

pro	contra
Verfügbarkeit der Analyse 24 h/7 d	Transport (Zeit und Art) > Machbarkeitsprüfung notwendig
Anwendung durch kompetentes Laborpersonal	
klinikumsweite Verfügbarkeit der Diagnostik	
Sicherung des Qualitätsmanagement	
Fachliche Unterstützung in der Auswertung	
Kosteneinsparung für Klinik	

Tab. 1: Pro und Contra für die Zentralisierung der Vollblutgerinnungsanalysatoren

Gerät	Test	Probenmaterial	Transport
PFA-100-System	COL/ADP-Messzelle; COL/EPI-Messzelle	Citratvollblut im PFA-Röhrchen (0,129 M Na-Citrat)	Rohrpost möglich
ROTEM	INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, APTEM	Citratvollblut im Routine-Citratröhrchen (0,105 M Na-Citrat)	Rohrpost
Multiplate Analyzer	ASPItest, COLtest; ADPtest, TRAPtest, RISTOtest	Hirudinblut im Hirudin Blood Tube (Roche)	Keine Rohrpost; Fahrdienst oder „zu Fuß“
	Notfälle: COLtest; ADPtest, TRAPtest,	Citratvollblut im Routine-Citratröhrchen (0,105 M Na-Citrat)	Rohrpost

Tab. 2: Probenmaterial und Probentransport in Abhängigkeit vom Analyseverfahren an der Uniklinik Magdeburg



Mitarbeiter des IKCP am ROTEM delta.

Foto: privat

Zentralisiertes Konzept

In der Ausgangssituation verfügte an der Universitätsklinik Magdeburg lediglich eine chirurgische Intensivstation (ITS) über ein ROTEM sigma, das vor allem bei Lebertransplantationen zum Einsatz kam. Die Herz-Thorax-Chirurgie und die Anästhesie meldeten weiteren Bedarf an POCT-Vollblutgerinnungsanalysen inklusive einer Thrombozytenfunktionsdiagnostik an. Daraufhin erarbeitete und präsentierte das Laborpersonal ein zentralisiertes Konzept. Gemeinsam mit dem Systemhersteller und in enger Zusammenarbeit mit unserer Technik- und EDV-Abteilung überprüften wir im Rahmen einer ROTEM-Probestellung die technischen Voraussetzungen zur Datenübertragung und zum Proben-transport.

Es bestand die Möglichkeit, bei Bedarf die Geschwindigkeit der Rohrpost zu reduzieren und ggf. anzupassen. Übereinstimmend mit Daten aus der Literatur fanden wir, wie in den meisten Fällen beschrieben, keinen medizinisch relevanten Einfluss der Rohrpost auf die Ergebnisse der ROTEM-Analyse. Das ROTEM-System hat nun seinen Standort im Zentrallabor im permanenten Standby-Modus. Seit der Schulung des dortigen Per-

sonals werden diese Gerinnungsanalysen aus Vollblut rund um die Uhr angeboten. Welchen Prozess haben wir für die schnelle Ergebniserstellung aufgesetzt? Anforderungen werden über den „Laborpieper“ im Zentrallabor vorab gemeldet, damit bereits – falls notwendig – eine Gerätevorbereitung stattfinden kann.

Die konkrete Anforderung trifft über das beleglose „order entry“-System ein. Die Bearbeitung der Proben startet sofort nach deren Eingang, mit minimalem Zeitverzug von wenigen Minuten durch den Transport über die Rohrpost. Die Datenübertragung erfolgt über den „Secure Viewer“ in Echtzeit an jeden EDV-Arbeitsplatz, bis beispielsweise direkt in den OP-Saal.

Zwischenzeitlich hat sich im Zentrallabor das Methodenspektrum aus Vollblut durch ein PFA-100-System und einen Multiplate Analyzer erweitert. Die Ergebnisse werden in diesen Fällen zusammen mit einem Befundkommentar zeitnah manuell ins Labordatensystem übertragen und ggf. telefonisch mitgeteilt. Die Datenkurven der Multiplate-Analyse speichern wir ab und stellen sie bei Bedarf als Ausdruck zur Verfügung.

Da diese Analysen nach wenigen Minuten abgeschlossen sind, ist der Zeitverzug gegenüber einem POC-

Standort sehr gering, medizinisch vertretbar und wird durch Vorteile wie z. B. universelle Verfügbarkeit im Klinikum, Anwendung durch geschultes Personal und Sicherstellung der qualitätssichernden Maßnahmen ausgeglichen.

Schwierigkeit Probentransport

Die größten Fragen bei der vorgestellten Zentralisierung wirft im Moment der Probentransport für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik auf. Im Gegensatz zur Thromboelastometrie (s. o.) wird die Rohrpost für Messungen am Multiplate-Analyser und am PFA-100-System kontrovers diskutiert. Ausgelöst durch Scherkräfte oder durch Hämolyse kann es zur Aktivierung von Thrombozyten und präanalytischer ADP-Freisetzung kommen. Dadurch wären die Messergebnisse in der ADP-induzierten Aggregation falsch niedrig.

Allerdings sind die verwendeten Rohrpostsysteme in Geschwindigkeit, Länge, Kurven, Beschleunigung, Bremsverhalten, Temperatureinflüssen sehr unterschiedlich. Daher sollte eine praktische Überprüfung des lokalen Systems in jedem Fall erfolgen, denn Einflüsse durch die Rohrpost sind reduzierbar (Geschwindigkeit,

Abpolsterung, Füllungszustand der Röhrchen), und eine Verwendung ist daher nicht zwingend ausgeschlossen. In eigenen Untersuchungen am PFA-100-System mit den COL/ADP- und COL/EPI-Messzellen haben wir lediglich für die COL/ADP-Messzelle einen signifikanten, aber geringen Einfluss der Rohrpost nachgewiesen (unveröffentlicht).

Diese Messwertdifferenzen zwischen „Rohrpost“ und „Transport zu Fuß“ waren jedoch nicht größer als die zwischen Doppelbestimmungen aus der gleichen Probe. Deshalb tolerieren wir bei uns im Haus auch per Rohrpost versendete Probenröhrchen für Messungen am PFA-System (Tab. 2).

Beim Multiplate-Analyser wiederum scheint der Füllstand der per Rohrpost verschickten Probenröhrchen einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben. Eigenen Untersuchungen nach erwiesen sich nur komplett gefüllte Röhrchen als rohropsttauglich. Das wirft ein Problem bei den empfohlenen Hirudin-Röhrchen auf, da diese bei sachgemäßer Anwendung nur zu ca. 50–60% befüllt sind. Daher favorisieren wir bei Verwendung von Hirudin-Röhrchen den „manuellen“ Weg (Fahrdienst, Tab. 2). Das Problem wäre aber nach Auffassung der Autoren leicht zu lösen durch Blutentnahmeröhrchen mit minimalem Leervolumen, was das „faoming“ (Schäumen) der Probe und die damit assoziierte Thrombozytenaktivierung verhindern würde.

Unser Fazit

Wir praktizieren die Zentralisierung der Gerinnungsvollblutmethoden auf POC-Systemen seit Oktober 2014. Mit einem ROTEM delta, einem PFA-100-System und einem Multiplate Analyzer versorgen wir 26 Kliniken/Standorte auf dem Campus der Universitätsklinik Magdeburg rund um die Uhr. Unser – nach eingehender Prüfung präanalytischer Fehlerquellen – ausgearbeitetes, differenziertes Konzept zum Probentransport erfüllt die medizinischen Notwendigkeiten der Analytik sowohl hinsichtlich Ergebnisqualität als auch hinsichtlich schneller Ergebnisverfügbarkeit.

Die Akzeptanz bei unseren klinisch tätigen Anforderern ist gegeben. Darüber hinaus birgt die Konsolidierung der Systeme an einem großen Klinikum wie dem unseren ein erhebliches Kosteneinsparungspotential. Literatur bei den Autoren. ■■

| www.ikc.ovgu.de |

AUTOMATISIERTES REAGENZ-MANAGEMENT IN DER GERINNUNG

Die Messung von Gerinnungsparametern ist fester Bestandteil des diagnostischen Portfolios von Laboren jeder Größenordnung, ob zur Diagnose einer Lungenembolie, Beurteilung einer Leberzirrhose oder einer Blutungsneigung.

➤ Größere Labore benötigen oft ein umfangreiches Portfolio an automatisierten Methoden sowie die Möglichkeit, auch seltenere Anforderungen wirtschaftlich zu bearbeiten. Roche Diagnostics hat eine eigene System- und Reagenzlinie für die Gerinnung aufgebaut, die den unterschiedlichen Anspruchsgruppen gerecht wird. Im Rahmen eines „First Customer Monitorings“ (FCM) haben verschiedene Labore ihre praktischen Erfahrungen mit den neuen Systemen gesammelt, mit einheitlich positivem Feedback. Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle, Ärztlicher Leiter des Gerinnungszentrums Mannheim, kommt nach dem Routinetest zu folgendem Fazit: „Wir haben den cobas t 711 im Januar 2018 erhalten. Das Gerät war bereits zu diesem Zeitpunkt belastbar und schnell. Innerhalb der sechsmonatigen Teststellung hatten wir einen reibungslosen Ablauf im Labor und das bei einem Proben-Durchsatz von bis zu 390 Tests (PT/aPTT) pro Stunde. Die enorm hohe Kapazität an On-board-Stellplätzen für Reagenzien ermöglicht ein optimiertes Reagenzmanagement. In Abhängigkeit vom Parameter- und Anforderungsprofil lassen sich bis zu 14 Tage im Routinebetrieb ohne Kassettentausch realisieren. Der Reagenzstatus ist jederzeit



Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle, Ärztlicher Leiter des Gerinnungszentrums Mannheim

abrufbar. Damit können wir langfristig planen und sind vor kurzfristigen Reagenz-Engpässen im System sicher. Die weitere Reagenzbestückung wird in ruhigeren Laborzeiten durchgeführt.“

Reagenzkassetten in der Gerinnung

Eine manuelle Vorbereitung von Gerinnungsreagenzien im Laboralltag ist oftmals zeitraubend und fehleranfällig. Ungenaueres Pipettiervolumen, zu kurze Rekonstitutionszeiten oder unzureichendes Schwenken sind typische Ursachen einer mangelnden Ergebnisqualität. Bei den Gerinnungsanalysen von Roche ist das gesamte

Reagenzmanagement automatisiert. Durch das innovative Reagenzkonzept und eine umfassende Qualitätsprüfung für jede Probe wird ein neues Niveau an Produktivität und Sicherheit in der professionellen Laborgerinnung erreicht. Für die Gerinnung ist die Verwendung von Reagenzkassetten ein neues Konzept mit Erleichterungen in der Reagenzhandhabung. Dies bringt Anwendersicherheit, steigert den reibungslosen Ablauf und ist wichtige Voraussetzung für richtige und reproduzierbare Patientenergebnisse. „Das Reagenzkonzept am cobas t 711 ist sehr handlich und fortschrittlich. Es funktioniert wie in der Klinischen Chemie mit den bekannten

Reagenzkassetten, die ohne jegliche Vorbereitung jederzeit ins Gerät geschleust werden können. Im System werden sie vor dem Bedarf automatisiert vorbereitet und stehen dann rechtzeitig für die Analysen zur Verfügung. Die präanalytische Standardisierung führt zu einer höheren Reagenzqualität und verbessert somit die Ergebnisqualität. Die geringere Personalbindung am Gerät reduziert den Mitarbeiteraufwand; es resultiert eine deutliche Erleichterung im Arbeitsprozess. In den intensiven Methodenvergleichsmessungen mit anderen Systemen haben die Reagenzien überzeugt“, führt Prof. Dempfle weiter aus.

Intuitive Suche wie bei Google

Eine weitere Funktion, die Prof. Dempfle hervorhebt, ist das Online-Bedienhandbuch: „Die Suchfunktion der Software funktioniert wie bei Google: Man findet die gewünschte Information sehr schnell und bekommt eine ausführliche Wartungsanleitung an die Hand.“ Prof. Dr. Dempfle ist Internist und Hämostaseologe und leitete von 1992 bis zur Eröffnung der Praxis 2011 den Bereich Klinische und Experimentelle Hämostaseologie an der Universitätsmedizin Mannheim. ➤

Termin:

Roche Symposium
„Aus Tradition innovativ – Evolution in der Gerinnungs- und Hämatologie-Diagnostik“,
Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle
27. September, 13:00–14:30 Uhr
Saal: Gustav Mahler I
DKLM, Congress Center Rosengarten Mannheim
Roche Stand 318

Roche in der Gerinnung

Roche ist ein globales Unternehmen mit Vorreiterrolle in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und Diagnostika und ist darauf fokussiert, Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt ein besseres, längeres Leben zu ermöglichen. Dank der Kombination von Pharma und Diagnostika unter einem Dach ist Roche führend in der personalisierten Medizin – einer Strategie mit dem Ziel, jedem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Dieses Engagement zeigt sich auch in der Hämostaseologie. Mit Hemlibra (Emicizumab) führte Roche gemeinsam mit Chugai einen völlig neuen Behandlungsansatz für Menschen mit Hämophilie A und Hemmkörpern gegen den Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII) ein. Durch diese Prophylaxe-Therapie können Blutungen mit nur einer subkutanen Anwendung pro Woche deutlich reduziert werden.

Auf der Diagnostik-Seite bietet Roche mit seinem breiten Produktportfolio sowohl Lösungen im Labor als auch am Point-of-Care. Die cobas t 411, cobas t 511 und

cobas t 711 Analyzer bilden das Systemportfolio für die Gerinnung im Labor. Sie decken alle Marktsegmente vom kleinen Labor bis zum hoch automatisierten Großlabor ab. Der cobas t 711 Analyzer für den Hochdurchsatz lässt sich in vollautomatisierte Workflowlösungen von Roche integrieren, d.h. Anbindung an das Transportsystem cobas connection module (CCM) und an cobas 8100 automated workflow series. Das Portfolio wird durch die seit Jahren sehr erfolgreichen CoaguChek Systeme für die Gerinnungsdiagnostik am Point-of-Care vervollständigt. Mit dem CoaguChek Pro II System lassen sich in Kliniken und Arztpraxen die Parameter PT und aPTT direkt am Point-of-Care minutenschnell bestimmen. Speziell für Patienten wurde das neue CoaguChek INRange System entwickelt. Es ermöglicht die INR-Bestimmung zu Hause oder unterwegs im Rahmen des Gerinnungs-Selbstmanagements.

AUTOMATISIERUNG IN DER KLINISCHEN MIKROBIOLOGIE

Infektionskrankheiten behalten weiterhin einen hohen Stellenwert für im Krankenhaus behandelte Patienten.

Dietrich Mack, Bioscientia Labor, Ingelheim

■ In Deutschland werden jährlich 200.000 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, mehr als 150.000 wegen einer Sepsis stationär behandelt. Zusätzlich erkranken in Deutschland jährlich mehr als 400.000 Patienten während eines stationären Aufenthalts an einer im Krankenhaus erworbenen Infektion. Eine besondere Herausforderung stellt die Zunahme von Patienten mit multiresistenten Erregern dar. Dem trägt auch der Gesetzgeber im § 23 Infektionsschutzgesetz Rechnung, der durch die KRINKO 2012 Empfehlungen zum Umgang mit Patienten mit multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) erlassen hat. Dies betrifft direkt die Verantwortlichkeit der Leiter von Krankenhäusern. Die Identifizierung des Erregers hat direkte, erlösrelevante Konsequenzen durch entsprechend dotierte Diagnosen, die im Rahmen des DRG-Systems kodiert werden können.

Total Lab Automation

Diesen Herausforderungen können wir in der mikrobiologischen Diagnostik durch zwei Neuerungen begegnen: MALDI-TOF Massenspektrometrie zur Erregeridentifizierung und eine Automatisierung im mikrobiologischen Labor, die inzwischen als Total Lab Automation (TLA) bezeichnet wird. BD Kiestra hat bereits vor mehr als 10 Jahren den Prototypen einer solchen TLA in Kooperation mit dem Bioscientia Labor Ingelheim zur Anwendungsreife gebracht. Weltweit sind inzwischen mehr als 50 solcher Systeme im Einsatz. Bei Sonic Healthcare stehen die beiden europaweit größten TLA-Anlagen in Ingelheim und London. Seit November 2017 betreiben wir in Ingelheim zwei BD Kiestra TLAs der



Prof. Dr. Dietrich Mack vor zwei BD Kiestra TLAs der zweiten Generation

Foto: Bioscientia Labor, Ingelheim

zweiten Generation. In einer solchen TLA kann die Kulturanlage und der Ausstrich von flüssigen Proben vollautomatisch und von Abstrichen und anderen Materialien halbautomatisch erfolgen. Die Vereinzelnung der Erreger auf den Kulturplatten erfolgt durch die Automaten unter effektiverer Ausnutzung der Plattenoberfläche, was seltener Subkulturen zur Erzielung von Reinkulturen erfordert und damit den Endbefund beschleunigt. Die beimpften Kulturplatten werden von einem Förderband unmittelbar in automatisierte Brutschränke verbracht, wo diese bis zum Abschluss der Kultur bei konstanter Temperatur und Gasatmosphäre inkubiert werden. Nach festgelegten Intervallen werden automatisch Bilder von den Kulturplatten in einer Vielzahl von Belichtungsvarianten hergestellt. Diese Bilder werden von einer Bildbearbeitung aufbereitet und dann vom medizinisch-technischen Personal am Bildschirm ausgewertet.

Die Bakterienkolonien für die Erregeridentifizierung und Resistenzbestimmung werden am Bildschirm markiert und die Agarplatten dann an den Arbeitsplatz an der TLA transportiert,

wo die Analysen gemäß nationaler und internationaler Standards durchgeführt werden.

Diese neuen Verfahren bringen eklatante Vorteile für Patienten und Kliniken. Im Vergleich mit konventionellen Kulturen wurden z.B. mit der BD Kiestra TLA bis zu 12% mehr Erreger aus Urinkulturen isoliert.

Blutkulturen gehören zu den wichtigsten diagnostischen Materialien bei Patienten mit Sepsis im Krankenhaus. Im Gegensatz zu verbreiteten Meinungen sind Blutkulturen keine langsame diagnostische Methode, sondern bis zu 80% aller positiven Blutkulturen werden am ersten Bebrütungstag positiv. So sind viele Blutkulturen, die am Nachmittag oder Abend eingegangen sind, am nächsten Morgen bereits positiv. Durch Modifikationen unseres Workflows bei Blutkulturen kann meistens bereits am Nachmittag mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie der Erreger auf Speziesebene bestimmt und Antibiogramme unter standardisierten Bedingungen angelegt werden. Molekularbiologische Amplifikationsverfahren sind im Routinebetrieb nur selten schneller. Insgesamt ist die Turnaroundzeit (TAT) positiver Blutkulturen mit Antibiogramm um rund 24 h verkürzt. Auch negative Blutkulturen können eine direkte erlösrelevante Wirkung haben: Bei Patienten mit Septic inflammatory response syndrome (SIRS) kann die Nebendiagnose R65.0! kodiert werden, wenn mindestens zwei

Blutkulturpärchen (aerob/anaerob) angelegt wurden. Dies kann je nach Konstellation des Einzelfalls Erlösdifferenzen von einigen hundert bis einigen tausend Euro bewirken.

MRGN-Klassifikation

Kliniken nehmen vermehrt Patienten auf, die ein Risiko für Trägerschaft mit multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) haben. Die KRINKO verpflichtet deshalb die Träger der Krankenhäuser, ein Hygienekonzept für den Umgang mit diesen Patienten zu erarbeiten. Zu diesem Konzept gehört auch ein Screening auf MRGN-Erreger aus einem tiefen Rektalabstrich. Nach Einführung der MRGN-Klassifikation durch die KRINKO war die einzige diagnostische Möglichkeit zunächst, „brute force“ alle gramnegativen Erreger zu differenzieren und mittels Antibiogramm auf einen MRGN-Phänotyp zu untersuchen. Das dauerte auch im negativen Fall mindestens 48–72 h.

Mit dem Bioscientia MRGN Screening haben wir ein Verfahren etabliert, das es ermöglicht, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein negatives Ergebnis bereits innerhalb 24 h nach Ankunft der Probe im Labor mitzuteilen. Präventiv isolierte Patienten können entsprechend eher entisoliert werden. ■■

Vorteile von Automatisierung in der Mikrobiologie

- Höhere Ausbeute bei häufigen Materialien, z. B. Urinkulturen
- Schnellere Befunde, z. B. bei Blutkulturen und MRGN Screenings
- Kürzere Zeiten präventiver Isolierung.

| www.bioscientia.de |

REFERENCE INSTITUTE FOR BIOANALYTICS

EQUAS MADE IN GERMANY

We develop and provide
proficiency tests compliant
with German guidelines
(Rili-BÄK)

Accredited in accordance with
DIN ISO 17043 and DIN ISO 17025

www.rfb.bio



DIE NÄCHSTE GENERATION LABORDIAGNOSTIK

Die Labordiagnostik gehört mit zu den grundlegenden Voraussetzungen einer erfolgreichen Patientenbehandlung. Blutproben für das Labor können dementsprechend jederzeit, auch außerhalb von üblichen Zeiten im Labor eintreffen.



Durch cobas pro integrated solutions trifft im Labor Komfort auf Exzellenz.

Foto: Roche

☒ Schnelle Ergebnisse, die eine wesentliche Entscheidungshilfe für die behandelnden Mediziner bedeuten und die damit auch eine rasche und korrekte Behandlung der Patienten ermöglichen, werden für alle Proben – jederzeit – eingefordert. Der Auftrag für das Labor zum Wohle des Patienten ist damit klar: es gilt, die Proben präzise, verlässlich und schnell zu analysieren. Mit dem neuen Roche-System cobas pro integrated solutions für Tests in der Immundiagnostik und Klinischen Chemie geht das Unternehmen auf diese und weitere Bedürfnisse der Labore ein und stellt die nächste Generation in seinem ebenso traditionsreichen wie innovativen Feld der Labordiagnostik vor.

Zunehmende Komplexität, Fachpersonalmangel, sowie steigender Kostendruck im Gesundheitssystem verlangen in den Laboren nach innovativen, effizienten und sicheren Lösungen. Dabei sind die Anforderungen in der Praxis von einem hohen Standard der Laboranalytik geprägt: Neben Qualitätssicherungsmaßnahmen und Akkreditierungen spielen daher auch kontinuierliche Prozessoptimierungen eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang verfolgt Roche bereits seit vielen Jahren eine zukunftsweisende Strategie, die eine Konsolidierung der Gerätetechnik für die Routinediagnostik beinhaltet, begleitet von einer zunehmenden Flexibilität durch Modularisierung sowie Effizienz und Sicherheit durch Vollautomatisierung. Bereits heute können im Labor eintreffende Proben nahezu ohne manuelle Schritte bearbeitet und analysiert werden, um auf dieser Basis dann die Befunde zu erstellen. Die entsprechenden Analysesysteme sind so konzipiert, dass Laborbefunde 24 Stunden am Tag an 365 Tagen im Jahr jederzeit präzise und korrekt ermittelt werden können.

Meilensteine der Innovationen von Roche

Die Labordiagnostik bildet ein hochdynamisches Bindeglied zwischen wissenschaftlichem Fortschritt und medizinischer Anwendung. Roche hat die Erfolge auf dem Gebiet der Diagnostik der letzten Jahrzehnte entscheidend mitgeprägt. Bereits früh stand die Entwicklung von Geräten zur automatischen Durchführung von Analysen im Vordergrund: Mit dem Hitachi 705 wird 1981 der weltweit erste Analyzer der Klinischen Chemie für die automatisierte, selektive Probenbearbeitung in den Markt eingeführt. 1996 stellt Roche das Elecsys-System mit der Elektrolumineszenz-Technologie (ECL) vor, welche die Grundlage für viele der Tests im Portfolio bildet und heute technologische Basis aller heterogenen Elecsys-Immunoassays und der cobas e Module ist. Mit Modular Analytics gelangt Roche 1999 als weltweit

erstem Hersteller der Einstieg in flexible System-Kombinationen. 2002 folgt mit Modular Analytics SWA erstmals die Konsolidierung von Klinischer Chemie und Immunologie in einem System. Ab 2006 kann Roche mit der cobas modular platform maßgeschneiderte, wandelbare Systemlösungen für alle Labore anbieten – beispielsweise effiziente und automatisierte Teststrahlen mit den Modulen der 2009 eingeführten cobas 8000 Serie. Im Bereich der Immunologie führt Roche 2016 mit der cobas e 801 ein Hochdurchsatzmodul ein, das in seiner Maximalkombination bis zu 1.200 Tests pro Stunde zuverlässig bewältigt und 192 Reagenzkanäle für maximale Konsolidierung bietet.

Die neueste Generation der cobas Familie

Im Juli 2019 kommt mit dem cobas pro integrated solutions das erste System einer neuen Ära der Analysesysteme von Roche im Bereich der Immunologie und klinischen Chemie auf den deutschen Markt. Es besteht u.a. aus dem bekanntem cobas e 801 Modul und dem neu entwickelten cobas c 503 Modul. Durch den modularen Aufbau wird cobas pro integrated solutions in drei verschiedenen Konfigurationen verfügbar sein. Das System erreicht durch seinen hohen Durchsatz, einen Probenzwischenspeicher für schnelle Rerun / Reflex Testung und den mehrspurigen Probentransport eine sehr schnelle Turn-around-time mit zuverlässigen Ergebnissen. So kommt das System auf bis zu 2.200 Tests pro Stunde, bei drei parallel arbeitenden Modulen. Diese sind demnach perfekt synchronisiert, um auf nur 5,1 Quadratmeter möglichst effizient zu arbeiten. Zudem sorgt ein neues, innovatives Reagenzkonzept für eine Verdreifachung der On-Board-Stabilität in der klinischen Chemie und damit für einen hohen Auslastungsgrad der Materialien, wodurch das Labor seine Ressourcen noch besser und effizienter ausschöpfen kann.

Hoher Komfort für den Benutzer

Ein Wechsel von Plattformen muss reibungslos durchführbar sein, bedeutet eine Einschränkung des Routinebetriebes doch auch eine Einschränkung für die Patientenversorgung. Diese Überlegung spielt für das cobas-Familienkonzept immer eine entscheidende Rolle, wenn neue, innovative Lösungen ent-

DKLM Jahrestagung 2018

Congress Center
Rosengarten Mannheim:
Für weitere Informationen zu
cobas pro integrated solutions
können Sie gerne auch den

Stand 318
von Roche besuchen.

wickelt werden. Dazu passt auch die fundamentale Anforderung von Krankenhäusern und Privatlaboren, dass bei einem Wechsel der Plattformen zwischen den verschiedenen Geräten eine sehr gute Korrelation besteht. Sich auf ermittelte Ergebnisse verlassen zu können, spart Zeit und Kosten, die dem Patienten und wertschöpfenden Tätigkeiten zugutekommen. Essentiell wichtig sind ebenso eine einfache Bedienlogik und die Voraussetzung, sich rasch auf das neue System einstellen zu können, da den Mitarbeitenden im Team ein hohes Maß an Flexibilität abverlangt wird, welches sich durch Fachkräftemangel, Krankheit oder Urlaub nicht vermeiden lässt. Auf diese Punkte wurde auch bei der Entwicklung des cobas pro integrated solutions großen Wert gelegt. Mit dem Autoloader am cobas c 503 und cobas e 801 können bis zu fünf Reagenzpacks schnell und einfach beladen werden, ohne die laufende Routine zu unterbrechen. Zusätzlich sorgen eine automatische Kalibrierung und eine stark vereinfachte Wartung durch die Automatisierung von täglichen und wöchentlichen Wartungsschritten für eine deutlich geringere Hands-on- und Wartezeit. Durch diesen Komfort wird der Anwender im Alltag entlastet und das Personal kann noch wertschöpfender eingesetzt werden. ☒

| www.roche.de |

Besuchen Sie auch unser Symposium:

DKLM Jahrestagung,
Congress Center Rosengarten
Mannheim
Roche Symposium

„Aus Tradition innovativ –
Evolution in der Gerinnungs-
und Hämatologie-Diagnostik“

Referenten:

Herr Prof. Carl-Erik Dempfle,
MVZ IMD GmbH Gerinnungszentrum
Mannheim & Herr Dr. Nico Vogt,
Regionale Kliniken Holding RKH
GmbH Ludwigsburg

27. September, 13:00–14:30 Uhr

Saal: Gustav Mahler I

MOLEKULARBIOLOGISCHE **MULTIPLEX-**NACHWEISE VON INFEKTIONSERREGERN

Prinzipielle Hürden und Herausforderungen bei der Wahl neuer Labortestverfahren.

Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski;
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsmedizin Rostock

Die rasante technische Entwicklung von Geräten und Detektionsverfahren macht es möglich: Genom-basierte Multiplexnachweise erfahren in der Medizinischen Mikrobiologie eine stürmische Entwicklung – können so doch innerhalb von kurzer Zeit die Ätiologien häufiger oder lebensbedrohlicher Infektionen mit ggf. vergleichsweise wenig Arbeitsaufwand geklärt werden, gleich ob Bakterien, Parasiten, Pilze oder Viren oder eine Kombination aus diesen erfasst werden müssen. Wie jedes neue Verfahren werfen auch

diese Tests eine Reihe von Problemen auf, die im Folgenden kurz diskutiert werden sollen.

Die epidemiologische Relevanz beachten

Auf der sachlich-fachlichen Ebene ist zu klären, was denn alles detektiert werden soll. Dazu muss man sich zuerst für ein Gerät entscheiden. Soll dieses klein und einfach zu bedienen sein oder – deutlich größer – Tests verschiedener Hersteller zulassen bzw. über offene Kanäle verfügen? Die Wahl bestimmt, welche Erreger auch im Multiplexformat gut und sicher erfasst werden können, weniger welche davon epidemiologisch relevant sind.

Nach der Entscheidung werden auf diesem Gerät mehrheitlich kommerziell angebotene Tests gefahren. Damit ist die Auswahl der detektierbaren Erreger dem Hersteller überlassen. Dieser sucht sie sich nach der technischen Machbarkeit und, wenn epidemiologisch begründet, meist nach der

Situation in den USA, bzw. nach der Medienpräsenz aus. Im Fall von Atemwegsinfektionserregern geht dann der Nachweis von z.B. MERS- nicht aber Boca-Viren an unseren Bedürfnissen vorbei.

Im Zeichen des rasant wachsenden Wissens um die Bedeutung eines physiologischen Mikrobioms in verschiedenen anatomischen Arealen ist



Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski

es zukünftig wahrscheinlich genauso wichtig, um die Abwesenheit von physiologischer Mikroflora wie um die Anwesenheit potentieller Pathogene zu wissen. Von der Antwort auf diese Fragen sind die verfügbaren Tests noch weit entfernt.

Sensitivitäts- und Spezifitätsgrenzen berücksichtigen

Ein Ausweichen auf besser adaptierte In-house-Tests ist bei vielen Geräten nicht möglich, erfordert auf jeden Fall profunde Spezialkenntnisse, macht viel Extraarbeit vor dem Routineeinsatz und wirft zudem regulative Fragen (beispielsweise die EU-Verordnung 2017/746) auf. Auch die Betrachtung der einzelnen Tests innerhalb eines Multiplex Assays lohnt sich. Gibt der Hersteller für jeden dieser Tests Sensitivitäts- und Spezifitätsgrenzen an und, wenn ja, worauf sind diese bezogen? Ferner: Sind sie für alle Parameter innerhalb des Multiplexansatzes gleichartig? Diese Infor-



Abb. 1: Prüfung einer Probenkarte vor dem Einlegen in einen PCR-Vollautomaten

Foto: A. Podbielski, Universitätsmedizin Rostock

mationen sind bei der Auswertung der Ergebnisse zu bedenken, genauso wie sie dem Auftraggeber mitzuteilen sind. Wenn denn die Ergebnisse vorliegen, wie sind sie bezüglich der Frage nach der Infektionsverantwortlichkeit einzelner Erreger versus einem asymptomatischen Trägerstatus zu beurteilen? Wenn der Test rein qualitativ geführt wird, fällt die Antwort besonders schwer. Und wie ist mit dem simultanen Nachweis mehrerer Erreger umzugehen – bei der Untersuchung von Atemwegsmaterialien und Stuhl ein häufiges Phänomen. Hier fehlt es noch

an wissenschaftlich fundierten Bewertungsalgorithmen.

Organisatorische und ökonomische Aspekte

Weiterhin sind organisatorische Punkte zu beachten. Wo soll das Gerät aufgestellt werden, direkt in der Klinik oder im Labor, und wenn dort, in welchem? Und wie verfügbar soll es sein – am Tag mehrmals, in der Nacht, an Wochenenden und Feiertagen? Wer wird es bedienen und wer ist dann für die Validitätsprüfung der

einzelnen Ergebnisse und generell für das Qualitätsmanagement zuständig? Wer liest die Ergebnisse aus und interpretiert sie gegenüber dem Einsender? Schließlich sind ökonomische Aspekte wichtig. Nicht nur, wie teuer ist das Gerät (wenn es denn überhaupt gekauft werden soll), sondern wie soll der Service aussehen – zeitnahe Einsätze zu jeder Zeit kosten mehr, sind aber auch erforderlich, wenn die Testergebnisse immer umgehend benötigt werden. Wie viel kosten die einzelnen Tests und in welchem Verhältnis steht dies zur erzielbaren Vergütung? Hier ist eini-

ges im Fluss – der gerade aktualisierte EBM-Katalog kennt weiterhin kaum Nukleinsäurenachweise, die derzeit in Überarbeitung befindliche Gebührenordnung für Ärzte kennt zumindest bisher Multiplexnachweise nicht.

Großes Potential der Multiplexnachweise

Eine Menge unbeantworteter Fragen – die aber in der konkreten Situation einzelner Einrichtungen schon sehr wohl beantwortbar sind. Das Potential der Multiplexnachweise gerade bei den bisher methodisch nur sehr unbefriedigend aufarbeitbaren Atemwegs- und Stuhlproben und deren Schnelligkeit bei der Bearbeitung von quoad vitam relevanten Liquor- und Blutproben ist bereits jetzt Grund genug, die Anschaffung entsprechender Geräte ernsthaft zu erwägen. Ob dies dann der der Weisheit letzter Schluss ist, bleibt abzuwarten. Die stürmische Entwicklung der Sequenzierverfahren lässt erwarten, dass dies die nächsten Geräte sein werden, die wir uns zum Nachweis von gleichermaßen Erregern und physiologischer Mikroflora anschaffen werden.

❖

| www.krankenhausthygiene.med.uni-rostock.de |



Abb. 2: Einlesen einer Kartusche vor dem Einsetzen in einen PCR-Vollautomaten

Foto: A. Podbielski, Universitätsmedizin Rostock



Abb. 3: Bestückung einer Kartusche für einen PCR-Multiplex-Automaten

Foto: A. Podbielski, Universitätsmedizin Rostock

VITROS XT SYSTEME

DIE NÄCHSTE GENERATION DER TROCKENCHEMIE

DIGITALISIERUNG JETZT AUCH IN DER KLINISCHEN CHEMIE

In den Kliniken stehen klinische Laboratorien heutzutage durch Personalknappheit und gleichzeitig stark wachsender Analysenzahlen vor großen Herausforderungen. Um diesen Anforderungen besser gerecht zu werden, führt Ortho in diesem Jahr den Beginn einer neuen, innovativen Systemfamilie für die klinische Chemie und Immunologie ein. Dies sind der VITROS XT 7600 Analyzer als integriertes System (Abb. 3) für klinische Chemie und Immunoassays und der VITROS 3400* (Abb. 4) als Standalone-Analyzer für die klinische Chemie. Beide Systeme zeichnen sich durch die revolutionäre, digitale Bildgebungstechnologie (Abb.1)

und der einzigartigen Trockenplättchen-Technologie aus, nun mit der Möglichkeit zwei separate Laboranfragen simultan zu testen. Die Besonderheit besteht darin, dass bei identischer Stellfläche die Testkapazität durch den Einsatz der VITROS XT MicroSlides** (Abb. 2) um bis zu 15% für den XT 7600 und 200% für den XT 3400* erhöht wird. Durch die briefmarkengroße Reaktionsumgebung auf den Analyseplättchen können nun noch kleinere Probenmengen (3,8 µl) sehr schnell pipettiert, verteilt und präzise detektiert werden.

Abb. 1: Digitales Reflektometer mit LED-Lichtquelle

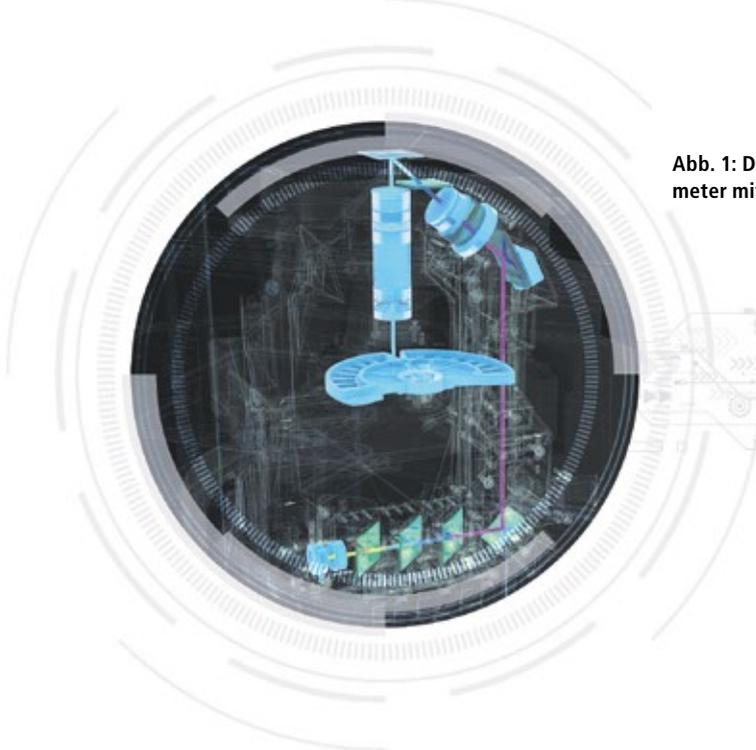


Abb. 2: VITROS XT MicroSlides**



Auf beiden VITROS XT Analysensystemen werden automatisch Interferenzen (Hämolyse, Ikterus, Trübung) ohne zeitlichen und finanziellen Mehraufwand detektiert. Zudem wird mit den Multitest Slides weiterhin eine sehr hohe Qualität zur Erstellung von zuverlässigen Patientenergebnissen gewährleistet. Da die VITROS XT Systeme keinen Wasseranschluss/-abfluss benötigen, ist jederzeit auch eine Anbindung an eine Automationsstraße möglich. Durch die hohe Produktivität und die Zuverlässigkeit und Stabilität der VITROS XT Analyzer können Sie somit mit derselben Personaldecke den stets steigenden Laboranforderungen gerecht werden. Zudem bleiben Sie jederzeit flexibel und können aus dem großen Assay Portfolio einzelne Tests aus über 150 Assays hinzufügen.

* Das VITROS XT 3400 System als Standalone System für die Klinische Chemie befindet sich in der Entwicklung. Die CE/IVD-Zertifizierung ist geplant für 10/2018.

** Die XT MicroSlides befinden sich in der Entwicklung.



VITROS^{System} XT 7600
Integrated

Abb. 3: VITROS XT 7600 Integrated System



VITROS^{System} XT 3400
Chemistry

Abb. 4: VITROS XT 3400* Chemistry System

Ortho-Clinical Diagnostics GmbH

Dr. Annette Tietze · Bahnhofstr. 54 · 69151 Neckargemünd · www.orthoclinicaldiagnostics.com · PR-04241

NEUE KONZEPTE ZUR BEKÄMPFUNG VON FLAVIVIRUSINFEKTIONEN

Die steigende Inzidenz der weltweit wichtigsten Zecken-übertragenen Virusinfektion drängt nach neuen Ansätzen der antiviralen Therapie und Optimierung von Impfstoffen.

OFA Priv.-Doz. Dr. Gerhard Dobler, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

■ Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist die wichtigste durch Zecken übertragene Virusinfektion. Sie kommt ausschließlich auf dem eurasiatischen Kontinent vor. Sie wird von dem gleichnamigen Virus, dem FSME-Virus (engl. Tick-borne encephalitis virus, TBE virus) verursacht. Dabei können drei unterschiedliche Subtypen unterschieden werden, ein europäischer (westlicher), ein sibirischer und ein fernöstlicher Subtyp.

Das FSME-Virus dient am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (IMB) als Modellvirus für eine Reihe von Fragestellungen, die modellhaft untersucht werden. Durch die Verfügbarkeit des Virus und von klinischen

Materialien können neben virologischen und epidemiologischen auch klinische Fragestellungen gemeinsam mit Kooperationspartnern in einem deutschen Forschungs-Netzwerk (TBE-NAGER) bearbeitet werden. Daneben sollte jedoch nicht vergessen werden, dass insbesondere der hochpathogene fernöstliche Subtyp des Virus von den ehemaligen sowjetischen Rüstungsbetrieben als potentieller biologischer Kampfstoff beforscht wurde.

Zu den am IMB bearbeiteten Fragestellungen zählen u. a.:

- Öko-Epidemiologie der FSME
- neue diagnostische Ansätze für die FSME
- Immunologie der FSME
- antivirale Therapie der FSME

Öko-Epidemiologie der FSME

Das FSME-Virus zirkuliert in der Natur in einem Übertragungszyklus zwischen Zecken und kleinen Waldnagetieren (u. a. Rötelmaus). Zecken übertragen das FSME-Virus lebenslang über den Virus-haltigen Speichel. Das FSME-Virus kommt nur herdförmig in Naturherden vor. In den letzten Jahren konnten am IMB weltweit anerkannte Untersuchungen zur räumlichen Struktur von FSME-Naturherden durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich, dass



OFA Priv.-Doz. Dr. Gerhard Dobler

Foto: Sanitätsakademie/Julia Langer

der typische FSME-Naturherd etwa die Größe eines Fußballfeldes aufweist. Diese Größe scheint notwendig, damit genügend Mäuse und Zecken für die Aufrechterhaltung des Übertragungszyklus vorhanden sind. Kleinere Areale scheinen den Naturzyklus nicht unterstützen zu können, da hier die Mindestmenge an nötigen Vektoren und Wirten nicht erreicht wird. In größeren Arealen scheint sich das FSME-Virus möglicherweise in der Zecken- und/oder Mäusepopulation zu verlieren, sodass der Übertragungszyklus ebenfalls nicht kontinuierlich

aufrechterhalten werden kann. Neben der Größe scheinen vor allem landschaftsökologische Strukturen wichtig zu sein. Hier stehen die Forschungen jedoch erst am Anfang. Daneben werden intensive Forschungen zur Ausbreitung des FSME-Virus durchgeführt. Die epidemiologischen Daten zeigen, dass die FSME immer mehr in den norddeutschen Bundesländern registriert wird. Daneben wird in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der FSME-Fälle in montanen Regionen der deutschen Mittelgebirge und der Alpen beobachtet. Das Verständnis von Ausbreitungswegen und Verbreitungsmechanismen kann dazu beitragen, dass eine sehr viel gezieltere Überwachung und eine raschere Reaktion auf das Auftreten der FSME in neuen Regionen erfolgen kann. Die gewonnenen Daten können auch auf andere Zecken-übertragene Infektionen, beispielsweise das gefährliche Krim-Kongo-Hämorrhagische Fieber-Virus angewandt werden, von dem die Entsendeten von Hilfsorganisationen und Streitkräften in einer Reihe von Ländern bedroht werden.

Pathogenese des FSME-Virus

Der Nachweis eines gering pathogenen FSME-Virusstamms in Zecken durch das IMB hat unser Verständnis zur Pathogenese deutlich verändert. Dieser Virusstamm (HB171/11) zeigt eine niedrige Neuroinvasivität und Neurovirulenz und ist damit weltweit einmalig und geeignet für pathogenetische Studien in vitro und in vivo. Durch Kooperationen u. a. mit dem Friedrich-Löffler-Institut, der Universität Magdeburg und der Universität Umea in Schweden können mit diesem Virusstamm genetische Marker identifiziert werden, die die Neuroinvasivität und Neurovirulenz des FSME-Virus bedingen. Diese Untersuchungen, gekoppelt mit der genetischen Charakterisierung von hoch- und niedrigpathogenen FSME-Virusstämmen, bildet die zukünftige Grundlage für die Entwicklung von antiviralen Substanzen und verbesserten Impfstoffen gegen das FSME-Virus.

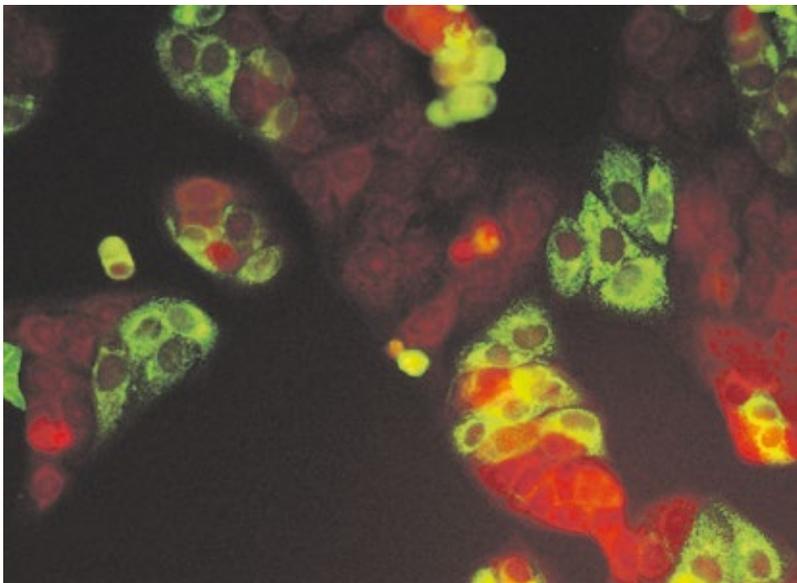
Neue diagnostische Ansätze für die FSME

Bis vor wenigen Jahren war die FSME die einzige relevante Flavivirus-Infektion in Deutschland. Mit dem Einsetzen des Massentourismus, insbesondere auch in tropische Länder, werden einerseits zunehmend tropische Flavi-



Aanzucht von FSME-Viren in der Zellkultur für die Virus-Charakterisierung

Foto: IMB



Indirekte Immunfluoreszenz von mit FSMEV-infizierten Zellkulturen

Foto: IMB

virus-Infektionen (u. a. Dengue-Fieber, Zika-Fieber) eingeschleppt. Andererseits werden Touristen zunehmend häufig auch gegen tropische Infektionen geimpft, hier allen voran gegen Gelbfieber und Japanische Enzephalitis. Bei den genannten Viren handelt es sich ebenfalls um Flaviviren mit einer teilweise ausgeprägten serologischen Kreuzreaktivität innerhalb der Virusfamilie. Diese Kreuzreaktivität macht eine serologische Diagnose in manchen Fällen sehr schwierig. Am IMB werden Testverfahren entwickelt, mit denen entsprechende Kreuzreaktionen unterschieden werden können. Auch die Fragestellung, ob die nachgewiesenen Antikörper durch eine natürliche Infektion oder durch eine Impfung hervorgerufen wurden, wird zunehmend an das FSME-Konsiliarlabor am IMB von Gesundheitsämtern herangetragen.

Hier ist die Entwicklung von serologischen Testverfahren auf der Basis neuartiger Antigene (u. a. NS1-Protein) angeschoben, um entsprechende Fragestellungen besser beantworten zu können.

Immunologie der FSME

Durch die Tätigkeit als FSME-Konsiliarlabor werden vereinzelt Erkrankungsfälle nach Impfdurchbrüchen beobachtet. Gemeinsam mit der Tierärztlichen Hochschule in Hannover sollen die immunologischen Vorgänge bei dieser speziellen Patientengruppe näher untersucht werden. Es soll ein Verständnis geschaffen werden, warum diese Patienten trotz regelrecht durchgeführter FSME-Impfung an einer FSME-Infektion erkrankt sind. Diese grundlegenden Erkenntnisse sollen im Ergebnis dazu beitragen, die Impfung in ihrer Gesamtqualität zu optimieren. Dazu zählen die Entwicklung noch sicherer und effektiverer Impfstoffe, die

auch in einem einfacheren Impfschema verabreicht werden können.

Antivirale Therapie der FSME

Aktuell gibt es keine therapeutisch wirksamen Medikamente gegen eine FSME-Infektion. Im Rahmen von präklinischen Untersuchungen werden verschiedene Substanzklassen untersucht, die eine Wirksamkeit gegen andere Flaviviren, u. a. Dengue-Virus, Zika-Virus, gezeigt hatten. Die Testung entsprechender Substanzen in laufenden Untersuchungen verspricht spannende Ergebnisse und bringt uns einer medikamentösen Therapie gegen die FSME langsam näher. Allerdings stehen die Forscher am IMB erst am Anfang der Untersuchungen, die ggf. wegweisend für weitere humanmedizinisch wichtige Vertreter aus der Familie der Flaviviren werden können. Testplattformen sind etabliert, und aus der Vielzahl getesteter Substanzen gingen erste Erfolg versprechende Kandidaten für weitere Testungen hervor.

Neben diesen „Kernaufgaben“ am IMB wurden in den letzten Jahren weitere richtungsweisende Untersuchungsergebnisse erhoben. So wurde ein Modell entwickelt, mit dem die Zeckenaktivität vorhergesagt werden kann. Es wurden FSME-Ausbrüche durch Ziegenmilch untersucht, und es wurden neue Zeckenarten entdeckt, die bisher in Deutschland unbekannt waren. Deren Vektorkompetenz und veterinär- und humanmedizinische Bedeutung wird augenblicklich untersucht. Aber nicht nur neuartige Zeckenarten wurden gefunden. Am IMB wurde die mit 100 Mio. Jahren älteste bekannte Zecke der Welt beschrieben und auch klassifiziert – spannende Ergebnisse, die zeigen, dass Zecken schon an Dinosauriern Blut gesaugt haben. ■

| www.instmikrobiobw.de |

DUFTSTOFF-COCKTAIL VERRÄT MALARIA

■ ETH-Forscher haben Duftstoffprofile entdeckt, die typisch sind für Menschen mit einer akuten oder stillen Malariainfektion. Das ist ein vielversprechender erster Schritt hin zu einem günstigen, feldtauglichen Diagnosetest für Entwicklungsländer.

Der Malariaerreger verändert das Duftstoffprofil einer infizierten Person, was sie für die erregerübertragende Anopheles-Mücke attraktiver macht. Malaria ist in den Tropen und Subtropen noch immer eine tödliche Gefahr. Jedes Jahr erkranken weltweit über 200 Mio. Menschen daran, mehrere hunderttausend sterben an den Folgen der Infektion. Besonders betroffen sind Kinder. Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO sind 90 % der Opfer jünger als fünf Jahre. Malaria tötet aber nicht nur, sie beeinträchtigt auch die Lebensqualität jener, die die Krankheit überleben, und führt zu substanziellen Einbußen in der wirtschaftlichen Leistung der betroffenen Länder.

In vielen Fällen tragen Betroffene den Erreger in sich, ohne äußere Symptome zu zeigen. „Gerade bei diesen Personen muss man ansetzen, wenn man die Ausbreitung der Krankheit eindämmen will“, sagt Consuelo De Moraes, Prof. für Biokommunikation und Ökologie an der ETH Zürich.

Doch wie erkennt man Erkrankte, die keine Symptome zeigen? Möglicherweise anhand von veränderten Ausdünstungen, wie die ETH-Professorin und ihre Mitarbeiter aufzeigen. In Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Internationalen Zentrums für Insektenphysiologie und -ökologie in Nairobi untersuchten sie bei kenianischen Kindern flüchtige chemische Verbindungen, die über die Haut ausgedünstet werden. Die Zusammensetzung und Konzentrationen dieser Stoffe ergaben schließlich charakteristische Signaturen für akute und asymptomatische Malaria-Infektionen.

Bereits in einer früheren Studie zeigten die Forscher, dass der Malariaerreger die Ausdünstung von infizierten Mäusen verändert, was sie für Stechmücken attraktiver macht. „Aufgrund dieser Studie hatten wir gehofft, dass sich die Ausdünstung von Menschen in ähnlicher Weise verändert wie diejenige von Mäusen und dass diese Duftnote Möglichkeiten zur Diagnose bietet“, sagt De Moraes. ■

Um ihre Vermutung zu bestätigen, sammelten die ETH-Forscher bei mehr als 400 kenianischen Schulkindern über die Haut austretende flüchtige Substanzen. Dazu packten die Wissenschaftler entweder einen Fuß oder den Ellbogen eines Kindes in einen luftdichten Teflonsack und führten während einer Stunde einen Luftstrom über die entsprechende Hautpartie. Die Luft wurde durch spezielle Filter geleitet, welche die flüchtigen Substanzen bänden. Mittels Gaschromatografie und der Massenspektrometrie bestimmten die Forscher schließlich die Menge und die Art von jedem gesammelten Molekül, um Duftstoffprofile für gesunde und infizierte Kinder zu erstellen.

Mit weiteren Untersuchungen dieser Profile identifizierten die Wissenschaftler die flüchtigen chemischen Verbindungen, die aufzeigen, ob ein Kind den Malariaerreger in sich trägt. Zudem waren die Duftstoffprofile selbst bei akuten und asymptomatischen Infektionen deutlich verschieden. Sie verrieten den Erreger sehr zuverlässig auch dann, wenn er erst in sehr kleiner Zahl vorhanden war und mit Mikroskopen noch nicht nachgewiesen werden konnte. Die Aufklärungsrate bei symptomlosen Infektionen lag in dieser Studie bei nahezu 100 %. „Diese hohe Rate war für uns ermutigend“, sagt De Moraes. Überrascht habe sie zudem, dass die Geruchsprofile für Individuen mit asymptomatischer und akuter Malariainfektionen verschieden und derart eindeutig seien.

„Zu Beginn wussten wir nicht, nach welchen chemischen Verbindungen wir suchen müssen“, erklärt die Professorin. Über die Haut sondert der Körper zahlreiche Verbindungen ab, die auch von der Ernährung, vom Stoffwechsel oder von Krankheiten abhängen. „Die spezifische Geruchssignatur der Erkrankung wird aber nicht erzeugt durch die An- oder Abwesenheit von spezifischen Verbindungen, sondern durch Konzentrationsänderungen von Stoffen, die auch bei Gesunden vorhanden sind. Unsere Aufgabe war es also, aus dem starken Rauschen die richtigen Signale zu filtern.“ Die Forscher hoffen nun, dass sich die von ihnen bestimmten Duftstoffsignaturen für eine relativ einfache Diagnostik und Früherkennung eignen. ■

| www.ethz.ch |

AUTOMATION IM **KLINISCHEN LABOR**

Digitalisierung und Labor 4.0 sind gegenwärtig Schlagworte, die in allen Medien auftauchen. Was aber bedeutet dies konkret für die Automatisierung klassischer klinischer Labore?

Prof. Dr.-Ing. Kerstin Thurow, Center for Life Science Automation, Universität Rostock

■ Vor welchen Fragestellungen und Herausforderungen stehen Betreiber der Labore, aber auch die Entwickler der benötigten Automationslösungen?

Klinische Labore zeichnen sich i. d. R. durch eine hohe Anzahl zu verarbeitender Proben aus; die Bestimmung klassischer Laborparameter ist hoch standardisiert, die eingesetzten analytisch-messtechnischen Verfahren i. d. R. einfach. Damit sind derartige Applikationen prädestiniert für eine Automation. Nachteilig wirken sich die häufig hochkomplexen Matrizes aus, die typisch für die Verarbeitung biologischer Materialien sind. Weitere Probleme ergeben sich, wenn im Vorfeld der analytisch-messtechnischen Untersuchungen umfangreiche, langwierige und teilweise hochkomplexe Probenaufbereitungsschritte erforderlich sind.

Automation klassischer Proben-vorbereitungsschritte

Während Flüssigdosierprozesse heute optimal für unterschiedliche Volumina und unterschiedlichste Lösungsmittel automatisiert werden können, steht eine Standardautomation anderer klassischer Probenvorbereitungsschritte noch aus. Dazu zählt das flexible Schrauben unterschiedlicher Gefäße ebenso wie das teilweise oder vollständige Ausgießen von Flüssigkeiten, das Handling von Feststoffen oder die Detektion von Volumina und Phasengrenzen. Neben Insellösungen, die auch heute noch vorherrschend in der Laborautomation sind, sind Lösungen in den genannten Bereichen essenziell, um eine vollständige Automation komplexer klinischer



Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow, Center for Life Science Automation, Universität Rostock

analytisch-messtechnischer Prozesse zu ermöglichen.

Klinische Applikationen mit unterschiedlichen Gefäßen

Im Unterschied zu biologischen Applikationen, bei denen es seit Langem mit der Mikrotiterplatte ein Standardformat für die Probenaufbewahrung

gibt, werden in klinischen Applikationen sehr unterschiedliche Gefäße eingesetzt. Die Prozessierung der Proben erfordert dabei häufig ein Öffnen und Schließen der Gefäße, was – für den automatischen Betrieb – entsprechende Schraubautomaten voraussetzt. Hier können roboterbasierte Systeme eingesetzt werden, in denen die Roboter den Schraubvorgang übernehmen. Dies hat den Nachteil, dass entweder ein speziell dafür vorgesehener Roboter eingesetzt wird (sehr kostenintensiv) oder der Systemroboter während der Schraubvorgänge nicht für andere Aufgaben, z. B. Transportprozesse zwischen den Stationen des Automationssystems, zur Verfügung steht. Alternativ ist die Entwicklung eigenständiger Schraubautomaten denkbar, bei denen die Probenezufuhr manuell oder automatisiert realisiert werden kann. Zur Gewährleistung fehlerfreier Schraubprozesse muss die korrekte Deckelaufgabe ebenso realisiert werden wie die Implementierung einer dedizierten Sensorik für die Verfolgung der Schraubprozesse, um ein zu leichtes oder zu festes Verschließen der Gefäße auszuschließen.

Prozesse erfordern Realisierung mehrerer Teilschritte

Zahlreiche Prozesse erfordern die Bestimmung von Flüssigkeitsvolumina sowie ggf. die Detektion von Phasengrenzen. Die Automation dieser heute noch über-

wiegend manuellen Prozesse erfordert die Realisierung mehrerer Teilschritte. So müssen in einem ersten Schritt die generelle Anwesenheit zu untersuchender Gefäße sowie deren Art bestimmt werden. Soll dabei nicht auf farbliche Kodierungen (z. B. der Deckel) zurückgegriffen werden, muss die Detektion Kamera-basiert mit innovativen Methoden der Bildverarbeitung realisiert werden. Dabei sind zur Erreichung einer größtmöglichen Flexibilität Verfahren zu etablieren, die eine flexible Detektion und Identifizierung unterschiedlicher Gefäße ermöglichen. In einem zweiten Schritt ist eine Erkennung der Barcodes erforderlich, um die darin enthaltenen Informationen zur Probe und deren Verarbeitung automatisch an das Messsystem zu übergeben. Dabei sollte zur Vermeidung von Fehlern sowie für eine größtmögliche Nutzerfreundlichkeit beachtet werden, dass die Position der Barcodes auf den Gefäßen sowie im Rack unerheblich ist. In einem dritten Schritt erfolgt die Bestimmung der Volumina der enthaltenen Lösungen. Sofern es sich dabei um farbige Lösungen handelt, lassen sich farbasierte Detektionsverfahren hier gut einsetzen. Problematischer ist die Bestimmung farbloser Lösungen; auch hierzu werden derzeit auf moderner Bildverarbeitung basierende Verfahren entwickelt. Die Lösungen zur Volumendetektion können ebenso für mehrphasige Systeme eingesetzt werden; die ermittelten Volumina der einzelnen Phasen können für die weitere Probenbearbeitung z. B. an Liquid-Handling-Systeme übertragen werden. Weiterhin sind Verfahren in der Entwicklung, die auch eine Detektion von Feststoffen, z. B. nach einer Zentrifugation, ermöglichen, um eine korrekte Trennung von fester und flüssiger Phase zu ermöglichen.

Neben der Abtrennung flüssiger Bestandteile über klassische Pipettierschritte kommt in einigen Applikationen auch ein einfaches „Ausgießen“ der Probengefäße zum Einsatz, z. B. wenn ein anschließender Filtrationsschritt erfolgen oder Inhalte mehrerer Probengefäße vereinigt werden sollen. Dieser manuell recht einfach zu realisierende Arbeitsschritt bietet einige Herausforderungen für die automatisierte Umsetzung. Je nach Aufgabenstellung muss eine komplette Überführung des Gefäßinhaltes, oder aber nur eine möglichst korrekte Abtrennung der Flüssigphase von der Festphase erfolgen. Das „Überlaufen“

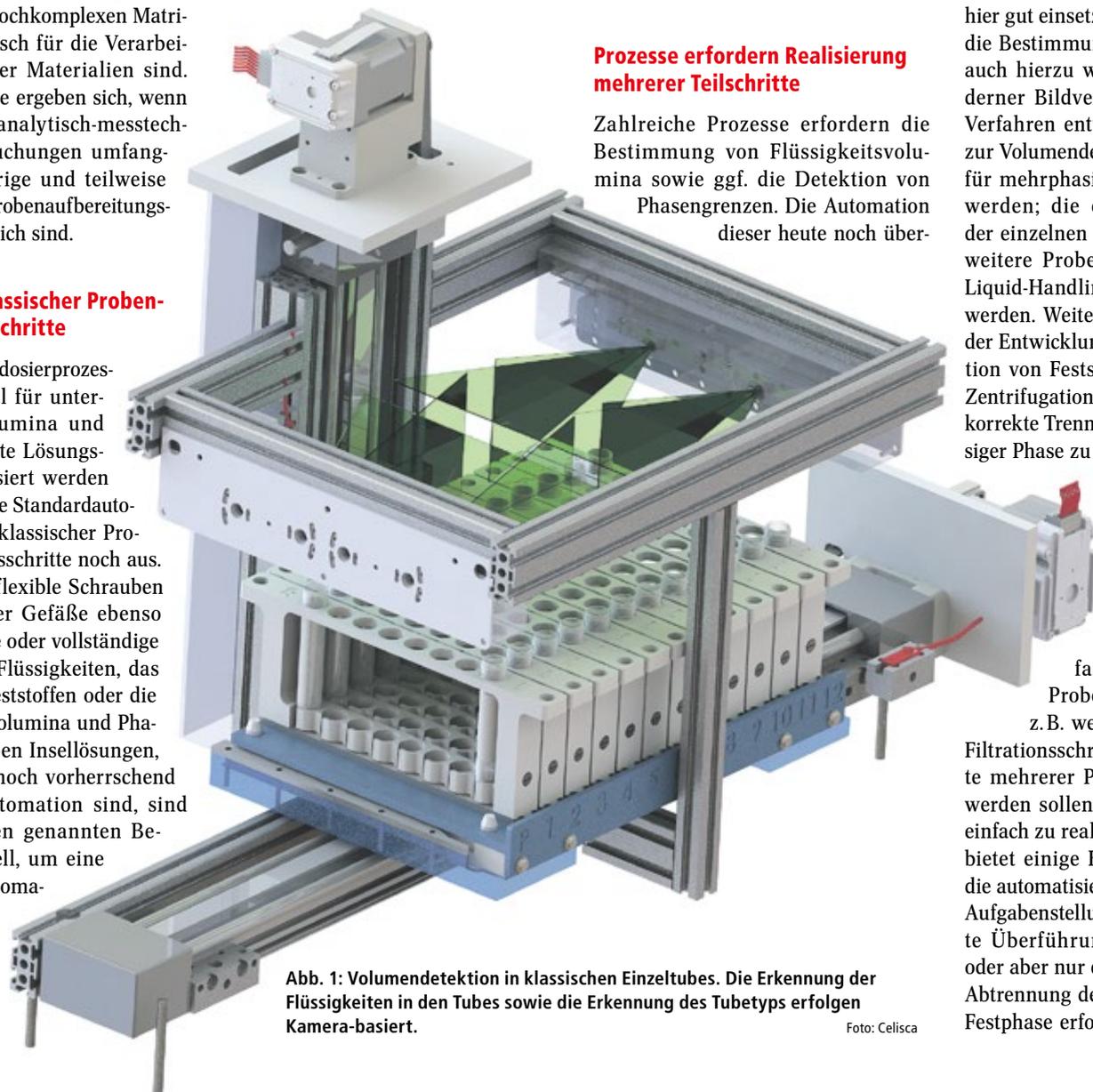


Abb. 1: Volumendetektion in klassischen Einzeltubes. Die Erkennung der Flüssigkeiten in den Tubes sowie die Erkennung des Tubetyps erfolgen Kamera-basiert.

Foto: Celisca

MESS-CHIP WEIST LEGIONELLEN NACH

Bei einem Ausbruch der Legionärskrankheit ist es wichtig, so schnell wie möglich die genaue Quelle zu finden, um weitere Infektionen zu verhindern. Bisher dauert es Tage, bis eine genaue Analyse vorliegt. Ein Forschungsteam der Technischen Universität München hat einen Schnelltest entwickelt, der dies in rund 35 Min. kann.

Legionellen können beim Menschen eine lebensgefährliche Lungenentzündung auslösen. Sie vermehren sich in warmem Wasser. Über Kühltürme, Verdunstungs-Rückkühlanlagen und Warmwassersysteme können sie in die Luft gelangen. Für 80% aller Erkrankungen ist Legionella pneumophila verantwortlich. Kommt es zu einem Ausbruch, muss schnellstmöglich die Quelle der Keime identifiziert werden, um weitere Infektionen zu verhindern. Den Ausbruchsort hat man gefunden, wenn die Keime im Prozesswasser der technischen Anlage mit den beim Patienten nachgewiesenen eindeutig übereinstimmen. Dazu sind jedoch oft viele Anlagen zu testen, und die für den Test notwendige Kultivierung dauert rund zehn Tage. Für den Nachweis des Legionella-Erregers in der Klinik gibt es

inzwischen einen Schnelltest, der von den Legionellen gebildete Verbindungen im Urin der Patienten nachweisen kann. „Leider ist dieser Schnelltest nur ein erster Hinweis und für den Nachweis im Wasser technischer Anlagen nicht geeignet“, sagt Priv.-Doz. Dr. Michael Seidel, Leiter der Forschungsgruppe am Lehrstuhl für Analytische Chemie und Wasserchemie der TU München. Das Wissenschaftlerteam entwickelte daher im Rahmen des Projekts „LegioTyper“ einen Mess-Chip, der nicht nur den gefährlichen Erreger Legionella pneumophila nachweisen kann, sondern auch zeigt, welcher der rund 20 Subtypen vorliegt. Der folienbasierte Mess-Chip nutzt die Mikroarray-Analyseplattform MCR der Münchner Firma GWK. Mithilfe von 20 verschiedenen Antikörpern liefert das System eine vollständige Analyse innerhalb von 34 Min. „Im Vergleich zu bisherigen Messungen liefert die neue Methode nicht nur einen riesigen Geschwindigkeitsvorteil“, sagt Michael Seidel, „sondern ist auch noch so billig, dass wir den Chip zum Einmalgebrauch einsetzen können.“

| www.tum.de |

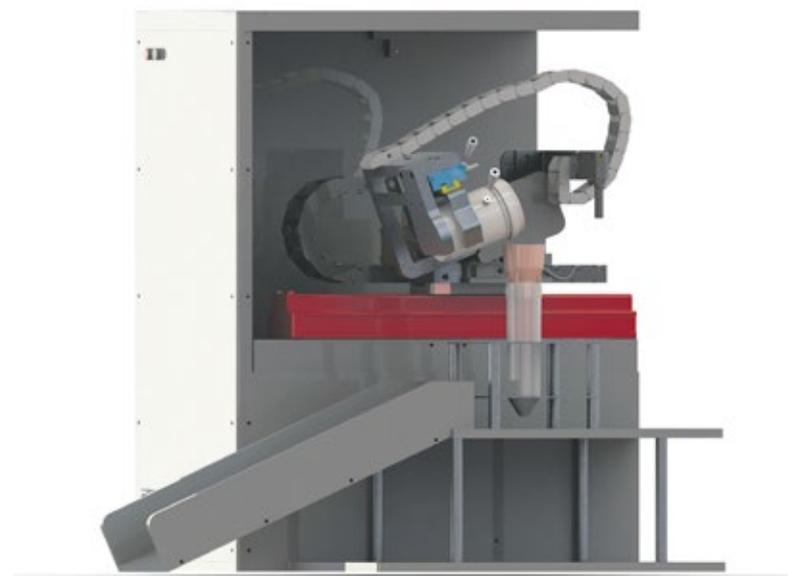


Abb. 2: Schematische Darstellung für einen automatisierten Ausgießer. Die Lösungen werden durch Neigung der Gefäße in ein Tube mit einem Filter gegossen. Die Überwachung der Füllstände erfolgt mittels Ultraschallsensoren. Foto: Celisca

der Zielgefäße muss verhindert werden, was unter Umständen hochkomplexe Abläufe und Prozessrückkopplungen erfordert.

Handhabung fester Stoffe in Automatisierung schwierig

Während Flüssigphasenprozesse in der Regel einer Automatisierung sehr gut zugänglich sind, besteht hinsichtlich der Handhabung fester Stoffe noch erheblicher Nachholbedarf. Existierende Systeme sind häufig nur für einfache Feststoffe (gute Rieselfähigkeit, nicht hygroskopisch, nicht elektrostatisch etc.) einsetzbar und in der Regel sehr große und damit kostenintensive Systeme. Die Entwicklung entsprechend flexibler Systeme, die für eine Vielzahl an Feststoffen einsetzbar ist, würde insbesondere den Bereich der Bereitstellung von Lösungen für die

Probenvorbereitung revolutionieren und die Arbeit in diesem Bereich erheblich erleichtern.

Die Automation klinischer Labore wird auch in der Zukunft zahlreiche spannende Aufgabenstellungen mit sich bringen. Mit der Anzahl möglicher Applikationen steigt dabei auch die Anzahl möglicher Teilprozesse, die Kandidaten für eine Automatisierung sind. Vorhandene Automationslösungen haben häufig den Nachteil, dass sie proprietär sind und nicht flexibel für beliebige Variationen eingesetzt werden können. In der Realisierung derartiger flexibel einsetzbarer Systeme, die auf die Anforderungen der jeweiligen Applikationen angepasst werden können, liegt daher ein Hauptziel gegenwärtiger Entwicklungen im Bereich der Laborautomation. ■■

| www.celisca.de |

HEPATITIS-E-VIRUS-TESTUNG

Als für biomedizinische Arzneimittel zuständige Bundesoberbehörde hat das Paul-Ehrlich-Institut jetzt angeordnet, dass ab dem 30.09.2019 alle therapeutischen Blutprodukte mit einem geeigneten Nukleinsäureamplifikationsverfahren auf das Hepatitis E Virus (HEV) negativ getestet sein müssen. Damit folgt das Institut einer sehr früh etablierten Strategie des Instituts für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (ILTM) unter der Leitung von Prof. Dr. Cornelius Knabbe am Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen, Ruhr-Universität Bochum. Die Maßnahme dient hier bereits seit 2011 der Prävention von Übertragung von HEV

durch Blutkomponenten zur Transfusion. Als einer der ersten europaweiten Vorreiter hatte Prof. Knabbe mit der AG um Prof. Dr. Jens Dreier und Priv.-Doz. Dr. Tanja Vollmer am ILTM ein neuartiges Nukleinsäureamplifikationsverfahren für HEV-Blutspendertestung entwickelt und auf freiwilliger Basis in die Routinetestung integriert. Da die HEV-Infektion insbesondere bei immunsupprimierten Patienten zu einer Chronifizierung führen kann, stellt die Versorgung dieses Patientenkollektives einen zentralen Aspekt in der Verbesserung der Patientenversorgung dar.

| www.hdz-nrw.de |

thermoscientific

Die Genauigkeit der LC-MS/MS Technologie kombiniert mit den Vorteilen der Automation



Führen Sie Ihr Labor in die Zukunft mit dem IVD/CE zertifiziertem Thermo Scientific™ Cascadion™ SM Clinical Analyzer

Ein voll-automatisiertes klinisches Analysesystem basierend auf der Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) Technologie:

- Entworfen für das klinische Labor als Random-Access System
- Einfache Bedienbarkeit ohne spezielle Kenntnisse und Erfahrung
- Zugehörige Cascadion Assays für eine komplette Systemlösung



Cascadion SM 25—Hydroxy Vitamin D Assay zur quantitativen Bestimmung des 25-Hydroxy Vitamin D₃ und 25-Hydroxy Vitamin D₂ unter Ausschluss der C3 Epimere

Erfahren Sie mehr unter thermofisher.com/cascadion

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Produkt ist nicht durch die FDA freigegeben und noch nicht verfügbar in den USA

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 0818

DIGITALISIERUNG IN DER MEDIZIN

Digitalisierung benötigt eine Standardisierung und Strukturierung von Daten zur erfolgreichen Umsetzung einer sicheren und modernen digitalen Kommunikation. Wie kann das in der Labormedizin aussehen?

Dr. Michael Müller, Akkreditierte Labore in der Medizin, Berlin

Die Labormedizin hat sich zu einem „Konditionalfach“ entwickelt. Weitgehend erst mithilfe diagnostischer Leistungen der Labormedizin ist eine Teilhabe an einer angemessenen und umfassenden medizinischen Versorgung und an Präventionsmaßnahmen möglich. Viele Erkrankungen können nur durch die Labordiagnostik erkannt und im Hinblick auf Prognose, Therapieerfolg oder Prävention beurteilt werden.



Dr. Michael Müller, Vorsitzender Akkreditierte Labore in der Medizin, Berlin

Qualität und Sicherheit der Patientenversorgung

Für die Qualität und Sicherheit der Patientenversorgung mit Labordiagnostik ist eine Reihe von Eckpfeilern eine wichtige Voraussetzung. Die nachfolgende Abbildung fasst das zusammen.

Eine moderne Kommunikation innerhalb der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung und auch intersektoral zwischen ambulanten und stationären Einrichtungen der Patientenversorgung ohne Medienbrüche ist ein wichtiger Baustein und zugleich Voraussetzung für die Umsetzung der Digitalisierung im Gesundheitswesen.

Der Begriff „Digitalisierung in der Medizin“ ist in aller Munde.

Digitalisierung – die besondere Rolle der Laboratoriumsmedizin

Für die Bundesregierung stellt sie eine der größten Herausforderungen des Gesundheitswesens in den nächsten Jahren dar. Insbesondere seit dem Jahr 2017 gibt es eine intensive Diskussion innerhalb des Gesundheitswesens über Inhalte und Art der Umsetzung der Digitalisierung in der Medizin. Elektronische Vernetzung und Datenaustausch, Telemedizin und „Big Data“: Die Digitalisierung ist im Gesundheitswesen längst angekommen. Dreht sich aktuell vieles noch um technische Machbarkeit, schnellere Kommunikation und mehr Effizienz, sollten in Zukunft die Chancen der Digitalisierung im Gesundheitsbereich stärker in den Fokus genommen werden: eine schnellere, zielgenaue und effektive sowie effiziente Versorgung der Patienten.

E-Health und Digitalisierung stellen dabei die fachärztliche Labormedizin vor weitgehende investive Herausforderungen. Bei all den Diskussionen um die Vor- und Nachteile von mehr Digitalisierung steht im Vordergrund, vorhandene und künftige technische Möglichkeiten zu nutzen, um eine moderne und qualitativ hochwertige Patientenversorgung garantieren zu können. In diesem Sinne sieht sich die Labormedizin als Konditionalfach und Motor im Bereich der Digitalisierung und damit in der Mitverantwortung, große Datenmengen aus Laboruntersuchungen für das gesamte Gesundheitssystem, aber auch für den individuellen Patientennutzen und zum Zweck einer effektiven Versorgungsforschung aufzubereiten.

E-Health-Agenda zur Verbesserung der Laborversorgung

So hat sich der Verband der Akkreditierten Labore in der Medizin, ALM, Ende 2016 als erster fachärztlicher Berufsverband in einer E-Health-Agenda mit wesentlichen Aspekten der Digitalisierung in der Labormedizin befasst und Lösungen zur Verbesserung und Erleichterung der Laborversorgung benannt:

- Integrierte digitale Beauftragung und Befundübermittlung für Laboruntersuchungen, Befund-APP,
- Einführung standardisierter Schnittstellen zur Übertragung von Patientendaten zwischen Vertragsärzten, Übermittlung klinischer Daten und Fragestellungen bei Überweisungsauf-



Eckpfeiler der Qualität der laborärztlichen Patientenversorgung in Deutschland

trägen (Radiologie, Pathologie, Nuklearmedizin, Labormedizin),

- Nutzung von E-Health zur Steigerung der Indikationsqualität,
- Nutzung von E-Health zur Steigerung der diagnostischen Effizienz (patientengerechte Referenzbereiche und Labordatenstandardisierung, Stufendiagnostik, seltene Erkrankungen etc.),
- E-Health zur Analyse von großen Datenmengen aus Laboruntersuchungen für den individuellen Patientennutzen (Big Data).

Voll digital – Auftrags- und Befundübermittlung

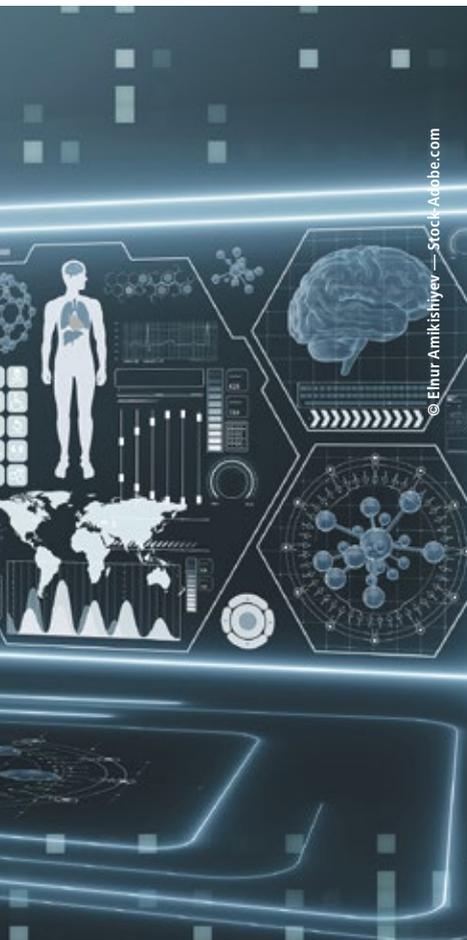
Der ALM als größter fachärztlicher Berufsverband in der Labordiagnostik ist überzeugt davon, dass intelligente Technologien ganz gezielt im Sinne einer besseren Patientenorientierung eingesetzt werden können und sollten. Besonders bedeutsam ist eine integrierte elektronische Beauftragung und Befundübermittlung für Laboruntersuchungen: Zwar erfolgt die Befundübermittlung schon heute weitestgehend elektronisch, die Laboraufträge dagegen werden

überwiegend noch in Papierform erstellt. Auch ist die seit Juli 2017 mögliche elektronische Übermittlung von Laboraufträgen an die Nutzung des erst rudimentär im Betrieb befindlichen sicheren Netzes der KV (SNK) gebunden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Einführung standardisierter Schnittstellen zur Übertragung von Patientendaten. Die Konkretisierung des § 291d SGB V durch den Gesetzgeber mit verbindlicher Einführung standardisierter Schnittstellen ist ein wichtiges positives Signal in Richtung Digitalisierung im Gesundheitswesen. Gleichzeitig stellt das in 2017 in Kraft getretene Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Erkrankungen einen guten Anwendungsfall dar, denn hier ist die Einführung eines elektronischen Melde- und Informationsweges vorgesehen.

Anforderungen und Inhalte digitaler Laborkommunikation

Im Zusammenhang mit der Etablierung von elektronischen Schnittstellen und deren Aufnahme in das



Schnittstellen sowie bedeutsame Inhalte der digitalen Kommunikation im Bereich der Labormedizin beispielhaft aufgeführt:

- möglichst wenige Medienbrüche (auch in digitalen Systemen),
- Verwendung einer lebenslangen individuellen Versichertenkennung,
- standardisierte Übernahme von Patientendaten (Diagnosen, Medikation, Fragestellung?),
- Verfügbarkeit von Hinweisen zur Indikationsstellung (Leitlinie, Stufendiagnostik, Vorbefunde),
- Verfügbarkeit von Hinweisen zur Präanalytik (Probenart, Probenmenge, Transportbedingung),
- standardisierte Darstellung des Laborbefundes in der Praxisverwaltungssoftware (PVS; Laborblatt, Laborbefundtexte),
- Definition eines Mindeststandards für PVS-Systeme zur Laborkommunikation,
- Standardisierung von Datenbanken für Patientenakten stationär/ambulant,
- bundesweite einheitliche Kennzeichnung von Laboruntersuchungen,
- Einbeziehen des Patienten in die Kommunikation (Apps, Elektronische Patientenakte).

Zugriff auf „Big Data“ fördert Individualmedizin

Darüber hinaus kann E-Health genutzt werden, um die Indikationsqualität und die diagnostische Effizienz in der Labordiagnostik zu steigern: So kann vermieden werden, dass zu viele, zu

wenige oder die falschen Laboruntersuchungen angefordert werden. Dies ist von hohem Nutzen für Patienten und schont zudem die Ressourcen des Gesundheitssystems. Laborfachärzte wollen den Arzt, der die Indikation zur Laboruntersuchung stellt, mit ihrem fachärztlichen Wissen unterstützen. Stichworte sind hier: Verfügbarkeit wissenschaftlicher Datenbanken, befundabhängige Empfehlungen und Handlungsleitungen, Hinweise zur medizinischen Notwendigkeit von Verlaufsuntersuchungen, Verfügbarkeit von für die Verordnung von Medikamenten notwendigen Laborbefunden sowie Vorbefundprüfungen.

Zudem ist eine bessere Nutzung großer Datenmengen („Big Data“) hilfreich, um drängende Fragen in der Versorgungsforschung zu beantworten. Darüber hinaus führen umfangreiche Daten, die mit modernen Labormethoden zu einem einzelnen Patienten erhoben werden, zu präziseren Diagnosen und individuellen Therapieempfehlungen.

Digitalisierung nur mit Laborärzten möglich

Immer wieder wird die Sorge geäußert, die Fachärzte im Labor, ob Laborarzt oder Mikrobiologe, könnten durch künstliche Intelligenz, analog von Software zur Bildinterpretation in der Radiologie, ersetzt werden. Das ist für die ärztliche Labordiagnostik nicht der Fall; sie wird immer besser und effizienter. Es wird bei zunehmender

Komplexität der Laboruntersuchungen immer fachärztliche Experten wie den Laborarzt brauchen, die Methoden, Gerätesysteme und Datenauswertungssoftware verstehen, ärztlich interpretieren und im Sinne der Patienten nutzbar machen können. Denn ein mathematischer Algorithmus macht noch lange keine kluge Entscheidung. Das gilt insbesondere für die Indikationsstellung zum Labor und auch für die Befundinterpretation im Zusammenhang mit der konkreten Patientengeschichte.

Etwa 2.000 Fachärztinnen und Fachärzte aus den Gebieten der Labormedizin und Mikrobiologie sorgen sektorenübergreifend auf vielfältige Weise für eine bestmögliche Patientenversorgung mit Labordiagnostik entsprechend dem medizinischen Bedarf. Die flächendeckende und wohnortnahe Versorgung garantiert den Patienten den Zugang zu einer insgesamt hoch angesehenen und fast selbstverständlichen wie umfassenden Verfügbarkeit von Labordiagnostik.

Im Mittelpunkt ärztlichen Handelns steht dabei immer der Patient. Die Fachärzte im Bereich Labor stehen für eine möglichst individualisierte wie passgenaue und patientenorientierte Versorgung mithilfe innovativer Labordiagnostik. Dazu gehört auch die Digitalisierung. Daher setzt sich der Verband der Akkreditierten Labore in der Medizin (ALM) für eine hohe Qualität der fachärztlichen labordiagnostischen Patientenversorgung ein. ■■

| www.alm-ev.de |

Interoperabilitätsverzeichnis ist es für eine erfolgreiche und im Sinne einer Patientenversorgung nachhaltigen Digitalisierung von Bedeutung, dass Patientendaten auch in einer ausreichend gut strukturierten sowie standardisierten Form vorliegen. Nachfolgend sind wichtige Anforderungen an solche

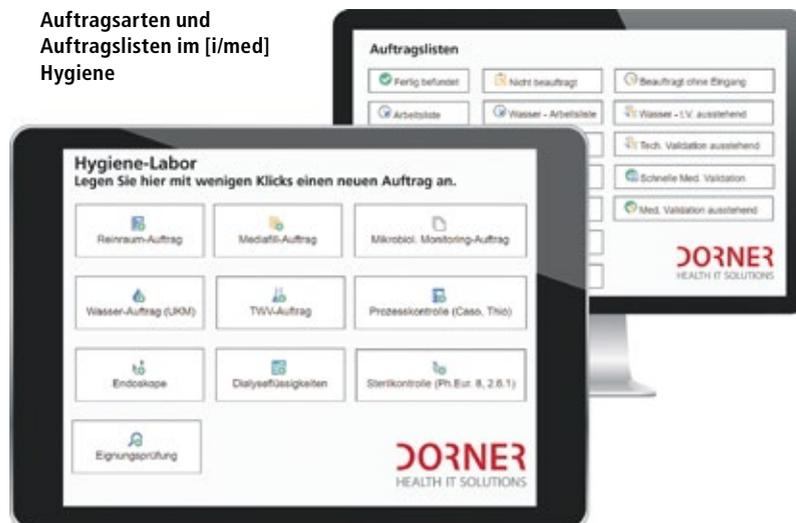
WORKFLOW ERMÖGLICHT HOHEN HYGIENESTANDARD

■■ Spätestens seitdem Hygiene-skandale die Medien beschäftigen, ist das Thema Hygiene in medizinischen Einrichtungen von öffentlichem Interesse. Neben dem immensen Imageschaden sind vor allem wirtschaftliche Einbußen schmerzliche Folgen.

In der Praxis steht man oft vor der Herausforderung, höhere Hygienestandards mit den vorhandenen knappen Personalressourcen zu erfüllen. Dabei machen umfangreiche Papierberge, gepaart mit mühsamer Übertragung in unübersichtliche Excel-Tabellen, das Hygienemanagement in der geforderten Qualität nahezu unmöglich. Mit dem [i/med] Hygiene bietet Dorner eine webbasierte Lösung, mit der u. a. folgende Arbeitsschritte automatisiert/abgebildet werden:

- Probenausgangs-/Eingangserfassung via Barcodescans,

Auftragsarten und Auftragslisten im [i/med] Hygiene



- Auftragserfassung mit vordefinierten und individuellen Auftragsarten,

- Messpunktverwaltung zur Erstellung von Probennahmeplänen, Kumulativbefunden usw.,

- autom. Generierung von Arbeitslisten,
- Kontaktdokumentation,
- Befundung,
- medizinische und technische Validation,
- Befundversand (PDF-E-Mail, Fax, XML, HL7, LDT etc.).

Darüber hinaus ermöglicht ein ausgeklügeltes Rollen- und Rechtekonzept die optimale Kooperation zwischen Auftraggeber (z.B. Apotheke), Labormitarbeitern und -ärzten. Selbstverständlich passt sich [i/med] Hygiene, wie alle Dorner-Lösungen, ideal den individuellen Gegebenheiten im Haus an, getreu dem Motto „verbessern statt ersetzen“. ■■

Dorner Health IT Solutions, Müllheim
info@dorner.de
www.dorner.de



Personalisierte
Lösungen

**DAS LEISTUNGSSTARKE
LABOR – HERZSTÜCK
EINER EFFIZIENTEN
GESUNDHEITSVERSORGUNG**

Für weitere Informationen
besuchen Sie unseren Stand
auf dem DGKL Kongress.

Bilden Sie sich Ihre persönliche
Meinung über die Leistungsstärke
von Alinity und AlinIQ. Überzeugen
Sie sich davon, wie die neue Alinity
Familie an harmonisierten Systemen
Ihre Diagnostik vereinfachen kann.

Zusammen mit den vor kurzem
eingeführten Dienstleistungen
und IT-Lösungen AlinIQ steht so
eine völlig neuartige Lösung zur
Verfügung, um Labore und Klini-
ken dabei zu unterstützen, messbar
bessere Ergebnisse im Gesundheits-
wesen zu erreichen.

CHOOSE
TRANSFORMATION



TOTAL VALUE OF OWNERSHIP (TVO)

Ein evidenzbasierter Ansatz ermöglicht den Vergleich von Laborsystemen.

■ Klinische Labore operieren weltweit in einem sich rasch wandelnden Umfeld mit neuen Regulierungen, steigenden Testaufkommen und wachsendem Kostendruck. Während die Hersteller von Diagnostiksystemen neue Generationen von Analysensystemen und -plattformen entwickeln, müssen Laborleiter objektive fachliche Entscheidungen bezüglich der am besten für ihre eigenen Anforderungen geeigneten Laborsysteme treffen.

Hier setzt das TVO-Modell an. Es bietet einen strukturierten Ansatz zur Analyse nicht nur aller direkten und indirekten Kosten, die mit einem spezifischen System verbunden sind, sondern auch weiterer Faktoren wie

Zeit- und Kostenvorteile, um den Gesamtwert einer Lösung zu beurteilen.

TVO ermöglicht so eine vergleichende evidenzbasierte Entscheidung zur Kostenkontrolle im Labor und gleichzeitig qualitativ hochwertige Testergebnisse. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen Verbesserungen der operativen Produktivität und letztlich der Gesamtleistung der Einrichtung.

Dabei wurde ein robuster prospektiver Aufbau gewählt, um die Hauptleistungskriterien über fünf verschiedene Plattformen hinweg zu vergleichen, indem ein identischer Probensatz mit dem jeweiligen Standardprotokoll in vier unabhängigen Laboren getestet wurde. Dies ist die erste Studie zum direkten Vergleich von Wartungs- und Bearbeitungszeit sowie Stromverbrauch der Alinity ci-Serie mit anderen häufig eingesetzten Analysensystemen.

Die Alinity ci-Serie von Abbott Diagnostics erzielte die höchste operative Effizienz unter den fünf getesteten Plattformen und deutet somit auf einen niedrigeren TVO hin. Referenz: Gontard & Cie Group. Geneva, Moscow, Dubai

| www.abbott.com |

	ARCHITECT ci8200	Mitbewerber A	Mitbewerber B	Mitbewerber C
Zeitaufwand für die Wartung: Alinity ci-Serie	37% weniger	50% weniger	41% weniger	56% weniger
Durchlaufzeit: Alinity ci-Serie	18% weniger	4,5% weniger	14% weniger	39% weniger
Stromverbrauch: Alinity ci-Serie	53% weniger	79% weniger	76% weniger	75% weniger

Zusammenfassung der TVO-Faktoren zwischen Alinity ci-System und anderen Plattformen

DIAGNOSE PER COMPUTER

HIRI-Forscher in Würzburg haben ein neues maschinelles Lern-Tool mitentwickelt, das helfen kann, gefährliche Krankheitserreger schneller zu entdecken

■ Per Computer erkennen, ob ein neu auftretender Salmonellenstamm eher eine gefährliche Infektion in der Blutbahn oder eine Lebensmittelvergiftung verursacht – das kann ein neu entwickeltes maschinelles Lern-Tool. Die Software entstand im Rahmen eines internationalen Projekts von Wissenschaftlern des Wellcome Sanger Institute (Großbritannien), der University of Otago (Neuseeland) und des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (Würzburg).

Die Forscher können nun deutlich schneller solche genetischen Veränderungen identifizieren, die typischerweise im Zusammenhang mit aggressiven Salmonellenstämmen stehen. Das Lern-Tool könnte von großer Bedeutung sein, um gefährliche Krankheits-



erreger zu erkennen, bevor sie einen Krankheitsausbruch verursachen.

Die Methoden, die derzeit zur Verfügung stehen, um die genetischen Veränderungen neuer Erregerstämme bei einem Krankheitsausbruch zu identifizieren, sind sehr zeitaufwendig und oft mit dem manuellen Abgleichen des neuen Stammes mit vorhandenen Referenz-Sammlungen verbunden.

Die Bakteriengattung Salmonella umfasst viele verschiedene Arten. Ei-

nige von ihnen verursachen Lebensmittelvergiftungen, während andere weit über den Darm hinausreichende Krankheiten hervorrufen – wie der Typhuserreger Salmonella enterica Serovar Typhi.

Um zu verstehen, wie bestimmte genetische Veränderungen dazu führen, dass ein neu auftretender Salmonellenstamm eine Lebensmittelvergiftung oder eine weitreichendere Infektion auslöst, haben die Forscher ein Machine-Learning-Tool entwickelt. Diese Software analysiert, welche Mutationen eine wichtige Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen.

Das Entwicklerteam etablierte dafür ein Modell, das darauf trainiert wurde, wichtige krankheitsassoziierte Unterschiede zwischen verschiedenen Salmonellenstämmen gezielt zu erkennen. Als Trainingsdatensatz diente den Forschern die genetische Information von 13 bekannten und genetisch sehr unterschiedlichen Salmonella enterica-Stämmen mit unterschiedlichen Krankheitspotenzialen. Das Modell identifizierte dabei fast 200 Gene, die einen Einfluss darauf haben, ob ein

Bakterium eher eine Lebensmittelvergiftung oder einen invasiven Infektionsprozess auslöst.

Dr. Nicole Wheeler sagte: „Wir haben ein neues Machine-Learning-Modell entwickelt, mit dem wir erkennen können, ob neu auftretende Bakterienstämme ein potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen. Mit diesem Tool können wir große Datenmengen bewältigen und in Sekundenschnelle Ergebnisse erhalten. Dies wird zukünftig eine Form der Überwachung von krankheitserregenden Bakterien ermöglichen, die bisher noch nicht denkbar war – und das nicht nur auf einzelnen Krankenstationen, sondern weltweit. Seinen ersten Praxiseinsatz hat das maschinelle Lern-Tool bereits erfolgreich bestanden: Beim Vergleich neuer Salmonella-Stämme, die derzeit südlich der Sahara auftreten, hat die Software aus der Gesamtheit häufig auftretender Infektionstypen gezielt zwei Varianten des Erregers hervorgehoben, die besonders gefährlich sind.“

| www.helmholtz-hiri.de |

MESSBAR BESSERE ERGEBNISSE

ALINITY: IHRE VISION – UNSERE INNOVATION – IHRE ZUKUNFT

Alinity ist die nächste Systemgeneration von Abbott für alle wesentlichen Bereiche des Kernlabors. Die Alinity Serie vereinfacht Ihre Diagnostik und sorgt durch qualitativ hochwertige Ergebnisse für eine bessere Patientenversorgung. Gleichzeitig wird die Interaktion zwischen Anwender, System und relevanter Information optimiert.

Die Alinity Familie ist komplett!

Mit unserer neuen Familie aus harmonisierten Systemen (Alinity) und professionellen Dienstleistungen (AlinIQ) stößt das Labor in eine ganz neue Dimension vor. In der Vergangenheit wurden die Systeme häufig immer größer und komplexer, ohne die Software oder Computerprogramme zu vereinheitlichen. Abbott hat dies erkannt und bietet Laboren Komplettlösungen aus Mess-Systemen, kombiniert mit neuen Dienstleistungen und IT-Lösungen an. Das Alinity Systemportfolio hilft den Laboren, die Komplexität der Arbeiten im medizinischen Labor zu reduzieren, die operativen Prozesse zu vereinfachen, den Platzbedarf zu senken, die Effizienz zu steigern und somit die Laborlandschaft nachhaltig zu prägen.

Das Alinity Systemportfolio umfasst Klinische Chemie, Immunoassays, Blutspenderscreening, Point of Care, Hämatologie und Molekulardiagnostik in Verbindung mit Abbott AlinIQ – einem völlig neuartigen Angebot an professionellen Dienstleistungen, das Fachwissen, Prozessanalysen und IT-Enabler kombiniert. Die Alinity Systeme sind so aufgebaut, dass auf weniger Raum mehr Tests durchgeführt werden können und die Ergebnisse schneller zur Verfügung stehen. Die Systeme minimieren Bedienungsfehler und sorgen gleichzeitig für ein Höchstmaß an Qualität und Effizienz.

Mit der Alinity-Familie, harmonisierter Systeme für alle wesentlichen Laborbereiche, vereinfachen Sie Ihre Diagnostik und sorgen durch qualitativ hochwertige Ergebnisse für eine bessere Patientenversorgung.



AlinIQ – Professionelle Dienstleistungen

AlinIQ ist ein völlig neuartiges, umfassendes Angebot an professionellen Dienstleistungen und IT-Enablers, das ausschließlich für das Labor entwickelt wurde. AlinIQ ist unser Angebot an Sie, Ihre operative Produktivität mit Ihren bestehenden Ressourcen und unseren professionellen Dienstleistungen zu steigern.

Wir geben Ihnen die Werkzeuge an die Hand, Ihre wertvollen operativen Daten optimal zu nutzen. Sorgen Sie – allen Herausforderungen zum Trotz – für einen optimalen Datenfluss in Ihrem gesamten Netzwerk.

Die proaktiven AlinIQ Always On Services sorgen mit prädiktiven Warnmeldungen für eine deutliche Verringerung ungeplanter Systemausfälle, da mögliche Probleme bereits bis zu drei Tage vor dem Auftreten festgestellt werden können. Notwendige Reparaturen lassen sich planen und können zu einem geeigneten Zeitpunkt durchgeführt werden, um den Systembetrieb deutlich schneller wiederaufzunehmen und unnötige Systeminaktivität zu vermeiden.

AlinIQ BIS (Business Intelligence System) bietet Laboren fortwährend aktualisierte Übersichten zu operativen Labordaten, um gemeinsam mit unseren Experten Ziele und Aktionspläne festzulegen.

AlinIQ CDS (Clinical Decision Support) bietet klinischen Experten die Möglichkeit, regelbasierte Entscheidungshilfen automatisch auf individuelle Fälle anzuwenden, um wichtige patientenspezifische Erkenntnisse zu gewinnen. Die Software bietet medizinischen Einrichtungen optimale Unterstützung, um eine qualitativ hochwertige Versorgung anzubieten und die verfügbaren Ressourcen optimal einzusetzen.

Angesichts der Vielzahl an klinischen Entscheidungen, die durch Testergebnisse beeinflusst werden, wird die Diagnostik auch in Zukunft maßgeblichen Anteil an der Diagnose und Behandlung von Patienten haben. Die Diagnostiklösungen von Abbott spielen bei der Bewältigung dieser Herausforderungen eine wichtige Rolle.

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.abbott.com/alinity



Abbott GmbH & Co.KG · Dr. Susanne Jenkner · Max-Planck-Ring 2 · 65205 Wiesbaden



DIREKTE VERMARKTUNG VON LABORTESTS

Welche Lehren kann die Labormedizin aus dem Theranos-Fall ziehen?

Prof. Dr. Karl J. Lackner, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

■ Der kometenhafte Aufstieg und spätere Fall der US-amerikanischen Labordiagnostikfirma Theranos und ihrer Gründerin Elizabeth Holmes ist sicher eine der spannendsten Geschichten in der Labordiagnostik, die aber neben unbestreitbarem Unterhaltungswert auch einige drängende Fragen für das Fach aufwirft. Der Unterhaltungsteil ist von dem investigativen Journalisten John Carreyrou in seinem Buch „Bad Blood“ zusammengefasst worden und soll hier nicht rekapituliert werden. Nur ganz kurz – Elizabeth Holmes wurde bald nach der Gründung von Theranos als Steve Jobs der Labordiagnostik gepriesen. Theranos erreichte zu seinen besten Zeiten in den Jahren 2014/15 einen Wert von 9 Mrd. US-\$, bevor die Blase platzte.

Es bleiben die Fragen nach den Konsequenzen. Dazu ist es hilfreich, sich noch einmal die technischen Aussagen und medizinischen Ansprüche von Theranos vor Augen zu führen. Die methodische Basis von Theranos war eine angeblich entwickelte Technologie, die es erlaubte, aus einem einzigen Tropfen Kapillarblut über 30 verschiedene Laboranalysen durchzuführen. Diese Technologie sollte zu einer massiven Kostensenkung im Labor beitragen, die unmittelbar an den Kunden weitergegeben werden kann. Das zentrale Versprechen von Thera-

nos baut auf diesen beiden rein technischen Aspekten auf. Holmes postulierte, dass es möglich sei, wenn die Leute sich mithilfe dieser Technologie selbst um ihre eigene Gesundheit kümmern könnten, ein flächendeckendes Präventionssystem in den USA zu etablieren („by empowering individuals to engage in their own health, we can build a preventive care system in America“). Irgendeinen Beleg dafür, dass dieses Versprechen – selbst wenn die Technologie funktioniert hätte – eingelöst werden könnte, gab es nicht.

In der Theorie hätte die Technologie von Theranos die Möglichkeit eröffnet, dass Einzelpersonen sich z. B. in der Apotheke einen Tropfen Kapillarblut aus der Fingerbeere entnehmen (lassen), das dann ins Labor geschickt und analysiert wird. Die Wahrnehmung ist, dass im Gegensatz zur traditionellen venösen Blutentnahme die Kapillarblutentnahme keinerlei Expertise benötigt. Die Analysenergebnisse sollten über eine App auf das Smartphone der Person geschickt werden. Eine Indikationsstellung für die Untersuchung oder eine mehr als standardisierte Information über die Bedeutung des Ergebnisses hätte es nicht gegeben. Damit sind wir beim eigentlichen Kernthema des Theranos-Konzeptes, nämlich der direkten Vermarktung von Labortests an Laien. Die von Holmes skizzierte Technologie hätte es erstmals ermöglicht, dass Laien ohne professionelle Hilfe umfangreiche Laboranalysen anfordern können. Eine entsprechende Infrastruktur hatte Theranos durch eine Vereinbarung mit der Apothekenkette Walgreens schon auf den Weg gebracht. Auch wenn dieser Ansatz letztlich an der nicht vorhandenen Technologie gescheitert ist, ist klar, dass die direkte Vermarktung von Laboranalysen an ein breites Publikum



Prof. Dr. Karl J. Lackner, Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

von hohem wirtschaftlichem Interesse ist und letztlich die Motivation der Risikokapitalgeber erklärt, große Summen in die Theranos-Unternehmung zu investieren. In verschiedenen Sektoren wie z. B. der Pharmakogenetik oder der Suche nach Nahrungsmittelunverträglichkeiten gibt es ein entsprechendes Angebot auch in Deutschland. Wäre die Ausweitung dieser Diagnostik, wie sie Theranos vorschwebte, eine wünschenswerte Entwicklung? Würde sie zur Krankheitsprävention beitragen?

Diese Fragen sind nicht einfach zu beantworten. Die Qualität und der Nutzen medizinischer Diagnostik haben immer mehrere Aspekte:

- (1) die analytische Validität, d. h. ein gegebener Test erfüllt die erforderlichen analytischen Spezifikationen;
- (2) die Eignung des Probenmaterials für die Untersuchung, was im weiteren Sinn mit dem Begriff der Präanalytik beschrieben werden kann, und
- (3) die medizinische Relevanz und der sich daraus ergebende Nutzen.

Kommen wir zunächst zur analytischen Validität. Einer der am weitesten verbreiteten Labortests für Laien dürfte der Schwangerschaftstest auf β HCG im Urin sein. Hier haben verschiedene Untersuchungen gezeigt, dass einige kommerziell verfügbare Tests die erforderliche Sensitivität von 25 mIU/ml β HCG zur Detektion einer frühen Schwangerschaft nicht erreichen. Einzelne Produkte werden sogar damit beworben, dass eine Schwangerschaft bereits eine Woche nach Konzeption detektiert werden kann. Wenn man bedenkt, dass das 90. Perzentil zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt bei ca. 3 mU/ml liegt, ist klar, dass diese Aussage medizinisch nicht haltbar ist. Das bedeutet, dass heute Produkte vermarktet werden, die nicht das leisten, was der Hersteller verspricht. Möglich wird dies, weil der Nutzer in aller Regel nicht in der Lage ist, die Aussagen zu überprüfen.

Am Beispiel des Theranos-Konzeptes kann kurz das Thema Präanalytik illustriert werden. Kapillarblutentnahmen sind mit einigen Problemen behaftet. Insbesondere kann es vorkommen, dass das gewonnene Blut mit relevanten Mengen Gewebewasser kontaminiert ist, was erhebliche Auswirkungen auf zahlreiche Analyte haben kann. Die Entnahme durch ungeübte Personen kann hier eine gravierende Fehlerquelle sein. Insofern muss die Präanalytik immer in die Beurteilung des gesamten Prozesses integriert sein.

Diese rein technischen Probleme sollten in den meisten Fällen lösbar sein, und durch einen entsprechenden Zulassungsprozess kann sichergestellt werden, dass die angebotene Analytik qualitativ einwandfrei und unter Praxisbedingungen auch handhabbar ist.



© Paulista – stock.adobe.com

Der medizinische Nutzen

Entscheidend dürfte aber die Frage nach dem medizinischen Nutzen sein. Die große Mehrzahl der Laboranalysen, die uns heute zur Verfügung stehen, ist für Screening-Untersuchungen bei beschwerdefreien Personen ungeeignet. Bei unselektiver Anwendung ist zum einen mit falsch positiven Er-

gebnissen zu rechnen, die zu einem deutlichen Anstieg von überflüssigen Arztbesuchen und weiterer Diagnostik führen. Genauso ist aber auch mit falsch negativen Ergebnissen zu rechnen, die die betroffenen Personen in falscher Sicherheit wiegen. Die mit der Vermarktung von Laboranalysen an ein breites Publikum verbundene Vorstellung, dass Laien die Indikation

für Laboruntersuchungen stellen und die Ergebnisse sinnvoll interpretieren können, wäre noch zu belegen. Damit sind wir beim Hauptproblem mit dem Konzept des direct-to-consumer marketing von Labordiagnostik, nämlich der in aller Regel massiven Informationsasymmetrie zwischen Anbieter und Laien, die letztlich Teil des Geschäftsmodells ist.

Wie kann also im Sinne eines aktiven Verbraucherschutzes verhindert werden, dass der Öffentlichkeit in großem Umfang Laboranalytik angeboten wird, die im besten Fall nutzlos, im schlimmsten Fall aber schädlich ist? Ich möchte hier postulieren, dass dies nur über einen Zulassungsprozess möglich ist, in dem die Anbieter von Laboranalytik, die sich an Laien richtet, die Aussagen, die sie mit der jeweiligen Analytik verbinden, wissenschaftlich belegen müssen. Dieser Ansatz ist durchaus vergleichbar mit der Zulassung von Medikamenten. Das impliziert, dass Verfahren, für die es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt, nicht direkt an das

Publikum vermarktet werden können. Das ist unabhängig davon, ob die Analytik in einem Labor oder vom Nutzer selbst durchgeführt wird. So sollte z.B., wenn die Prävention von Erkrankungen in Aussicht gestellt wird, der Beleg geführt werden, dass dies in einem (un)selektionierten Kollektiv möglich ist. Wie schwierig dieses Unterfangen ist, kann am Beispiel des PSA in der Früherkennung des Prostatakarzinoms nachvollzogen werden.

Insgesamt lehrt uns TheraNOS, dass es ein massives wirtschaftliches Interesse gibt, Laboranalytik direkt an die Bevölkerung zu vermarkten, und dass für diesen Ansatz gerne mit nicht bewiesenen oder gar unhaltbaren Aussagen („we can build a preventive care system in America“) geworben wird, die vom Laien nicht überprüft werden können. Aus Gründen des Verbraucherschutzes ist es geboten, diesen Sektor zukünftig aufmerksam zu begleiten und – wo erforderlich – zu regulieren.



| www.unimedizin-mainz.de |

Procalcitonin

Die ökonomische und flexible Alternative

Procalcitonin

Die ökonomische und flexible Alternative zu herkömmlichen Methoden

- Partikelverstärkter immunturbidimetrischer Test, einfach anzuwenden
- Flüssig-stabiles, gebrauchsfertiges Reagenz
- Geeignet für Serum- und Plasmaproben
- Einfache und schnelle Bestimmung von PCT innerhalb von 10 Minuten
- Gute Korrelation zu etablierten Methoden
- Keine signifikanten Störeinflüsse durch Bilirubin, Hämoglobin und Lipämie
- Der Test kann auf allen gängigen klinisch-chemischen Analyzern appliziert werden; optimierter Workflow durch Verzicht auf Probensplitting
- Deutliche Reduzierung der Reagenzkosten

DiaSys Deutschland Vertriebs-GmbH

Bahnhofstraße 32
65558 Flacht

info@diasys-deutschland.de
www.diasys-deutschland.de



CHOOSING QUALITY.

AUTOANTIKÖRPERDIAGNOSTIK IN DER RHEUMATOLOGIE

Viele Autoimmunerkrankungen zeigen ein buntes klinisches Bild und können mit verschiedenen Symptomen in Erscheinung treten.

Prof. Dr. Rudolf Gruber, Zentrallabor Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

■ Die wichtigsten systemischen Autoimmunerkrankungen sind die entzündlichen Arthritiden, allem voran die Rheumatoide Arthritis, die Kollagenosen, das Anti-Phospholipid-Syndrom und die Vaskulitiden. Mit Ausnahme der Rheumatoiden Arthritis handelt es sich um seltene Erkrankungen, die aber alle schnell erkannt und schnell therapiert werden sollten. Denn im schlimmsten Fall kann es sonst zu irreversiblen Organschäden kommen. Für die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen stehen mittlerweile in vielen Fällen sehr spezifische Labormethoden zur Verfügung.

Meistens stellen sich die Patienten primär bei Hausarzt vor. Idealerweise



Prof. Dr. Rudolf Gruber, Laborleiter Zentrallabor Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

sollte hier bereits eine Weichenstellung erfolgen, d.h. die Unterscheidung von degenerativen Erkrankungen und den entzündlichen Autoimmunerkrankungen, die möglichst bald zum Facharzt, also in erster Linie zum Rheumatologen, überwiesen werden sollten. Dabei spielt die Labordiagnostik eine wichtige Rolle. Gerade wenn die Symptomatik oft noch nicht voll ausgeprägt ist,

sollten die Tests, die eingesetzt werden, eine hohe Spezifität haben, damit nicht zu viele Patienten mit falsch positiven Laborergebnissen beunruhigt werden.

In der Diagnostik der Vaskulitiden erleben wir hier gerade einen Paradigmenwechsel. Spezifische anti-PR3 und anti-MPO-Teste lösen die klassische Immunfluoreszenzdiagnostik ab.

Primäre Vaskulitiden sind seltene, meist schwer verlaufende Autoimmunerkrankungen. Sie präsentieren sich mit einer bunten, oft unspezifischen Symptomatik. Vaskulitiden sind ein Chamäleon in der Medizin. Fast alle Organe wie Haut, Nervensystem, Lunge oder Nieren können von einer Entzündung der Blutgefäße betroffen sein. Manchmal sind es einzelne Organe, manchmal mehrere gleichzeitig. Die primäre Vaskulitis wird durch eine Immunreaktion gegen das Endothel und andere Gefäßschichten ausgelöst. Sie muss schnellstmöglich diagnostiziert und behandelt werden, da sie schwer verlaufen und z. B. zum irreversiblen Verlust der Nierenfunktion führen kann.

Die Beschwerden und klinischen Symptome wie Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Fieber, Muskel- und

Gelenkschmerzen können bei der Erstvorstellung so mannigfaltig und unspezifisch sein, dass die Differenzialdiagnose einer Vaskulitis sehr oft im Raum steht. Manchmal lässt sich ein Auslöser, etwa eine Infektion, ein Medikament oder eine andere entzündliche Erkrankung eruieren (sekundäre Vaskulitis, beispielsweise durch Kryoglobuline bei Hepatitis C). Häufig aber bleibt der Auslöser unbekannt (primäre Vaskulitis).

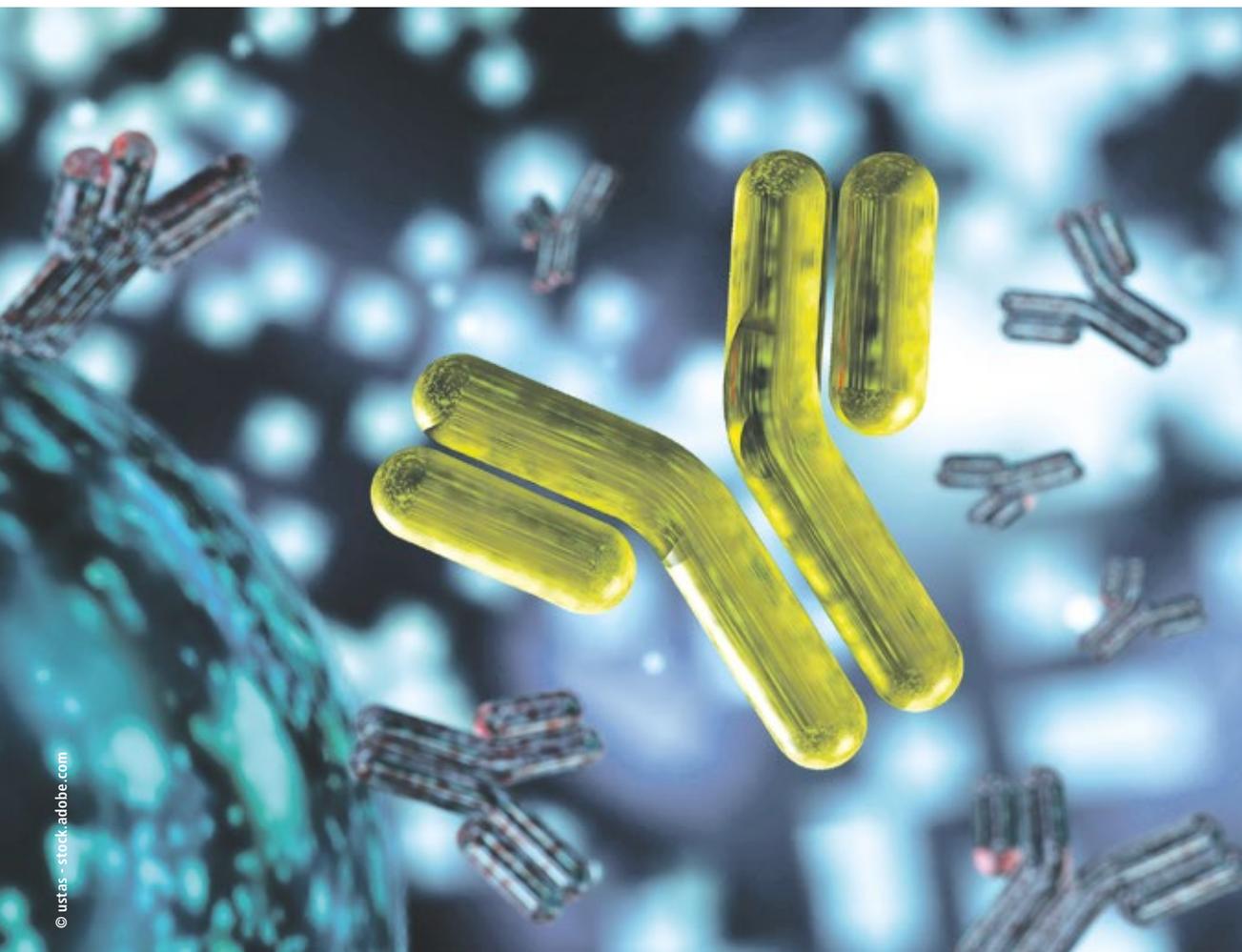
cANCA und pANCA

Seit der Beschreibung der Autoantikörper gegen zytosolische Bestandteile neutrophiler Granulozyten (ANCA = anti-neutrophile cytoplasmatic antibodies) kann das Labor einen spezifischen Parameter für die Diagnostik bestimmter Kleingefäß-Vaskulitiden zur Verfügung stellen. Dieser Parameter war den Klinikern so wertvoll, dass sie eine Entität danach benannten, die ANCA-assoziierte Vaskulitis.

ANCA werden seit der Erstbeschreibung überwiegend mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) bestimmt. Man kann zwei Färbemuster unterscheiden, nämlich cANCA und pANCA (zytoplasmatische und perinukleäre ANCA).

Durch die kommerzielle Verfügbarkeit und große Verbreitung des Tests hat sich die Bestimmung inzwischen als eine Art Screeningmethode bei allen Patienten mit „Chamäleon-Symptomen“ etabliert. Damit stieß die Methode allerdings an ihre Grenzen. Insbesondere pANCA fanden sich viel häufiger bei verschiedenen anderen Erkrankungen als bei den mit pANCA-assoziierten Vaskulitiden. Beispielsweise findet man sie bei vielen Patienten mit einer PSC (primär sklerosierende Cholangitis), einer Colitis ulcerosa oder einer Autoimmunhepatitis.

Verschiedene Autoren führten zur genaueren Differenzierung Begriffe wie xANCA oder aANCA (für atypische ANCA) ein. Leider wurde diese Nomenklatur nicht von allen Laboren übernommen, und der Kliniker kann den Begriff auch nicht immer richtig einordnen. Damit blieb der Befund „pANCA-positiv“ für den Kliniker im Hinblick auf die Diagnosestellung einer ANCA-assoziierten Vaskulitis häufig wertlos. Das ist ein unbefriedigender Zustand, denn wenn das Labor die klare klinische Fragestellung „ANCA-assoziierte Vaskulitis?“ erhält, dann sollte es auch die Aussage „Vaskulitis-assoziierte ANCA“ bieten können.



Zielantigene

Die Enzyme Serinproteinase 3 und Myeloperoxidase konnten als Zielantigene der ANCA definiert werden. Damit standen deutlich spezifischere Immunoassays zur Verfügung, um wichtige Vaskulitiden wie etwa die GPA (Granulomatose mit Polyangiitis, früher Morbus Wegener), MPA (Mikroskopische Polyangiitis) und EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, früher Churg-Strauss Syndrom) zu diagnostizieren.

Aufgrund anfänglicher technischer Unzulänglichkeiten der Immunoassays wurde bis vor Kurzem weiterhin der IIFT zum Screening empfohlen. Ein positives Ergebnis sollte jedoch mit einem spezifischen Immunoassay bestätigt werden.

Erst die Weiterentwicklung des Tests mit rekombinanten Antigenen und anderer Verbesserungen führte zur Entwicklung von Immunoassays mit exzellenter Sensitivität und Spezifität.

Eine große multizentrische Studie zeigte, dass damit jetzt Testsysteme zur Verfügung stehen, die dem IIFT sowohl in Spezifität, aber auch in Sensitivität für die Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden deutlich überlegen sind.

Neue Konsensusempfehlungen, die daraus entstanden sind, empfehlen als Screening bei v. a. einer ANCA-assoziierten Vaskulitis einen spezifischen Immunoassay. Der IIFT zur Testung von ANCA bleibt anderen Krankheiten vorbehalten, wie etwa der PSC (primär sklerosierende Cholangitis) und der CU (Colitis ulcerosa). Damit kann heute jedes qualifizierte Labor „Vaskulitis-assoziierte ANCA“ bestimmen und dem Kliniker einen aussagekräftigen Befund liefern.

Ausblick

Für die Diagnostik Rheumatoide Arthritis gibt es mit den Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA), insbesondere den anti-CCP-Test (cyclische citrullinierte Peptide), schon seit vielen

Jahren einen hoch spezifischen und sehr sensitiven Marker. In der Diagnostik des Anti-Phospholipid-Syndroms sind anti-Cardiolipin-Antikörper und Antikörper gegen β 2-Mikroglobulin lange im Routineeinsatz. Mindestens ein signifikanter Laborbefund, der nach 12 Wochen reproduziert werden kann, ist für die Diagnosestellung neben einem typischen klinischen Symptom notwendig. Hier gilt es v. a., die Testsysteme besser zu standardisieren, da die Ergebnisse zwischen verschiedenen Herstellern nicht unerheblich schwanken können.

Im Bereich der spezifischen Labor-diagnostik der Kollagenosen ist seit vielen Jahren der IIFT zum Nachweis von anti-nukleären Antikörpern Standard. Hier gibt es viele Anstrengungen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu optimieren. Jedes Testfeld muss von einem erfahrenen Laborspezialisten angesehen und ausgewertet werden. Damit ist nicht zu verhindern, dass die Ergebnisse subjektiv sind und zwischen verschiedenen Laboren und Herstellern nicht immer so gut übereinstimmen, wie man sich das wünschen würde. Spezifische Immunoassays mit häufig rekombinant hergestellten, zumindest aber hoch aufgereinigten Antigenen zeigen eine meist bessere Standardisierung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Weitere Studien müssen zeigen, ob es auch hier zu einem Wechsel der Methoden zu Diagnostik der ANA kommen kann.

Entscheidend für den Patienten ist eine schnelle, spezifische Diagnostik einer systemischen Autoimmunerkrankung, und dazu kann das Labor einen wichtigen Beitrag leisten. Dies führt zu schnellerer Therapie und kann Spätschäden vermeiden helfen. Der Hausarzt ist zunehmend der Weichensteller in der Rheumatologie und muss möglichst früh und möglichst präzise die richtigen Patienten erkennen, die eine schnelle Überweisung zum Facharzt, dem Rheumatologen, benötigen. Literatur beim Autor. ■■

| www.barmherzige-regensburg.de |

Globale Tuberkuloseüberwachung

Ein internationales Forschungsteam hat ein neues Verfahren auf Basis der Genomsequenzierung entwickelt, um Tuberkuloseerreger eindeutig und weltweit einheitlich zu identifizieren. Wissenschaftler aus Deutschland und England arbeiten unter Leitung von Prof. Stefan Niemann vom Forschungszentrum Borstel und aus dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) zusammen mit der Firma Ridom an einem neuen Verfahren

Die Methode übersetzt die Unterschiede im Genom in eine Liste von 2981 Nummern, die einen Erregerstamm eindeutig identifizieren. Ein Vergleich der jeweiligen Identifikationsnummern gibt zudem eine direkte Auskunft über die Verwandtschaft zweier Bakterienstämme. Die Forscher demonstrieren in ihrer Arbeit, dass das Verfahren für alle Erreger der menschlichen Tuberkulose funktioniert.

| www.fz-borstel.de |

BIOMARKER BESSER NACHWEISEN

Um Krankheiten besser zu erforschen und zu heilen, müssen Forscher und Ärzte krankheitsrelevante Biomarker in Blut oder Urin des Patienten nachweisen – und zwar in geringen Mengen und mit hoher Präzision. Die Forscher Dr. Sujit Kumar Verma und Prof. Dr. Sebastian Springer von der Jacobs University Bremen haben in Zusammenarbeit mit der AG von Prof. Dr. Gerd Klöck von der Hochschule Bremen eine neue und sehr genaue Methode zur Messung solcher Biomarker entwickelt. Dabei werden diese Stoffe von mikroskopisch kleinen Mikrokapseln mit der Hilfe von Antikörpern erfasst und nachgewiesen.

„Wir haben schon vor einiger Zeit gelernt, wie wir diese Mikrokapseln herstellen können“, erklärt Springer, „und wir haben es geschafft, Antikörper auf ihren Oberflächen zu fixieren, damit sie die Biomarker erfassen können. Jetzt haben wir uns die Frage gestellt, ob unsere Messmethode mit den existierenden Industriestandards mithalten kann.“ Herkömmliche Methoden benutzen Oberflächen wie Glas- oder Plastikträger, die Forschungsgruppen

von Springer und Klöck bevorzugen die Mikrokapseln. Sobald der Biomarker auf den Mikrokapseln erfasst wurde, werden die Kapseln mit einer spezifischen Farbe-Reaktion behandelt, und die entstandene Farbe wird in einem Durchfluss-Zytometer ausgelesen. „Die Leistung dieser neuen Methode hat uns wirklich überzeugt. Effizienz und Genauigkeit sind besser als bei bereits existierenden Verfahren“, sagt Springer.

Die Mikrokapseln könnten vielversprechende Anwendungen im Bereich der Krebserkennung finden, da sie bestimmte krankheitsrelevante Proteine selbst in sehr geringen Konzentrationen erkennen können.

Die Forscher sehen ihren weiteren Arbeiten optimistisch entgegen, da sie glauben, ähnliche Mikrokapseln für Biomarker anderer Krankheiten entwickeln zu können. Kontakt zu Firmen, welche diese neue Methode testen wollen, besteht bereits.

| www.jacobs-university.de |

Verbessern statt Ersetzen

Behalten Sie Ihr LIS, aber ergänzen Sie was fehlt!



- Biobanking
- Probentracking
- Reagenzienverwaltung
- Befundverfolgung
- Digitale Befundauskunft
- Prozessoptimierung
- Order Entry
- CRM
- ePatientenakte
- Abrechnung
- Datenverschlüsselung
- Workflow

Besuchen Sie uns auf diesen Veranstaltungen

18. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL)
14.-15. September 2018, Hamburg

DORNER Workshop:
Eigene Workflows
für das Qualitätsmanagement

15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
26.-28. September 2018, Mannheim
Standnr. 305

DORNER
HEALTH IT SOLUTIONS

www.dorner.de

HIGHTECH IM LABOR

Neuronale Autoantikörper ermöglichen den Nachweis bislang unbekannter Krankheitsbilder.

Priv.-Doz. Dr. Frank Leypoldt, Prof. Dr. Ralf Junker und Prof. Dr. Klaus-Peter Wandinger, Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

■ Die Labordiagnostik nimmt eine Schlüsselstellung in der Diagnostik autoimmuner Enzephalitiden ein.

Autoimmune Enzephalitiden

Autoimmune Enzephalitiden sind in den letzten Jahren in den Fokus der klinischen und wissenschaftlichen Neuroimmunologie gerückt. Es handelt sich um entzündliche Erkrankungen des Gehirns, die zwar seltener als Schlaganfälle und die verschiedenen Formen der Demenzen vorkommen, im Gegensatz zu diesen aber häufig kausal behandelbar sind. Die Erkrankungen können Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene betreffen und manifestieren sich mit Verhaltensauffälligkeiten, epileptischen Anfällen, Gedächtnisstörungen und teils Bewusstseinsminderungen. Sie wurden lange Zeit als psychiatrische Störung, Demenzerkrankung oder Epilepsie fehlklassifiziert, da der Nachweis der vorliegenden Autoantikörper erst vor wenigen Jahren gelungen ist. Erst



Priv.-Doz. Dr. Frank Leypoldt, Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel



Prof. Dr. Ralf Junker, Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Foto: D. Möllenhoff



Prof. Dr. Klaus-Peter Wandinger, Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

durch deren Entdeckung ist es möglich, die Diagnose korrekt zu stellen und Patienten kausal zu behandeln.

Neuronale Autoantikörper

Neuronale Autoantikörper richten sich vor allem gegen zelluläre Strukturen des Gehirns bzw. des zentralen Nervengewebes, den synaptischen Rezeptoren. Sie führen zu einer meist reversiblen Störung der Netzwerkfunktion des Gehirns. Ein Beispiel sind Antikörper gegen einen der wichtigsten Kalzium-Kanäle des Gehirns, den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor). Wenn neuronale Autoantikörper an diesen Rezeptor binden, wird damit in der Nervenzelle das Signal ausgelöst, die Zahl der Rezeptoren herunterzuregulieren und abzubauen (negativer Re-

gelkreis). Er steht dann nicht mehr für die reguläre Signalübermittlung zur Verfügung. Durch die Rezeptorblockade entstehen, ähnlich wie bei Blockaden z.B. beim Einsatz von Anästhetika, neuronale Netzwerkstörungen mit den entsprechenden oben beschriebenen Symptomen.

Diagnosestellung im Labor

Die Mehrheit dieser Antikörper wurde in den letzten zehn Jahren nachgewiesen, da ihre Zielstrukturen in der Mehrheit konformationsabhängig sind. Das heißt, dass ihr Nachweis nur mit Testsystemen gelingt, bei denen eine möglichst „natürliche Umgebung“ nachgebildet wird. Die klassische im Labor eingesetzte Antikörperdiagnostik mit einfach automatisierbaren Testsystemen (ELISA oder Immunoblot/Line-Assay-Verfahren) reicht dazu nicht aus.

Zum Einsatz kommen stattdessen Zell-basierte Testsysteme, bei denen die Zielstruktur der Autoantikörper in humanen Tumorzellen gentechnisch nachgebildet wird. In einigen Fällen reicht auch das nicht. Die Autoantikörper lassen sich dann nur mit lebenden, nicht fixierten Zelllinien nachweisen, z.B. Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-(MOG)-Antikörper bei Sehnerv- und Rückenmarksentzündungen.

Aber nicht nur die Durchführung der Labortests ist eine Herausforderung: Die Beurteilung und Befundung erfordert neben der Expertise im Labor auch eine hohes Maß an Kompetenz, bei der labormedizinische und klinische Erfahrung gebündelt werden müssen.

Interdisziplinäre Lösung

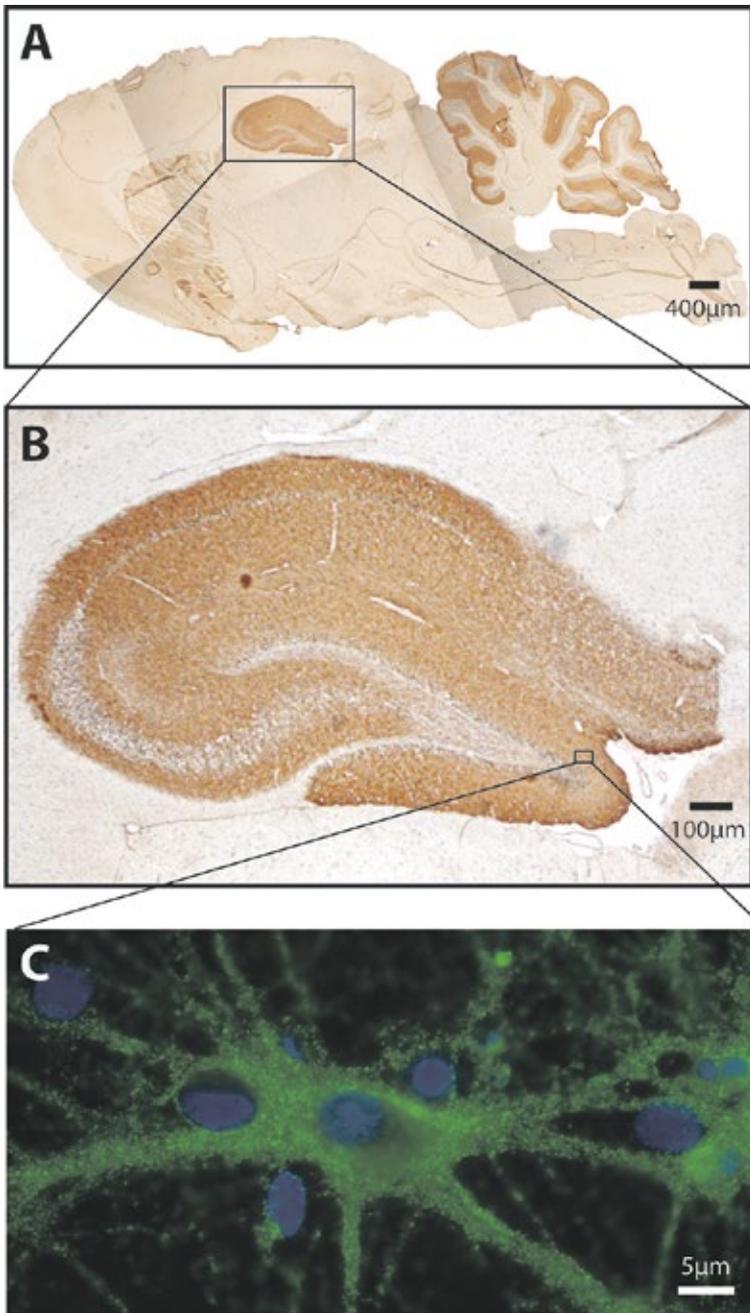
Schon bevor die Probe ins Labor gelangt, kann durch die Auswahl der

geeigneten Tests die Diagnostik in die richtigen oder falschen Bahnen gelenkt werden: Bei der Autoantikörper-Diagnostik kann es durch die inadäquate Auswahl von Labortests sowohl seitens des Labors als auch seitens des Kliniklers zu falsch positiven, aber auch falsch negativen Befunden kommen. Ersteres führt zur unnötigen, teils komplikationsträchtigen Übertherapie, Letzteres zu einer Gefährdung des Patienten durch Ausbleiben der Therapie einer behandelbaren Erkrankung. Einerseits erfordert die Auswahl der sinnvollsten Tests umfangreiche neurologische und neuroimmunologische Vorerfahrung. Andererseits verlangt die Durchführung von aufeinander aufbauenden kommerziellen und wissenschaftlichen Testsystemen umfangreiche Qualitätssicherungs- und Standardisierungsmaßnahmen.

Im campusübergreifenden Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ist in den letzten Jahren ein Schwerpunkt auf die herausfordernde Diagnostik dieser Autoantikörper gelegt worden. Das Institut kann auf zwei klinische wie labormedizinische Experten für die Behandlung und Diagnose Autoantikörper-vermittelter Erkrankungen zurückgreifen. Dies wurde durch die Möglichkeit des Quereinstiegs erfahrener Fachärzte aus der Neurologie in die Laboratoriumsmedizin ermöglicht.

Strukturell wurde ein hoher Automatisierungsgrad bei kommerziellen Testsystemen für die häufigsten neuronalen Autoantikörper mit einem Labor-EDV-gesteuerten Probenfluss kombiniert. Der Algorithmus steuert die Diagnostik so, dass nur bei ausgewählten Fällen zur Bestätigung oder bei der Untersuchung auf seltene Autoantikörper personalintensive wissenschaftliche Methoden zur Anwendung kommen.





Nachweis neuronaler Antikörper im Autoimmunlabor. Antikörper, im dargestellten Beispiel gegen AMPA-Rezeptoren, rufen in Hippocampus und Kleinhirn eines längsgeschnittenen Rattenhirns eine dunkelbraune Färbung hervor (A und B; Methode Immunhistochemie). Die Bindung dieser Antikörper an die Oberfläche von Nervenzellen (grün) lässt sich in einer hippocampalen Zellkultur nachweisen (C; Methode Immunfluoreszenz; Zellkerne sind blau gefärbt).

Die Möglichkeit der vollständigen Diagnostik aus einer Hand stellt einen wichtigen Grund für klinisch tätige Ärzte dar, Laborproben am UKSH untersuchen zu lassen. Die inzwischen hohen Probenzahlen wiederum ermöglichen die wissenschaftliche Charakterisierung neuer Antikörper und die rasche Überprüfung auf ihre klinische Relevanz sowie die Validierung von Testsystemen.

Die neuroimmunologische Diagnostik ist ein Spezialbereich, der stellvertretend für die Entwicklung der Laboratoriumsmedizin steht. Eine immer speziellere Diagnostik für immer kleinere Patientengruppen ergänzt die massenhafte Bestimmung klinisch-chemischer Standardmessgrößen oder löst sie ab.

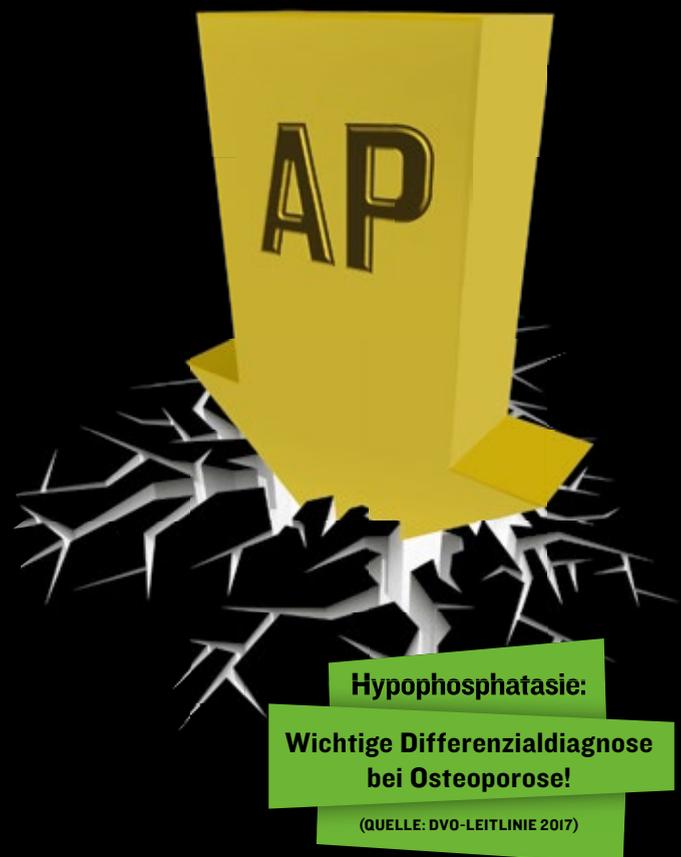
Wie geht es weiter?

Neben der stetig wachsenden Zahl an neuen neuronalen Antikörpern bei autoimmunen Enzephalitiden und in der Abklärung von Epilepsien, Demenzerkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen rücken zunehmend auch Immunneuropathien, d. h. entzündliche Erkrankungen des peripheren Nervensystems und demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose und verwandte Erkrankungen), in den Fokus der Antikörperdiagnostik.

Erkenntnisse, die in diesen Bereichen gewonnen werden, lassen neue therapeutische Optionen zu, die eine deutliche Verbesserung der Prognose für die betroffenen Patienten bedeuten. ❖

| www.uksh.de |

DIE ALKALISCHE PHOSPHATASE-AKTIVITÄT KANN AUCH ZU NIEDRIG SEIN!



Hypophosphatasie (HPP): Eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung

Referenzen: Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 4. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 5313–5329.

DVO-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017, 2017 (Zugriff am 10.07.2018).

Alexion ist eine eingetragene Marke von Alexion Pharmaceuticals, Inc. Copyright © 2018. Alle Rechte vorbehalten. DE/AT/UNB-H/18/0062

ALEXION

MOLEKULARDIAGNOSTIK

GESTERN UND HEUTE

In der vergangenen Dekade hat die molekular stratifizierte Therapie bei Krebserkrankungen zu signifikanten Verbesserungen der Überlebensraten geführt.

Dr. Markus Falk, Dr. Markus Tiemann, Stefanie Schatz, Institut für Hämatopathologie, Hamburg

■ Patienten, deren Tumoren aktivierende Treibermutationen aufweisen, sprechen mit zum Teil lang anhaltenden Therapieerfolgen auf synthetische Inhibitoren wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) gut an. Prominente Beispiele hierfür sind Mutationen des EGF-Rezeptors beim Lungenkarzinom oder BRAF V600E-mutierte maligne Melanome. Darüber hinaus werden immer neue diagnostische, prognostische und vor allem prädiktive Marker in einem größer werdenden Entitätsspektrum beschrieben. Für Therapeuten und diagnostische Institutionen erweist sich diese enorme Entwicklung als große Herausforderung. Die Kommunikation innerhalb der interdisziplinären Teams aus Onkologie, Pathologie und Molekularpathologie wird für eine optimale



Dr. Markus Falk, Institut für Hämatopathologie, Hamburg



Dr. Markus Tiemann, Institut für Hämatopathologie, Hamburg



Stefanie Schatz, Institut für Hämatopathologie, Hamburg

Therapiestratifizierung in Zukunft noch wichtiger werden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund sehr komplex werdender genetischer Daten, die durch Hochdurchsatzverfahren wie dem Next Generation Sequencing (NGS) entstehen.

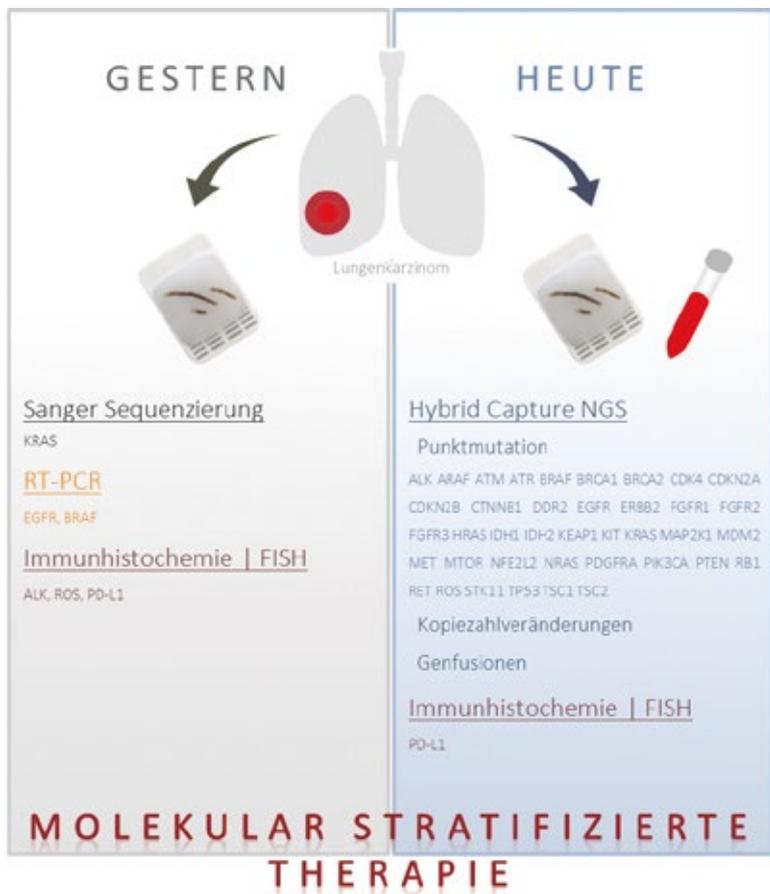
Vermeehrt komplexe genetische Daten

Noch vor wenigen Jahren waren die therapeutisch relevanten Gene überschaubar und mit herkömmlicher Methodik wie der Sanger-Sequenzierung vergleichsweise schnell und kostengünstig zu analysieren. So sind zum Nachweis von EGFR-Mutationen beim Lungenkarzinom mittels

Sanger-Sequenzierung lediglich vier PCR-Reaktionen (für die Exons 18–21) mit anschließender Sequenzierung nötig. Die Nachteile dieser Methode werden jedoch an folgenden Beispielen deutlich: Die Nachweisgrenze der Sanger-Sequenzierung liegt bei etwa 20 % – was den Nachweis von Tumorsubklonen oder Proben mit geringem Tumoranteil schwierig macht. Völlig unzureichend ist die Sanger-Sequenzierung zum Mutationsnachweis an der Liquid Biopsy, hierfür ist aufgrund der geringen Konzentration an Tumor-DNA eine etwa 100-fach höhere Sensitivität von etwa 0,1 % nötig, die praktisch nur mit NGS-Verfahren oder der Digital-PCR erreicht werden kann. Ein weiterer Nachteil ist, dass

Genfusionen (z. B. EML4-ALK) und Genamplifikationen (z. B. MET) mit Sanger- bzw. PCR-basierten Assays nur sehr schwierig oder gar nicht detektiert werden können. Dies war bislang nur über die immunhistochemische Färbung bzw. die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) möglich. Aktuell ist dies auch mittels einer modifizierten Form des NGS, dem Hybrid Capture NGS (HC-NGS), durchführbar. Hierbei handelt es sich um eine relativ junge Technologie, die bisher nur von einer sehr begrenzten Anzahl von Pathologien in der Routine-Diagnostik verwendet wird. Mit dem HC-NGS ist eine ökonomisch sinnvolle Testung möglich, mit welcher man durch den Einsatz von Multi-Genpanels in der Lage ist, beispielsweise 39 krebsrelevante Gene parallel zu testen (NEOselect, Fa. NEO New Oncology, Köln). Eine technische Finesse dieser Methodik erlaubt dabei den gleichzeitigen Nachweis von Punktmutationen, Translokationen, Kopiezahlveränderungen und Mikrosatelliteninstabilität an einer (Tumor-) Probe. Das HC-NGS ist im Prinzip eine Kombination aus einem Hybridisierungsschritt mit targetspezifischen Sonden und einer anschließenden Sequenzierreaktion. Hierdurch können die gewünschten DNA-Bereiche (z. B. EGFR, ALK) aus dem Gemisch der gesamten Tumor-DNA angereichert werden um dann im zweiten Schritt per NGS (z. B. auf der Illumina-Plattform) auf praktisch alle klinisch relevanten genetischen Aberrationen hin untersucht werden. Dadurch ist zusätzlich der Nachweis von Genfusionen möglich, was eine Anwendung auch für die Diagnose und prognostische Abschätzung hämatologischer Neoplasien sinnvoll macht. Theoretisch ermöglicht diese Methode, Patientenproben ganz





Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie ermöglichen eine umfassende genetische Analyse des Tumormaterials (hier am Beispiel des Lungenkarzinoms).

unterschiedlicher Tumorentitäten auf Hunderte von Krebsgenen zeitgleich zu testen. Dies generiert allerdings riesige Datenmengen von Genregionen, die für die meisten Entitäten nur von begrenzter therapeutischer Relevanz – und somit auch nicht abrechenbar – sind. Wir bevorzugen daher „passgenauere“ entitätsspezifische NGS-Panels für z. B. Lungen-, Darm- und Ovarialkarzinome oder

myeloische Neoplasien. Damit bleiben die Datenlagerungskosten auf das notwendige Maß begrenzt, die Analysezeit pro Patient wird verkürzt, und die pathologischen Befunde bleiben übersichtlicher. Mittels HC-NGS kann eine Ökonomisierung der molekulargenetischen Testung erreicht werden, setzt man eine gewisse Probenanzahl voraus. Trotz der vielfältigen Vorteile der modernen NGS-Methoden kann

beim Lungenkarzinom leitliniengerecht weiterhin die konventionelle Testung ausreichend sein. Dies wird sich allerdings in Kürze mit der bevorstehenden Zulassung immunonkologischer Substanzen in Verbindung mit einer hohen Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) ändern. Bei der Tumormutationslast wird ein vergleichsweise riesiges genetisches Territorium von etwa 1 Megabase (ca. 300–400 Gene) auf Mutationen untersucht. Anders als bei der Bestimmung klassischer Treibermutationen ist bei der Messung des TMB die konkrete Position der Mutation im Gen nicht ausschlaggebend. Entscheidend ist lediglich, dass die Mutation im kodierenden exonischen Bereich des Gens auftritt und daher eiweißverändernd ist. Tumoren mit mehr als zehn Mutationen in 1 Megabase genetischem Territorium sprechen besser auf Immuncheckpoint-Inhibitoren an als Tumoren mit weniger als zehn Mutationen (REF). Zurückzuführen ist dies vermutlich darauf, dass Tumoren mit stärkerer Mutationsbelastung generell besser vom Immunsystem erkannt werden können. Für die TMB-Analyse ist das HC-NGS die zurzeit einzig zielführende Methode. Die modernen Sequenzierplattformen erlauben die Analyse von etwa 20 TMB-Proben gleichzeitig, das Screening auf Treibermutationen und Mikrosatelliteninstabilität ist dabei inklusive. Würde man diese Sequenzierleistung mit der klassischen Sanger-Sequenzierung durchführen (die immer noch in vielen Labors Standard ist), dann würde man pro Patient etwa 5.000 einzelne PCR- bzw. Sequenzieransätze benötigen. Für 20 Patienten wären das 100.000 Einzelreaktionen, ein Arbeitsaufwand, der viele Jahre beanspruchen würde, mittels HC-NGS

hingegen in zwei Wochen realisierbar ist. Noch vor wenigen Jahren war eine solche Sequenzierleistung praktisch undenkbar gewesen.

Veränderungen der täglichen Laborroutine

Die HC-NGS-Technologie hat zu großen Veränderungen im Ablauf der täglichen Laborroutine geführt. Schlussendlich ist der Patient der größte Profiteur dieser Entwicklung, denn sie ermöglicht einen immer tieferen und verfeinerten Blick ins Tumorgenom und bietet dem Therapeuten eine breiter werdende Basis für eine molekulare Stratifizierung des Erkrankten. Die Liquid-Biopsy-Testung, als minimal-invasive Alternative zur aufwendigen Tumorbiopsie, ist nur durch solche sehr sensitiven Methoden möglich geworden. Mehr Patienten mit seltenen oder zuvor nicht beschriebenen genetischen Treibern können identifiziert werden. Die klonale Heterogenität von Tumoren kann in ihrer Komplexität besser erfasst und prognostische Einschätzungen präziser vorgenommen werden. Bei all den vielversprechenden Fortschritten muss bedacht werden, dass die technischen Möglichkeiten (noch) dem biologischen oder medizinischen Verständnis von Tumorerkrankungen voraus sind. Es wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen, bis die Bedeutung zusätzlich zu Treibermutationen auftretender Genveränderungen im Einzelfall sich auf das Therapieansprechen des einzelnen Patienten auswirkt. Dennoch sollte der erste Schritt auf diesem Weg die genaue genetische Charakterisierung des Tumorgenoms sein. ■■

| www.haematopathologie-hamburg.de |

LC-MS/MS-TECHNOLOGIE BEREIT FÜR KLINISCHE LABORE

Klinische Laboruntersuchungen nehmen für Ärzte eine zentrale Rolle dabei ein, die richtigen Entscheidungen für die Gesundheit ihrer Patienten zu treffen.

Solche Untersuchungen müssen einerseits äußerst genaue und präzise Ergebnisse liefern, um effektiv zur Diagnose, Behandlung und Prävention von Erkrankungen beizutragen. Zum anderen müssen die Ergebnisse innerhalb von Stunden bereitgestellt werden.

Die Kopplung der Massenspektrometrie mit der Flüssigchromatografie (LC-MS/MS) ist zu einer leistungsstarken Methode der klinischen Analyse avanciert. Dank der Genauigkeit, Präzision, Spezifität und Sensitivität

moderner Systeme ermöglicht die Technologie eine schnelle und zuverlässige Beantwortung klinischer Fragestellungen. Einer Etablierung in größerem Umfang stand bisher jedoch das häufige Erfordernis einer genauen Anpassung der Systeme im Weg, die oftmals auf Komponenten von mehreren Anbietern basieren. Hierdurch gestaltet sich die Einrichtung der Systeme oft kompliziert, weshalb bisher hoch spezialisierte Kenntnisse für den Betrieb erforderlich waren.

Die Nachfrage nach LC-MS/MS-Systemen, die speziell auf die Anforderungen klinischer Labore ausgerichtet sind, führte zur Entwicklung des neuen Thermo Scientific Casca-

dion SM Clinical Analyzer mit IVD/CE-Kennzeichnung*. Das innovative System vereint die hervorragende analytische Leistung und den hohen Durchsatz von LC-MS/MS-Systemen in einer einzelnen, benutzerfreundlichen Lösung, die ohne spezielle Kenntnisse oder Erfahrungen bedient werden kann. Das klinische Analysegerät ist äußerst flexibel und robust und wurde für einen unterbrechungsfreien Betrieb entwickelt. So unterstützt es die schnellstmögliche Bereitstellung von entscheidenden Ergebnissen.

Das Cascadion SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay mit IVD/CE-Kennzeichnung ist zur Verwendung mit dem Cascadion SM Clinical Analyzer erhältlich.

Das Assay misst 25-Hydroxy-Vitamin D2 und D3, während C3-Epimere ausgeschlossen werden. Gegenwärtig befinden sich weitere Assays zur Untersuchung auf kleine Moleküle wie Gesamttestosteron und immunsupprimierende Medikamente in der Entwicklung.

Dr. Torsten Binscheck-Domaß
Systems Lead Scientist, Clinical Mass Spectrometry
Thermo Fisher Scientific
www.thermofisher.com

*Dieses Produkt verfügt über die IVD/CE-Kennzeichnung. Das Produkt ist nicht gemäß 510(k) freigegeben und in den USA noch nicht im Handel erhältlich.

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin zeigt sich, dass die Analyse von Proteinen einen immer höheren Stellenwert einnimmt.

Dr. Christiane Menzfeld, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

Die Messmethodik der Wahl ist hierfür die Massenspektrometrie. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Biochemie haben die neue Markierungsmethode EASI-tag für Proteine entwickelt. Sie ermöglicht, dass verschiedene Proben mit konventionellen Massenspektrometern gleichzeitig analysiert werden können. Im Vergleich zu früheren Verfahren, können Mengenunterschiede zwischen den Proben sehr genau bestimmt werden.

Die Grundlagenforschung konzentriert sich seit vielen Jahren auf die Analyse von Proteinen. Dafür nutzen die Forscher die Massenspektrometrie. Diese Methode erlaubt es, die Menge und die Art Tausender Proteine in einer Probe, wie z.B. in Gewebe, zu bestimmen. Während diese Messmethode in der Vergangenheit aufwendig war, ist es ein großes Ziel, das Verfahren für die klinische Diagnostik zu vereinfachen. Diesem Ziel sind Forscher um Felix Meissner und Matthias Mann vom MPI für Biochemie wieder einen Schritt nähergekommen. Sie haben eine Markierungsmethode entwickelt, die es ermöglicht, verschiedene Proteinproben in einem Messansatz exakter als bisher zu messen. „Bei vielen Fragestellungen wollen wir wissen, wie sich biologisches Material in seiner Proteinzusammensetzung unterscheidet. Das könnte der Vergleich zwischen Proben aus verschiedenen Geweberegionen sein oder von gesunden Personen und erkrankten Patienten“,

erklärt Meissner. Hier ist es wichtig, dass die Proteinmengen so genau wie möglich bestimmt werden, denn z.B. in der Medizin sind für die Diagnose von Erkrankungen häufig exakt definierte Grenzwerte entscheidend. „Mit unserer neuen Methode können wir unterschiedliche Proteinmengen zwischen Proben viel genauer bestimmen als mit altbekannten Verfahren“, so Meissner. Die zu vergleichenden Proben werden in einer Messung analysiert.

„Dies reduziert die Zahl der Messungen, spart also Zeit und Geld und schließt technische Schwankungen aus, die bei aufeinander folgenden Messungen auftreten würden“, so Meissner weiter.

Die neue Markierung EASI-tag

Um die Proben voneinander zu unterscheiden, werden diese vor der Messung mit verschiedenen EASI-tag-Molekülen markiert. „Das ist vergleichbar mit den Anhängern von Gepäckstücken vor einem Flug. Alle Gepäckstücke erhalten einen kleinen Anhänger. Im Flugzeug können alle Koffer gemischt sein, denn am Ende der Reise ordnet das Flugpersonal jedes Gepäckstück anhand der Anhänger einer Person oder Reisegruppe zu. In unserem Fall können wir so Proteine einer bestimmten Probe zuordnen“, erklärt Meissner.

Auch in der massenspektrometrischen Analyse gibt es verschiedene aufeinanderfolgende Prozessschritte. Dabei werden die vielen tausend Proteine erst enzymatisch zerkleinert und anschließend die entstandenen Peptide mit verschiedenen EASI-tags markiert. Nun können unterschiedliche Proben gemischt und im Massespektrometer gemeinsam analysiert werden. Dabei fliegen die markierten Peptide durchs Massenspektrometer und werden gewogen. „Zu diesem Zeitpunkt sind die Peptide noch keiner Probe zuzuordnen, denn die verschiedenen EASI-tags sind



Ähnlich wie bei den Anhängern von Gepäckstücken vor einem Flug, werden Proteinproben für die Massenspektrometrie mit dem neuen EASI-tag markiert.

Foto: MPI für Biochemie

gleich schwer und unterscheiden sich nur durch die bestimmte Anordnung von schweren Kohlenstoffatomen“, erklärt Sebastian Virreira Winter, Erstautor der Studie. Nun folgt ein zweiter Analyseschritt, bei dem bestimmt wird, welche Peptide vorhanden sind und zu welcher Probe diese gehören. Um die Zusammensetzung der Peptide zu bestimmen, werden diese durch Kollisionen zerbrochen und anschließend mit einer Datenbank aller möglichen menschlichen Peptidbruchstücke abgeglichen. „Neben den Peptiden bricht auch der EASI-tag an einer definierten Sollbruchstelle. Die Bruchstücke von gleichen Peptiden aus verschiedenen Proben unterscheiden sich nun durch eine minimale Massendifferenz. Zum Beispiel trägt ein Peptid einer Probe einen „abgebrochenen“ EASI-tag mit zwei und das einer anderen Probe mit drei schweren Kohlenstoffatomen. „Jetzt haben wir die zu vergleichenden Signale der einzelnen Proben unmittelbar nebeneinander und können direkt und genau die Unterschiede messen“, so Virreira Winter.

„Wenn wir bei der Analogie der Koffer bleiben wollen, sind diese am Ende des Fluges leider kaputt, aber wir wissen ganz genau, was drin war.“

www.biochem.mpg.de

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

Publishing Director:
Steffen Ebert

Regional Commercial Director:
Dr. Katja Habermüller

Chefredakteurin/Produktmanagerin:
Ulrike Hoffrichter M.A., Tel.: 06201/606-725,
ulrike.hoffrichter@wiley.com

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

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

Freie Redakteure:
Bettina Baierl, Berlin
Nina Passoth, Berlin
Claudia Schneebauer, Tuttingen

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

Mediaberatung:
Dipl.-Kfm. Manfred Böhler,
Tel.: 06201/606-745, manfred.boehler@wiley.com

Sibylle Möll, Tel.: 06201/606-225, smoell@wiley.com

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

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising
Tel.: 05603/8942800, leising@leising-marketing.de

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

Herstellung: Jörg Stenger (Herstellung);
Kerstin Kunkel (Anzeigenverwaltung);
Ruth Herrmann (Satz, Layout);
Elli Palzer (Litho)

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

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
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: 501 100 00
BIC: CHAS DE 33, IBAN: DE55501108006161517443
Druckauflage: 32.000 (2. Quartal 2018)

M&K kompakt ist ein Sonderheft von
Management & Krankenhaus

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

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

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

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

ISSN 0176-053 X



INDEX

Abbott	20, 21
Alexion Pharma Germany	27
Bioscientia Labor	8
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung	25
DiaSys Deutschland	23
Dorner	19, 25
ETH Zürich	15
Forschungszentrum Borstel	25
Gerinnungszentrum Mannheim	7
Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung	20
Herz- und Diabeteszentrum NRW	17
Institut für Hämatopathologie Hamburg	28
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr	14
Jacobs University Bremen	25
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	24
Max-Planck-Institut für Biochemie	29

Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Ruhr	4
Ortho Clinical Diagnostics	13
Philips	2. US
Referenzinstitut für Bioanalytik	9
Roche Diagnostics Deutschland	7, 10, 4. US
Sonic Healthcare Germany	3. US
Technische Universität München	17
Thermo Fisher Scientific	17, 29
Universität Rostock	16
Universitätsklinik Magdeburg	5
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	26
Universitätsmedizin der JGU Mainz	22
Universitätsmedizin Greifswald	3
Universitätsmedizin Rostock	11, 16
University of Otago	20
Verband Akkreditierte Labore in der Medizin	18
Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie	4



SONIC
HEALTHCARE
GERMANY



57 Standorte | 1 Idee:

Die Laborlösung für Sie



- **Zeit gewinnen:** Speziallabor und Mikrobiologie, POCT-Konzepte, Genetik und Pathologie aus einer Hand
- **Mehr Sicherheit:** Kurze Wege und Ausfall-Konzepte
- **Höhere Reputation:** Infektionsprävention mit unserem Zentrum für Hygiene
- **Managementsupport:** Mit dem richtigen Gespür für die Interpretation von Leistungsdaten

Lernen wir uns kennen

info@sonichealthcare.de | www.sonichealthcare.de

 **BIOSCIENTIA**
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

 **LABOR STABER**
Medizinische Diagnostik

 **LABOR LADEMANNBOGEN**
MEDIZINISCHE EXPERTISE

 **LABDIAGNOSTIK**
Qualität. Service. Regional

 **LABOR 28**
BERLIN

 **MEDIZINISCHES
LABOR
BREMEN**

 **MVZ TRIER**
Histologie • Zytologie
Molekulare Diagnostik

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

 **Labor Augsburg MVZ**
Ihr Labor - Kompetenz & Service

 **MEDIZINISCHES
LABOR
OLDENBURG**



Wir lösen jede Herausforderung.

Wenn man einen 1 cm³ großen Zuckerwürfel in den Starnberger See werfen würde, dann wäre unsere Technologie so sensitiv, dass sie den aufgelösten Zuckerwürfel in den 2,9 Billionen Litern Wasser nachweisen könnte: schnell, zuverlässig und stets sicher im Ergebnis. Weil Diagnostik Vertrauenssache ist.

Aus Tradition innovativ.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

© 2017 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

www.roche.de

