

Management & Krankenhaus



Ausgabe
9/2019

kompakt

Sonderheft

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



© luchschen - stock.adobe.com

LABOR & DIAGNOSTIK

DIAGNOSTIK

Bestimmung der Blutlipide

QUALITÄTSSICHERUNG

Anforderungen ans Labor

LIQUID BIOPSIE

Konzeptionell neuer Ansatz

WILEY

Sie sind uns wichtig.



Wir leben Labor. In den ärztlich und inhabergeführten Laboren im LADR Laborverbund steht neben hochqualitativen Leistungen immer nur eines im Mittelpunkt: der Mensch.

Seit 75 Jahren sind wir der verlässliche Partner in der Laboranalytik – vom Routinelabor vor Ort über POCT bis hin zu Spezialanforderungen. Mit der richtigen Balance zwischen Medizin und Wirtschaftlichkeit – für gute Patientenversorgung und gemeinsamen Erfolg.

Krankenhauslaborbetreuung und -beratung bundesweit

- Qualitätsgesicherte Analytik über alle labormedizinischen Fachbereiche, Hygiene, Wasser- und Lebensmittelanalytik
- >90 % taggleiche Befundung im akkreditierten Speziallabor
- Kollegialer, konsiliarischer Austausch mit 24/7-Erreichbarkeit
- Wirtschaftlich und medizinisch sinnvolle Arbeitsweise
- QM-Beratung Labor und POCT
- Über unser verbundenes Partnerunternehmen **INTERMED** Medizinischer Handel wie z. B. Labor- und POCT-Einkauf, Entnahme- und Versandmaterial; IT-Services im Labor- und POCT-Bereich sowie zertifizierte bundesweite Logistik (Proben-, Post- und Paketversand)

LaDR hospital



Labormedizin # modern denken

Die Labormedizin stellt sich aktuellen Fragestellungen und entwickelt Konzepte zur Lösung medizinischer Probleme. Welche Entwicklungen den Markt besonders beeinflussen, wird auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin diskutiert werden. Der Tagungspräsident Prof. Berend Isermann erläutert die Schwerpunkte.

M&K: Herr Prof. Isermann, Sie waren bereits vor einigen Jahren Tagungspräsident der DGKL Jahrestagung. Was reizt Sie an der Aufgabe, was hat sich seitdem entscheidend geändert?

Prof. Berend Isermann: Die Entwicklungen und der Wandel im Fach sind enorm. Es ist daher eine wichtige Aufgabe, zusammen mit Kollegen regelmäßig einen Rahmen zu schaffen, in dem wir uns über neue Entwicklungen und deren Relevanz austauschen können. Ich meine, die Therapiemöglichkeiten werden dank der enormen wissenschaftlichen Leistungen der letzten Jahre und Jahrzehnte immer besser. Diese neuen Therapien sind aber oft sehr teuer, und nicht jeder Patient wird davon profitieren. Hier ist es eine Aufgabe der Labormediziner, die Diagnostik, die Mediziner für die richtige Anwendung dieser neuen Therapiekonzepte brauchen, zu entwickeln und vorzuhalten. Oder ein anderes Beispiel: Durch die Verfügbarkeit neuer Methoden und auch neuer bio-informatischer Ansätze erleben wir gerade einen epo-



chalen Wandel bei der Einteilung von Krankheiten, z.B. der Volkskrankheit Diabetes mellitus. Noch trifft das nicht auf alle Krankheiten zu, aber wir werden hier einen wesentlichen Wandel in der Medizin in den nächsten Jahren erleben. Diese Entwicklungen werden ganz wesentlich durch die Diagnostik getragen. Über wichtige Themen wie z.B. die eben genannten tauschen sich Labormediziner in regelmäßigen Abständen im Rahmen der Kongresse

aus – auch mit anderen Ärzten, Wissenschaftlern und mit der Industrie.

Welche Entwicklungen und Themen stehen dieses Jahr im Fokus?

Isermann: Wir haben mehrere Themenschwerpunkte: Zum einen werden wir über moderne Diagnostik als Grundlage der individualisierten Medizin sprechen. Das habe ich bereits in der ersten Antwort thematisiert.

Des Weiteren werden wir über neue Ansätze der zellbasierten Diagnostik sowie über microfluidics in der Labormedizin sprechen. Beides sind – grob zusammengefasst – Zukunftsgebiete in der Labormedizin. Ein weiterer Aspekt, der von großer klinischer Relevanz ist, ist die Diagnostik und Therapie von hämostaseologischen Störungen, also Störungen des Gerinnungssystems. Hier konnten erfreulicherweise in den letzten Jahren viele neue Therapieansätze entwickelt werden, die uns vor neue diagnostische Herausforderungen stellen. Schließlich ist ein wesent-

Zur Person

Berend Isermann studierte Medizin in Würzburg, Bristol (Großbritannien) und New Haven, CT, USA. Nach dem AiP (Universitätsklinik Heidelberg) forschte er fünf Jahre in Milwaukee, WI, USA am Blood Research Institute. Zurück in Heidelberg, erlangte er die Facharztbildungen für Innere Medizin, Endokrinologie und Labormedizin sowie die Zusatzbezeichnungen Diabetologe (DDG) und Klinischer Chemiker (DGKL). 2011 erhielt er den Ruf auf die W3 Professur für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie der Universität in Magdeburg, 2019 den Ruf auf die W3 Professur für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie der Universität Leipzig. Von 2015 bis 2018 war er Vorstandsmitglied der DGKL, deren Präsident er 2017/2018 war.

Inhalt

- 3 Labormedizin # modern denken
- 4 Patientensicherheit durch Standardisierung
- 6 Neue Anforderungen an das Medizinische Labor
- 8 Leistungsbewertung von Diagnostika
- 10 Erfolgreiche Transformation durch Innovation
- 11 Webbasiertes Order-Entry auf Wizard Basis
- 11 Molekulare Tumorsubtypen
- 12 Liquid Biopsy – konzeptionell neuer Ansatz
- 14 Bestimmung der Blutlipide
- 15 Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern
- 16 Markerbestimmung im Kontext neuer Indikationen
- 17 Bereit für die Zukunft: MIPS vianova Labor
- 18 Moderne Zellanalyse mittels Durchflusszytometrie
- 19 Laserlicht spürt Tumore auf
- 20 Glukosemonitoring im Krankenhaus
- 22 Leuchten entlarvt gefährliche Bakterien
- 22 Erhöhte Effizienz und Prozessanpassung für Ihre Hämatologie
- 23 Vereinte Kräfte für Hygiene, Infektiologie und Diagnostik
- 24 Schnelle Patientendifferenzierung
- 26 Serologischer Nachweis einer invasiven Aspergillose
- 27 Anpassung des Krankenhauslabors
- 28 Molekulare Charakterisierung von Tumorerkrankungen im Blut
- 29 Elektronische Laborbücher
- 30 Direkter Nachweis zirkulierender Tumorzellen
- 30 Index, Impressum





© ipopba - stock.adobe.com

liches Thema die Digitalisierung im Gesundheitssystem. Hier kommt der Labormedizin eine Schlüsselfunktion zu, da wir bereits über einen sehr hohen Qualitätsstandard und eine gute digitale Vernetzung verfügen. Zudem sind die Laborbefunde für ca. 2/3 der Diagnosen entscheidend. Somit ist ein verlässlicher und sicherer Austausch der Labordaten durch digitale Technologien wichtig.

In welchen methodischen und analytischen Bereichen der Krankenhausdiagnostik erwarten Sie zukünftig Fortschritte und wie könnten diese aussehen?

Isermann: Wie werden vermehrt durch bessere Methoden der Einzelzellanalytik und durch bessere bioinformatische Datenanalysen sowohl die Qualität der Diagnostik verbessern, als auch einen wesentlichen Beitrag für eine Verbesse-

rung der Patientensicherheit erbringen. Es gibt erste Ansätze für innovative EDV-gestützte Warnalgorithmen, die dazu beitragen werden, dass Patienten die richtige Therapie schneller erhalten. Durch neue Ansätze der Massenspektroskopie werden wir Krankheiten viel besser stratifizieren und neue Biomarker etablieren können. Schließlich wird die Einzelzellanalytik Krankheiten wie Tumore früher und besser erkennen.

Zum Stichwort personalisierte Medizin: In welchem Umfang ist die personalisierte Medizin in der Krankenhausdiagnostik angekommen, welchen Stellenwert hat dieses Thema in der täglichen Routine?

Isermann: Eigentlich machen wir das in der Labormedizin schon lange. Die Tiefe, d. h. die Genauigkeit, mit der wir verschiedene Krankheiten erken-

nen, war bisher durch die Methoden begrenzt. Mit den zuvor genannten Methoden wird sich das ändern. Zum Teil, z. B. in der Onkologie oder dem Neugeborenen-Screening, sind wir bereits in der Klinik angekommen. In anderen Bereichen werden wir entscheidende Neuerungen in den kommenden Jahren sehen. Hier wird das wissenschaftliche Umfeld der Universitätskliniken bei der Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und Therapiestandards eine Schlüsselfunktion übernehmen.

Welches sind für Sie persönlich die interessantesten Themenschwerpunkte und welche Impulse möchten Sie als Tagungspräsident setzen?

Isermann: Ich denke, dass insbesondere die Einzelzellanalysen und neue diagnostische EDV-Algorithmen einen wesentlichen Beitrag für eine bessere und effiziente Patientenversorgung

ermöglichen werden. Hier haben wir daher auch im Rahmen der Tagung wesentliche Schwerpunkte gesetzt. Dabei ist es mir ein Anliegen, dass diese Entwicklungen von hoher Relevanz in der ganzen Breite der modernen Medizin sind. Gerade für die Diagnostik und Therapie der Volkskrankheiten wie Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und malignen Tumoren sind diese Entwicklungen wichtig – diese Volkskrankheiten sind eben am Ende doch individuelle Krankheiten, und die gleichen Therapien passen nicht zu allen Patienten. Hier können wir in Zukunft einen wesentlichen Beitrag für eine bessere Versorgung schaffen. ■■

Autorin:
Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Patientensicherheit durch Standardisierung

Standardisierte Testnamen und Messergebnissen in der Labormedizin.

■■ Laborwerte spielen bei sehr vielen Arzt-Patienten-Kontakten eine zentrale Rolle, und deshalb ist die Eindeutigkeit von Bezeichnungen und Ergebnissen extrem wichtig. Das gilt insbesondere bei Verlaufsbeobachtungen über lange Zeiträume oder beim Wechsel zu einem anderen Arzt bzw. Laboratorium. Mit dem Ziel, diese Eindeutigkeit zu gewährleisten, arbeiten nationale und internationale wissenschaftlichen Gesellschaften wie DGKL, IFCC oder EFLM gemeinsam mit der IVD-Industrie seit Jahren an einer Standardisierung der Laboruntersuchungen,

deren Ergebnisqualität dann durch Ringversuchsinstitutionen (in Deutschland RfB und INSTAND) im Rahmen von externen Qualitätssicherungsprogrammen gesichert wird.

Leider sind wir trotz aller bisherigen Bemühungen vom Ziel größtmöglicher Patientensicherheit noch weit entfernt: Für ein und dieselbe Untersuchung werden unterschiedliche Begriffe verwendet (z. B. GPT, ALT, ALAT), während umgekehrt hinter identischen Testnamen unterschiedliche Verfahren mit voneinander abweichenden Resultaten stehen können (z. B. PSA

mit Antikörpern von Hersteller A und B, Kreatinin Jaffé versus Kreatinin enzymatisch). Dazu kommt die Verwendung unterschiedlicher Einheiten für die gleiche Untersuchung, was gerade in Deutschland zu Interpretationsfehlern führen kann: In den alten Bundesländern wird beispielsweise Hämoglobin meist in g/dl, in den neuen in mmol/l angegeben, somit ist ein Wert von 10 in Köln erniedrigt, in Leipzig dagegen normal.

Schließlich unterscheiden sich auch die angegebenen Referenzbereiche oder Entscheidungswerte zwischen

einzelnen Laboratorien erheblich, da bislang keine Einigkeit erzielt werden konnte, wie diese zu bestimmen sind. In den Leit- und Richtlinien von IFCC, CLSI, RiliBÄK, ISO 15189 etc. findet sich lediglich der Hinweis, dass jedes Labor seine eigenen Grenzwerte ermitteln und mitteilen muss. Problematisch wird das insbesondere dann, wenn beim Wechsel des Ablagesystems nur Teile der Laborstammdaten überführt werden oder wenn der behandelnde Arzt mit Laboruntersuchungen konfrontiert wird, mit denen er nicht gut vertraut ist.

Die aktuelle Herausforderung besteht also darin, Standards herzustellen, die die Eindeutigkeit und Interpretierbarkeit von Laborwerten möglichst „lebenslang und weltweit“ garantieren.

zlog-Wert und Farbkodierung

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) stellt sich nun zusammen mit dem Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL) dieser Herausforderung und schlägt ein Verfahren vor, bei dem Laborergebnisse auf die jeweiligen al-

Kreatinin		Cholinesterase	
mg/dl	µmol/l	U/l	U/l
0.3	26	1000	1000
0.6	55	1633	1633
0.9	83	2267	2267
1.3	112	2900	2900
1.6	140	3533	3533
1.9	169	4167	4167
2.2	197	4800	4800
2.6	226	5433	5433
2.9	254	6067	6067
3.2	282	6700	6700
3.5	311	7333	7333
3.9	339	7967	7967
4.2	368	8600	8600
4.5	396	9233	9233
4.8	425	9867	9867
5.1	453	10500	10500
5.5	482	11133	11133
5.8	510	11767	11767
6.1	539	12400	12400
6.4	567	13033	13033
6.8	595	13667	13667
7.1	624	14300	14300
7.4	652	14933	14933
7.7	681	15567	15567
8.1	709	16200	16200
8.4	738	16833	16833

Standardisierte Farbkodierung von Laborwerten auf der Basis von Referenzbereichen. Medizinisch unauffällige Werte sind weiß hinterlegt, erniedrigte blau und erhöhte orange. Ein kräftiger Farbton weist auf medizinisch auffällige Werte hin, während die blassen Farben Ergebnisse um den Entscheidungsbereich bedeuten.

Links: Am Beispiel von Kreatinin wird gezeigt, dass die Farbkodierung unabhängig von der Einheit eine identische Interpretation ermöglicht, obwohl sich die Absolutwerte stark unterscheiden (Referenzbereich 0,6 bis 1,2 mg/dl bzw. 53 bis 106 µmol/l).

Rechts: Das Beispiel der Cholinesterase demonstriert den umgekehrten Fall. Zwei Labore messen mit derselben Methode identische Werte, beziehen sich aber auf verschiedene Referenzintervalle (5.000 bis 12.000 U/l bzw. 4.000 bis 11.000 U/l). Trotz dieser Diskrepanz erlaubt die Farbkodierung eine robuste Interpretation der Werte.



tersspezifischen Referenzgrenzen bezogen werden, sodass normale sowie leicht oder stark pathologische Werte unabhängig von Methode, Einheit usw. eindeutig interpretierbar sind. Es handelt sich dabei um ein zweistufiges Vorgehen: Im ersten Schritt wird ein sogenannter zlog-Wert errechnet, der im zweiten Schritt in einen Farbwert auf einer kontinuierlichen RGB-Skala (Rot, Grün, Blau) umgerechnet wird. Normale Werte erscheinen dann weiß, erhöhte Werte orange und erniedrigte Werte blau (Abb. 1). Die Farben wurden so gewählt, dass sie auch von Personen mit Rot-Grün-Schwäche fehlerfrei erkannt werden können. Der zlog-Wert lässt sich aus dem Messwert sowie der Ober- und Untergrenze des Referenzbereichs eindeutig berechnen. Dennoch sollte er – ähnlich wie auch andere berechnete Laborwerte (z. B. MCH und MCHC) – zusätzlich zum originalen Messwert mitgeteilt werden, um zu gewährleisten, dass das Laboratorium die Verantwortung für die korrekte Berechnung übernimmt. Die Umwandlung in RGB-Werte befindet sich derzeit noch in der Evaluation. Sie ist unter anderem von der Qualität des Bildschirms bzw. Farbdruckers abhängig und sollte über zertifizierte Programme erfolgen.

Dank dieses Verfahrens lassen sich auffällige Werte buchstäblich „auf einen Blick“ erkennen, ohne dass man auf Zusatzinformationen wie Sternchen oder am Rand des Befundberichts angegebene Referenzbereiche angewiesen ist. Im Kumulativbefund erleichtert die Farbkodierung das Erkennen typischer Muster (z. B. imponieren erhöhte Leber- oder Nierenwerte als

orange Hotspots), und in der Langzeitbetrachtung müssen altersabhängige Veränderungen der Referenzbereiche (z. B. BNP bei Säuglingen, alkalische Phosphatase bei Kindern oder Hämoglobin bei alten Menschen) nicht mehr gesondert berücksichtigt werden. Diese Farbkodierung ersetzt somit auch die häufig eingesetzten Markierungen mit + und –, die das Ausmaß der Abweichung vom Referenzbereich nur sehr grob angeben.

LOINC und SNOMED CT

Auch die Lösung des Problems unklarer Untersuchungsbezeichnungen ist hoffentlich bald gelöst. In mehreren Workshops entwickelt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Kooperation mit Labor- und IT-Fachleuten aus der Medizininformatik-Initiative, dem Qualitätsring Medizinische Software, dem BDL und den Akkreditierten Labore in der Medizin e.V. derzeit eine deutsche LOINC-Übersetzung, deren ein-eindeutige Elemente dann Verwendung im elektronischen Labor-Daten-Verkehr einschließlich Order Entry finden soll. Mit LOINC lassen sich viele Terminologieprobleme auf Einsenderseite lösen (sprich: welche Untersuchung wird beauftragt?) – auch wenn LOINC z. B. für den Verlauf von Tumormarkern, gemessen mit den Reagenzien verschiedener Hersteller, nicht geeignet ist. Hierfür sind gegebenenfalls weitere Diskriminatoren wie etwa das UID (GUDID)-System erforderlich.

Offen ist in Deutschland bislang die Situation bei der Standardisierung von

nicht-numerischen Ergebnissen. International und auch in den anderen deutschsprachigen Ländern hat man sich hier für die Nutzung der Terminologie SNOMED CT entschieden. Da diese Terminologie im Gegensatz zu LOINC nicht gemeinfrei ist, hat man dort jeweils eine Landeslizenz erworben. Obwohl zuletzt unser Nachbarland Österreich und kurz davor die Schweiz Mitgliedstatus bei SNOMED International erreicht haben, verweist die deutsche Bundesregierung auf noch offene Studien bezüglich des Nutzens von SNOMED CT und besitzt (noch) keine Lizenz. Dies erscheint umso verwunderlicher, als sowohl die EU-Vorgaben zum elektronischen Austausch von Patientendaten (EHR) als auch die nahezu abgeschlossenen Arbeiten zu DEMIS, dem elektronischen Meldesystem nach IFSG, die Nutzung von SNOMED CT als Terminologie voraussetzen.

Hinzuweisen ist außerdem darauf, dass sämtliche modernen Interoperabilitätsstandards (HL7, CDA, FHIR) die Nutzung von LOINC und SNOMED CT voraussetzen. In deren Entwicklung stecken im Übrigen auch langjährige Beiträge aus Deutschland. ❖

Autoren:

Priv.-Doz. Matthias Orth,
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Vinzenz von Paul Kliniken, Stuttgart
www.vinzenz.de

Prof. Dr. Georg Hoffmann,
Trillium, Medizinischer Fachverlag, Grafrath
www.trillium.de

Dr. Bernhard Wiegel, MVZ Labor Passau GbR,
Passau
www.labor-passau.de

Neue Anforderungen an das Medizinische Labor

Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

■ Die Überarbeitung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ist nahezu abgeschlossen.

Die aktuelle Richtlinie zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wurde im Jahr 2014 im Deutschen Ärzteblatt publiziert. Ihre Ursprünge reichen bis in das Jahr 1971 zurück, in dem die erste Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle und von Ringversuchen im Bereich der Heilkunde veröffentlicht wurde. Seit dem Jahr 2007 hat die aktuelle Rili-BÄK einen einheitlichen Aufbau, der aus dem allgemeinen Teil A mit grundlegenden Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen sowie fünf B-Teilen besteht, die spezifische Vorgaben für

- quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen,
- qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen,
- den direkten Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern,
- Ejakulatuntersuchungen sowie
- molekulargenetische und zytologische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen

umfassen. Darüber hinaus ist im Teil C die Zusammensetzung des Beirats der Rili-BÄK beschrieben und im Teil D die der Fachgruppen (D 1 bis D 5). Im Teil E sind die allgemeinen Anforderungen an Referenzinstitutionen definiert, sowie in den Teilen F und G die Übergangsregelungen und das Inkrafttreten der Richtlinie festgelegt.

Seit dem Jahr 2016 befassen sich die fünf Rili-BÄK-Fachgruppen sowie der Rili-BÄK-Beirat kontinuierlich mit der Überarbeitung der im Jahr 2014 letztmalig überarbeiteten und in dieser Form in Kraft getretenen Richtlinie. Diese fortgesetzte Überarbeitung ist notwendig, um die Rili-BÄK an die allgemeinen Entwicklungen und die wachsenden laboratoriumsmedizinischen Anforderungen anzupassen.

Überarbeitung Qualitätsmanagement

Im Teil A wurden im Rahmen der Überarbeitung Weiterentwicklungen im Bereich des Qualitätsmanagements aufgegriffen und in die Rili-BÄK übernommen. So hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2015 grundsätzliche und verbindliche Anforderungen an ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagement veröffentlicht



Prof. Dr. Matthias Nauck

(Qualitätsmanagementrichtlinie-Richtlinie/QM-RL). Aus dieser Richtlinie wurden einige Elemente, wie z.B. das Risikomanagement, übernommen. Die DIN EN ISO 9001:2015-11 wurde im Jahr 2015 ebenfalls überarbeitet. In dieser Norm sind nun einige Veränderungen eingearbeitet, die es den Nutzern ermöglichen, moderne Medien *lege artis* zu nutzen. So wurde der Begriff „Dokument“ durch „dokumentierte Information“ ersetzt, sodass nun auch Videos und Filme genutzt werden können, um Aspekte und Tätigkeiten zu beschreiben und

zu dokumentieren. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass z.B. auf das Qualitätsmanagementhandbuch in Zukunft verzichtet werden kann. Diese Veränderungen haben dazu beigetragen, dass auch in dem laboratoriumsmedizinischen Bereich zukünftig mit prozessorientierten Qualitätsmanagement-Programmen gearbeitet werden kann. Damit müssen in Zukunft nicht mehr alle Prozesse in Standardarbeitsanweisungen (SOP) beschrieben werden, sondern diese können mit Workflows umgesetzt werden. Diese Vorgehensweise ist in vielen Bereichen der Industrie seit Jahrzehnten etabliert und sollte aufgrund der besseren Definition von Verantwortung und Aufgaben zukünftig auch in der Medizin stärkere Verbreitung finden.

Verbesserungspotenziale identifizieren

Eine weitere wichtige Änderung ist die Einführung des „Peer Reviews“. In der wissenschaftlichen Welt sind die Peer Reviews fest etabliert, um Artikel inhaltlich zu bewerten und zu verbessern, bevor sie veröffentlicht werden. In der angewandten Medizin gibt es bereits mehrere Bereiche, in denen sehr konstruktive und positive Erfahrungen

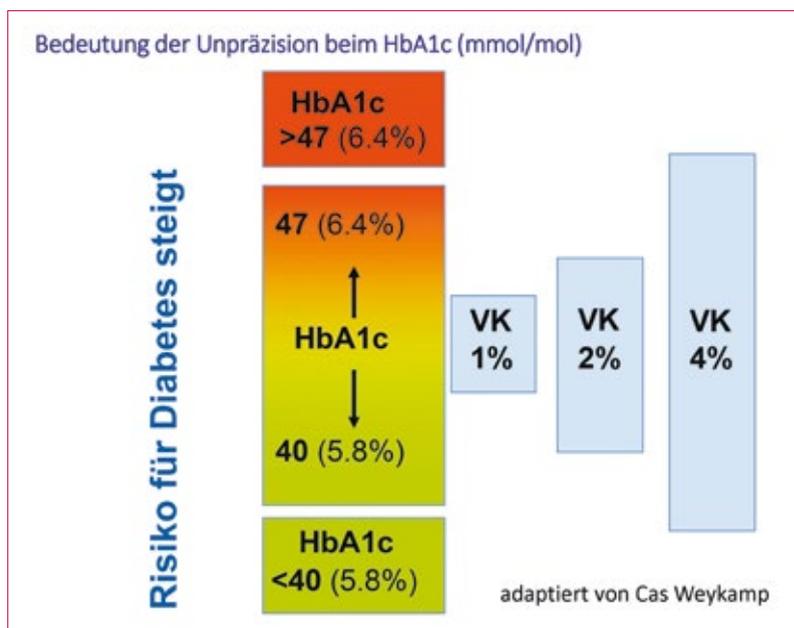


Abb. 1: Mit steigendem HbA1c-Wert nimmt das Diabetesrisiko zu. Der unauffällige Bereich, der HbA1c-Werte < 40 mmol/mol betrifft, und der als pathologisch anzusehende Bereich mit Werten über 47 mmol/mol liegen allerdings sehr nah beieinander. So führt eine Streuung der Messwerte, beschrieben mit einem Variationskoeffizienten (VK) von ± 4% bereits dazu, dass der grüne und rote Bereich analytisch nicht sicher auseinandergehalten werden können. Die aktuellen Vorgaben der internen Qualitätssicherung mit einem Wert von ± 10% sind daher nicht länger akzeptabel.

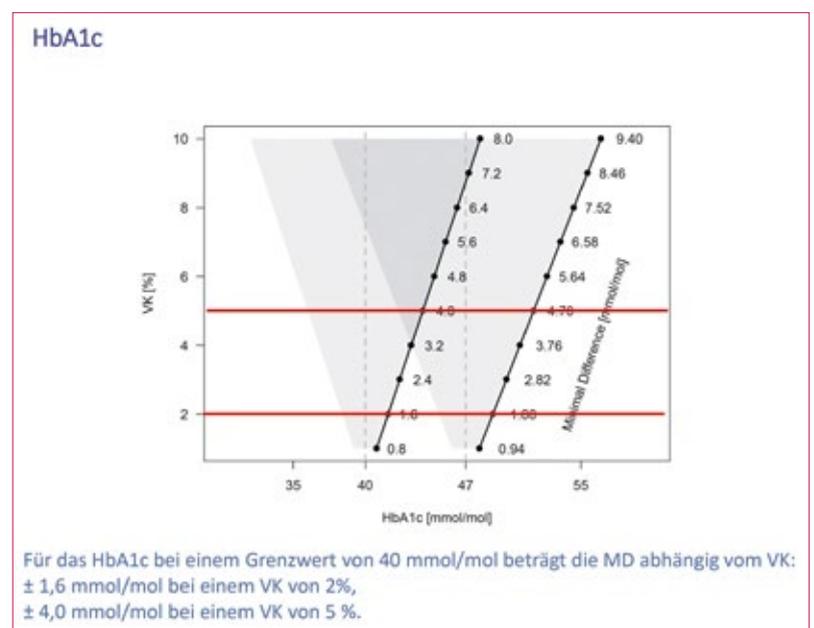


Abb. 2: Die Trichter zeigen die Streuung der Messungen bei unterschiedlichen Grenzwerten an. Bereits bei einem VK von ± 5% überlappen sich die klinisch relevanten Bereiche und erfüllen damit nicht die analytischen Anforderungen. Die Kriterien werden allerdings bei einem VK von ± 2% erfüllt. Die Minimal-Difference gibt die Streuung in Absolutwerten an und ist damit sehr einfach zu verstehen und anzuwenden.

mit Peer Reviews gesammelt worden sind. Dazu gehört z.B. die Intensivmedizin. Beim Peer Review handelt es sich um die kritische (Selbst-)Reflexion des ärztlichen Handelns im Dialog mit Fachkollegen. Im Rahmen von Peer Reviews werden – meist berufsgruppenübergreifend – strukturierte Gespräche zu relevanten Inhalten der aktuellen Medizin geführt. Dabei steht der Dialog auf Augenhöhe im Vordergrund. Ziel ist es, Verbesserungspotentiale zu identifizieren und zu beschreiben, damit die Krankenversorgung sich inhaltlich und qualitativ verbessert und die Sicherheit der Patientenversorgung erhöht wird. Ein wichtiger Aspekt des Peer Reviews ist die freiwillige Teilnahme. So können im Rahmen der neuen Rili-BÄK anstelle der bislang vorgeschriebenen internen Audits alternativ auch Peer Reviews durchgeführt werden.

Einheitliche Vorgaben gezielt festlegen

Im speziellen Teil B 1 war es das Anliegen der Fachgruppe D 1, die Anzahl von Messgrößen in der Tabelle B 1a zu erhöhen. Bislang wurden in dieser Tabelle Kriterien für die interne und auch externe Qualitätssicherung definiert. Im Rahmen der Diskussionen hat man sich letztendlich auf 30 weitere Messgrößen verständigt, für die allerdings lediglich Vorgaben für die interne Qualitätssicherung definiert wurden. Damit entfällt für diese weiteren Messgrößen die Berechnung der laborinternen Fehlergrenzen. Darüber hinaus ist durch diese allgemeinen Vorgaben ein Weg eingeschlagen worden, um vermehrt einheitliche Vorgaben in Deutschland zu definieren. Um die Anzahl der verpflichtenden Ringversuche nicht gleichzeitig zu erhöhen, wurde auf die verpflichtende Ringversuchsteilnahme verzichtet. Darüber hinaus wurden bei der Messgröße HbA1c die Vorgaben für die interne und externe Qualitätskontrolle den medizinischen Bedürfnissen angepasst. Seit einigen Jahren wird das HbA1c nicht nur als Verlaufsparemeter genutzt, sondern kann auch für die Diagnosestellung des Diabetes mellitus herangezogen werden. Dabei hat sich gezeigt, dass die aktuellen Qualitätsvorgaben nicht den medizinischen Anforderungen genügen. Bereits bei einem Variationskoeffizienten (VK) von $\pm 4\%$ ist die Messunsicherheit und damit die Streuung (Impräzision) größer als der Entscheidungsbereich zwischen unauffälligen und erhöhten HbA1c-Werten (Abb. 1). So hat sich nach intensiver Diskussion die Fachgruppe D 1 und der Beirat der BÄK dazu entschieden, die Vorgaben für die interne Qualitätssicherung für HbA1c stufenweise von $\pm 10\%$ auf

$\pm 5\%$ und nach einer zweijährigen Übergangsphase auf $\pm 3\%$ zu reduzieren (Abb. 2). Anhand dieser Abbildung kann leicht erfasst werden, dass eine große Impräzision, ausgedrückt als Variationskoeffizient oder in Absolutwerten als Minimal-Difference (MD), nicht geeignet ist, die geforderte klinische Entscheidung anhand des HbA1c labormedizinisch zu untermauern. Für die Ringversuche wird die Akzeptanzgrenze von aktuell $\pm 18\%$ auf $\pm 8\%$ abgesenkt werden. Im Rahmen dieser

Entscheidungsfindung konnte exemplarisch herausgearbeitet werden, wie wichtig die Definition der analytischen Qualität aus klinischer Sicht ist, um im Bereich der Laboratoriumsmedizin diesen Anforderungen entsprechen zu können. In Hinblick auf die bevorstehenden Anforderungen einer Präzisionsmedizin oder stratifizierten Medizin ist es unabdingbar, dass sich die Laboratoriumsmedizin weiterentwickelt, um den steigenden analytischen Anforderungen gerecht zu werden.

Darüber hinaus wurden im Abschnitt B 1 (Tabelle B 1c) die Messbereiche für die Liquordiagnostik den klinischen Erfordernissen angepasst und erstmalig das Probenmaterial Trockenblut (Tabelle B 1d) aufgenommen, das im Rahmen des Neugeborenen-screensings verwendet wird.

In den Teilen B 2 und B 3 wurden die Tabellen um einige Messgrößen erweitert. Eine wichtige Erweiterung im Teil B 3 besteht darin, dass Ausführungen für die Verwendung geschlossener

EUROIMMUN
a PerkinElmer company

Medizinische
Labordiagnostika
AG



Zuverlässiger Aspergillus-Antigennachweis

Quantitativer Test für die Diagnostik einer invasiven Aspergillose (IA)

Aspergillus- Antigen-ELISA



NEU

- Monoklonaler Antikörper zur Detektion von Galactomannoproteinen, die während des aktiven Pilzwachstums sezerniert werden
- Antigennachweis in Serum und bronchoalveolärer Lavage (BAL)
- Semiautomatisierte Abarbeitung mit dem EUROIMMUN-Analyzer-I
- Wahlweise quantitative oder semiquantitative Auswertung
- Sensitivität und Spezifität mit einem anderen kommerziell verfügbaren ELISA vergleichbar*

Besuchen Sie uns auf der MEDICA 2019, Halle 1 · Stand D06
und auf der ECCMID 2020

Weitere Informationen erhalten Sie von Dr. Philip Rosenstock
infection-pm@euroimmun.de · Tel. 0152 220 37 229

* J Clin Microbiol, Apr 2019

EUROIMMUN AG · Seekamp 31 · 23560 Lübeck · Tel 0451/5855-0 · Fax 5855-591 · info@euroimmun.de · www.euroimmun.de

Messsysteme für Nukleinsäureamplifikationstechniken Eingang gefunden haben.

Dass solche Richtlinien die medizinische Entscheidungskompetenz der einzelnen Anwender durchaus fördern, ist dem neu eingeführten Begriff der risikobasierten Qualitätssicherung zu entnehmen. Damit wird zum Ausdruck gebracht, dass nicht alle medizinischen Entscheidungen im Vorfeld eindeutig definiert werden können, sondern dass in Einzelfällen stets die Kompetenz der handelnden Ärzte gefordert wird, um kluge Entscheidungen für die uns anvertrauten Patienten zu treffen. Die risikobasierte Qualitätssicherung beschreibt Maßnahmen, die geeignet

sind, Auffälligkeiten im Testsystem zu detektieren sowie präventive Maßnahmen zur Minimierung negativer Auswirkungen zu ergreifen.

In den Teilbereichen B 4 und B 5 wurden nur marginale redaktionelle Veränderungen durchgeführt.

Hinsichtlich der Zusammensetzung der Mitglieder des Rili-BÄK-Beirats und der diesem zuarbeitenden Fachgruppen D 1 bis D 5 wurden nach Rücksprache mit den im Rili-BÄK-Beirat vertretenen Organisationen, z.B. dem Bundesministerium für Gesundheit, geringfügige Anpassungen vorgenommen. Die D-Teile wurden in erster Linie redaktionell überarbeitet und inhaltliche Redundanzen, die in

der aktuellen Rili-BÄK vorliegen, beseitigt. Im Teil E, in dem die Kriterien definiert sind, die von den Referenzinstitutionen erfüllt sein müssen, um von der BÄK als solche benannt werden zu können, wurden Konkretisierungen vorgenommen, in dem z.B. Anforderungen an der erfolgreichen Teilnahme an internationalen Ringversuchen definiert worden sind, um den hohen Qualitätsanspruch an diese Referenzinstitutionen zu unterstreichen. Darüber hinaus wurden ebenfalls bestehende inhaltliche Redundanzen so weit als möglich minimiert.

Der Vorstand der Bundesärztekammer wird sich im Herbst 2019 mit der überarbeiteten Gesamtfassung der

Rili-BÄK befassen. Bei einem zustimmenden Votum des BÄK-Vorstands wird die überarbeitete Rili-BÄK noch in diesem Jahr im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht und zeitgleich in Kraft treten. ■■

Autor:

Prof. Dr. Matthias Nauck,
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsmedizin Greifswald
www.uni-greifswald.de

Leistungsbewertung von Diagnostika

Neue IVD-Richtlinie und ihre Bedeutung für die klinische Evaluation.

■■ Der rechtliche Rahmen für In vitro-Diagnostika (IVD) war seit 1998 durch die europäische Richtlinie 98/79/EG geregelt. Als Richtlinie hatte diese keine unmittelbare Gesetzeskraft, sondern musste durch die Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgesetzt werden. Dies ist in Deutschland durch das Medizinproduktegesetz geschehen. Mit der Veröffentlichung im Mai 2017 der IVD-Verordnung 2017/746 änderte sich vieles für Diagnostika-Hersteller. Zudem hat die Verordnung unmittelbare Rechtskraft in allen Mitgliedsländern der EU. Es gibt eine fünfjährige Übergangsfrist bis zum Mai 2022. Danach müssen auch alle bisher auf dem Markt befindlichen IVDs den Anforderungen der neuen Verordnung entsprechen. Allein schon der Umfang der Verordnung im Vergleich mit der früheren Richtlinie macht deutlich, dass hier das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika grundlegend neu geregelt wurde: IVD-Richtlinie (alt): 24 Artikel, 10 Anhänge auf 37 Seiten, IVD-Verordnung (neu): 113 Artikel, 14 Anhänge auf 157 (!) Seiten.

Neues in der IVD-Richtlinie

Dies sind die wichtigsten Veränderungen:

- Ein neues risikobasiertes Klassifizierungssystem wurde eingeführt. Es besteht aus den Klassen A–D. Nur für die niedrigste Klasse A ist keine Mitwirkung einer benannten Stelle erforderlich. Daher werden zukünftig ca. 75 % aller Diagnostika durch eine benannte Stelle geprüft werden müssen. Nach der alten IVD-Richtlinie konnten

die Hersteller bis auf wenige Ausnahmen die Konformität selbst prüfen und erklären.

- Eine einmalige Produktnummer (unique device identification, UDI) wurde eingeführt, die die Rückverfolgbarkeit erleichtern soll.

- Die sogenannte technische Dokumentation muss umfangreicher sein.

- Die benannten Stellen müssen sich neu zertifizieren lassen und werden stärker überwacht. Die Zahl der be-

nannten Stellen wird sich dadurch deutlich verringern.

- Eine europäische Datenbank für alle Medizinprodukte wird eingeführt.

- Die Anforderungen an die klinische Bewertung durch klinische Studien steigen.

Was zukünftig gleich bleibt

Gleich bleibt, dass die Hersteller durch ein Konformitätsbewertungsverfahren

prüfen müssen, ob ihr Produkt die Anforderungen der Verordnung erfüllt. Dazu werden einzelne Punkte in der technischen Dokumentation spezifiziert und dokumentiert. Bei positivem Prüfergebnis bringt der Hersteller das CE-Zeichen auf seinem Produkt an.

Anforderungen an die Bewertung

Kapitel VI der Verordnung regelt unter der Überschrift „Klinischer Nachweis,



©adriuch na Chiangmai - stock.adobe.com

Leistungsbewertung und Leistungsstudien“ in den Artikeln 56 bis 77 viele Aspekte der klinischen Bewertung. Der Umfang der Regelung erinnert an klinische Studien für neue Medikamente. Schutzrechte für Studienteilnehmer sind umfassend definiert.

Die Studien müssen genehmigt und in eine Datenbank eingetragen werden. Dabei wird eine einmalige Studiennummer generiert.

Eignungsnachweis für die Zweckbestimmung

Die Leistungsbewertung soll einen Eignungsnachweis für die Zweckbestimmung und Indikation liefern. Dazu soll das Diagnostikum unter Realbedingungen getestet werden, also in der Regel außerhalb der Herstellerfirma. Die Anforderungen werden vielfach nur in direkter Zusammenarbeit mit Kliniken und Laboren zu erfüllen sein. Hier ergeben sich also neue Möglichkeiten für Kooperationen.

Da zu diesem Zeitpunkt das Konformitätsbewertungsverfahren noch nicht abgeschlossen ist, kann der Hersteller das Diagnostikum noch nicht mit der Zweckbestimmung in den Verkehr bringen. Deshalb wurde ein „Zwi-



Prof. Dr. Kai Schulze-Forster

schenzustand“ definiert, das Produkt muss gekennzeichnet sein als „Produkt für Leistungsstudien“.

Kostenanstieg als Innovationshemmnis?

Die Erfüllung der verschärften Anforderungen bedeuten für den Inverkehrbringer erhebliche Mehrkosten, die auf mehreren Ebenen anfallen. Es wird mehr eigenes Personal benötigt, das die umfangreichere technische Dokumentation erstellt und die klinische

Leistungsbewertung plant sowie begleitet und auswertet. Vielfach werden die oftmals kleinen Diagnostikunternehmen dafür auch externe Unterstützung benötigen. Die Einbindung der benannten Stellen generiert ebenfalls zusätzlich Kosten. Im Gegensatz zu einem neuen Arzneimittel ist aber für ein neues Diagnostikum mit der „Zulassung“ keinerlei Einbindung in das System der gesetzlichen Krankenversicherung verbunden. Die Ertragslage bleibt also unklar, dies könnte zu einem Innovationshemmnis werden.

Zeitplan der Umsetzung ist in Gefahr

Ob der Zeitplan bis zum Ende der Übergangsfrist gehalten werden kann, darf bezweifelt werden. Die ersten zwei Jahre der Fünfjahresfrist sind bereits vorüber, und erst jetzt werden die ersten benannten Stellen zugelassen. Diese dann weniger gewordenen Einrichtungen stehen einer Flut von Anträgen gegenüber. Alle auf dem Markt befindlichen Diagnostika der Klassen B–D müssen nachgelassen werden. Dazu kommen die Anträge für neue Produkte, die dann ja auch überwiegend die Mitwirkung einer benannten Stel-

le bedürfen. Das für die Ausweitung der Geschäftstätigkeit der benannten Stellen notwendige qualifizierte Personal ist im benötigten Umfang nicht zu bekommen. Im schlimmsten Fall werden dann zum Stichtag wichtige Diagnostika nicht mehr verfügbar sein, weil die Hersteller diese nicht mehr in Verkehr bringen dürfen. Dieses Worst-case-Szenario kann nach gegenwärtigem Stand nicht sicher ausgeschlossen werden. Zu den Verschärfungen in der Medizinprodukteverordnung hat sicherlich der Brustimplantate-Skandal beigetragen. Medizinprodukte und Diagnostika sollten stärker überwacht werden und somit die Patientensicherheit erhöht werden. Allerdings trägt die IVD-Verordnung das Risiko erheblicher „Nebenwirkungen“ in sich. Ob letztendlich nur Verbesserungen erreicht werden, kann momentan niemand vorhersagen. ■■

Autor:

Prof. Dr. Kai Schulze-Forster,
TH Wildau
DiagnostikNet-BB e.V. – Netzwerk Diagnostik
Berlin-Brandenburg
www.th-wildau.de
www.diagnostiknet-bb.de

www.management-krankenhaus.de

Ihre Medien für das Gesundheitswesen

Management & Krankenhaus

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

M&K kompakt

Das Special für Fokusthemen

medAmbiente care

Das Fachmagazin für Entscheider in Pflege- und Senioreneinrichtungen

Erfolgreiche Transformation durch Innovation

Alinity hq-Serie – die neue Generation an Hämatologiesystemen von Abbott.

■ Ziel eines umfangreichen Laborprojekts war 2017 u. a. die Modernisierung des Hämatologiebereichs. Das Labor Bioriv entschied nach mehrwöchiger Testung als eines der weltweit ersten Labore, das Alinity hq System von Abbott einzuführen. Zum Bioriv Labor gehören drei Standorte an der Küste der Normandie (Ouistreham, Douvres-la-Délivrande und Courseulles-sur-Mer). „Die Modernisierung unserer Hämatologie war Teil eines umfangreicheren Laborentwicklungsprojekts mit zwei Hauptaspekten. Erstens die Übernahme eines neuen Standorts Ende 2018 und der damit erwartete Volumenanstieg sowie zweitens die geplante Umstellung auf neue Immunoassaysysteme innerhalb der nächsten zwei Jahre“, so Anne-Bérangère Saint Lorant, Managerin von Bioriv.

Die Biologen von Bioriv hatten klare Anforderungen: Das Analysensystem sollte den erwarteten Volumenanstieg absorbieren und einen drastischen Anstieg des Arbeitsaufkommens durch die Ankunft der morgendlichen Touren bewältigen. „Wir benötigten ein schnelles System, um Engpässe zu vermeiden“, sagt Saint Lorant.

Eine weitere Anforderung bestand darin, mit dem System Zeit einzusparen, damit sich die Labormitarbeiter auf wichtige Aufgaben konzentrieren können. Saint Lorant: „Zwei verschiedene Systeme kamen in die engere Auswahl. Bei dem einen handelte es sich um Alinity, das ziemlich neu war und sich konzeptuell von den uns bekannten Systemen unterschied. Eine Funktion, die sowohl Biologen als auch Labortechniker sofort ansprach, war der Probenmanager mit Frontladebereich, der eine hohe Ladekapazität von bis zu 120 Röhrchen gleichzeitig bietet. Dabei handelt es sich im Vergleich zum sequenziellen Laden bei anderen Hämatologiesystemen um eine wichtige Innovation. Der Vorteil besteht darin, dass alle Röhrchen gleichzeitig geladen werden können. Das Analysensystem führt die Bearbeitung dann automatisch durch, sodass die Mitarbeiter ihre Zeit, insbesondere während der präanalytischen Prozesse, für andere Aufgaben nutzen können.“

Das Alinity hq System verfügt über eine einfach zu bedienende Benutzeroberfläche für ein Höchstmaß an Effizienz. Der maximale Durchsatz des Systems beträgt bis zu 119 Tests pro Stunde. Alinity hq bietet auch mindes-



Das Alinity h System verfügt über eine einfach zu bedienende Benutzeroberfläche für ein Höchstmaß an Effizienz.

tens eine Spur ausschließlich für Notfalltests, sodass Proben, die sofortige Aufmerksamkeit erfordern, priorisiert bearbeitet werden und die Testergebnisse schneller zur Verfügung stehen.

„Mit dem integrierten Schubladensystem des Analysensystems lassen sich die Reagenzien lagern, sodass die Verpackungen und Flaschen nicht mehr sichtbar sind. Die Reagenzien sind außerdem immer doppelt verfügbar. Daher muss das System nicht stoppen, wenn eine Flasche leer ist, sondern wechselt einfach zur nächsten. Wir können das Reagenz auswechseln, sobald wir Zeit haben, aber die Arbeit wird nicht unterbrochen, was ein echter Pluspunkt ist“, so die Biologin.

Ein weiterer wichtiger Vorteil besteht darin, dass die Probenröhrchen, in denen sich oft Sedimente gebildet haben, wenn sie das Labor erreichen, nicht manuell gemischt werden müssen. Das Analysensystem mischt sie automatisch mindestens 24-mal, also viel häufiger als andere Systeme.

„Früher mussten wir die Röhrchen aus den Verpackungen nehmen und 10–15 Minuten in den Schüttler legen, bevor sie wieder herausgenommen und in die Racks geladen werden konnten. Jetzt können wir die Röhrchen mit den Sedimenten in die Racks stellen, und los gehts! Das ist eine echte Zeitersparnis“, erklärt Saint Lorant. „Die Hauptkriterien zur Entscheidung waren analytische Zuverlässigkeit für eine geringere Überprüfungsrate durch Ausstriche und kürzere Durchlaufzeiten.“

Während der zwei Evaluierungswochen konnte das Team von Bioriv die analytische Leistung und die ergonomischen Aspekte testen. Alinity hq bewährte sich schnell: „Wir kannten die Abbott Hämatologie bereits von unseren zwei CELL-DYN Ruby Systemen. Uns war es jedoch wichtig, dass wir uns darauf verlassen konnten, dass die Probenmarkierungen relevanter sind“, sagt Saint Lorant.

„Und wir fanden dieses Analysensystem tatsächlich sehr leistungsfähig und präzise, was uns insbesondere hinsichtlich der Überprüfungsrate durch Ausstriche überzeugt hat.“ Die Thrombozytenzählung mithilfe einer optischen Methode überzeugte die Biologen auch im Hinblick auf Thrombozytopenien.

Die Labormitarbeiter hatten die Gelegenheit, die Funktionsfähigkeit des Systems zu testen und ihre individuelle Einschätzung zu treffen, „die von Anfang an sehr positiv war“, so Saint Lorant. Am Ende dieser erfolgreichen Testphase entschied sich das Team für das Abbott Alinity hq Hämatologiesystem. „Die Hauptkriterien waren insbesondere die analytische Zuverlässigkeit zur Verringerung der Überprüfungsrate durch Ausstriche auf der Grundlage relevanterer Probenmarkierungen, kürzere Durchlaufzeiten und ein geringerer Bedienungsaufwand.“

Während der dreiwöchigen Installationsphase wurde auch die Middleware von Abbott – AlinIQ AMS – angeschlossen. „Das ist ein Tool von unschätzbarem Wert, das eine andere

Perspektive auf die technische Validierung bietet. Das ist für uns als Techniker inzwischen viel interessanter“, so Adeline Mauger, Labortechnikerin bei Ouistreham. „Nachdem das System mehrere Monate lang verwendet wurde, ist die Zufriedenheit des Teams spürbar. Der Hämatologiebereich wird von unseren Mitarbeitern schneller und effizienter gemanagt, und für die Wartung muss ebenfalls kaum Zeit aufgewendet werden. AlinIQ AMS ist ein Tool von unschätzbarem Wert, das eine andere Perspektive auf die technische Validierung bietet.“

Mit der Umstellung auf die AMS-Middleware von Abbott hat das Labor außerdem die Möglichkeit, die Arbeitsabläufe zwischen den Labormitarbeitern zu harmonisieren. „Unsere Überprüfungsrate durch Ausstriche liegt jetzt bei etwa 10%“, äußert sich Saint Lorant zufrieden. Das Hämatologie-System bietet ein einheitliches Farbschema, Symbole und eine intuitive Benutzeroberfläche, was die Bedienung erleichtert. Farbkodierte Verschlusskappen mit Schlüssel-Schloss-Prinzip sorgen dafür, dass die Lösungen immer in die korrekte Position geladen werden. „Das System funktioniert wirklich gut, ist bedienerfreundlich, und es macht Spaß, damit zu arbeiten“, fasst Saint Lorant zusammen. „Ich würde es ohne zu zögern empfehlen. Es hat einen sehr hohen Durchsatz, und ich bin mir sicher, dass es den bevorstehenden Auftragsanstieg leicht bewältigen kann.“ ■■

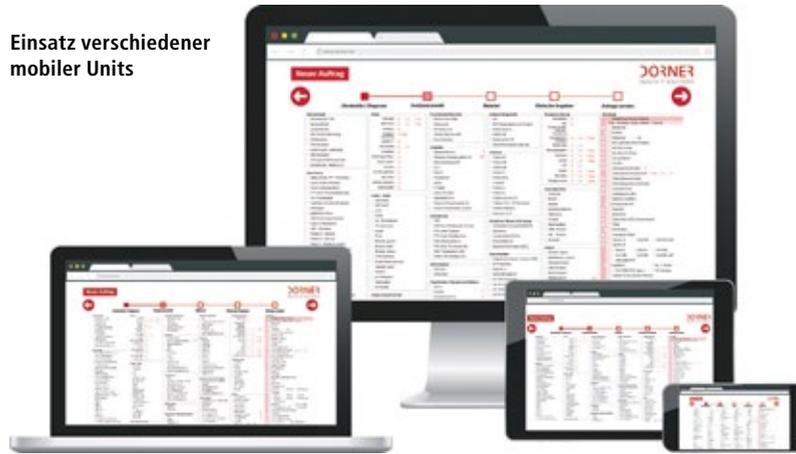
| www.abbott.com |

Web- und Wizard-basiertes Order-Entry

■ Je nach Art des externen Einsenders variiert das anzuschließende System, hinzu kommen verschiedene Computer-Betriebssysteme sowie Infrastrukturumgebungen mit ihren eigenen Anforderungen. Um dieses heterogene Umfeld an ein Labor oder Krankenhaus anzubinden, muss der Softwareanbieter viel Know-how und Erfahrung mit den verschiedensten Anbietern und deren Systemen haben, um diese komfortabel und störungsfrei anzubinden.

Durch die automatisierte Erfassung mit Dorners Wizard-basiertem Order-Entry wird der Arbeitsaufwand erheblich reduziert und die Fehlerquellen und -quote minimiert. Dazu kommen erheblich schnellere Durchlaufzeiten, die den Probendurchsatz im Labor steigern und den Arbeitsaufwand extrem verringern können. Dies wird durch die Anpassung der webbasierten Erfassungsmasken an die jeweiligen Arbeitsschritte des Labors, durch weitere Prozessautomatisierung und das Tracken von Proben und Aufträgen erreicht: Der Auftragsstatus kann z. B. jederzeit abgefragt und der Status der Proben aktiv eingesehen werden, was

Einsatz verschiedener mobiler Units



Wizard-basierte Eingabemaske

zu einem kürzeren „Time to Result“-Fenster für Einsender und Patient führt. Gleichzeitig werden die Patientendaten durch die verschlüsselte Übertragung der Auftragsdaten optimal geschützt und später der Zugang zu den einzelnen Aufträgen durch ein Rechtesystem beschränkt. Denn nur eine fehlerfreie und sichere Übertragung und eine einfache und übersichtliche Anwendung hat einen Mehrwert für das Labor.

Aktuell geht es außerdem darum über Zusatzleistungen Patienten, besonders im Bereich Selbstzahler, aktiv zu gewinnen. Einige visionäre Labore, die mit dem Unternehmen zusammenarbeiten, bieten bereits jetzt auf ansprechenden Webportalen umfangreiche Leistungen (u. a. Schilddrüsenuntersuchung, Ernährungs- oder Sportcheck), die direkt vom Patienten im Labor geordert werden können. Ganz komfortabel für den Patienten wird mittels Terminmanagement die Probenentnahme in einem Präsenzlabor angeboten und anschließend die Befunde für den Patienten webbasiert mobil zur Verfügung gestellt. ■■

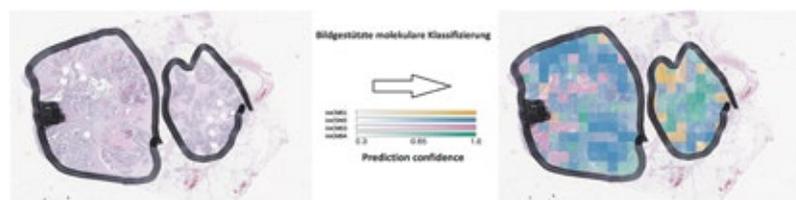
| www.dorner.de |

Molekulare Tumorsubtypen

KI für die molekulare Tumorklassifizierung und die Prognose bei Patienten mit Dickdarmkrebs.

■ Für eine zielgerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms benötigen Ärzte Informationen über den molekularen Subtyp des Tumors. Computer könnten dafür digitale Gewebefelder analysieren. Entwickelt hat die Methode ein Forscherteam des Universitätsspitals Zürich und der Universität Oxford.

Dickdarmkrebs ist die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern und Frauen mit weltweit jährlich rund 1,8 Mio. neuen Fällen, davon circa 4.000 in der Schweiz. Operation, Bestrahlung und Chemotherapie sind bewährte Behandlungswege. Daneben gibt es eine ganze Reihe von Medikamenten zur zielgerichteten Therapie. Der Einsatz dieser Medikamente ist jedoch mit relevanten Nebenwirkungen verknüpft. Mit genauen Informationen über den molekularen Subtyp des Tumors mittels RNA-Sequenzierung kann die personalisierte Therapie unterstützt werden. Patienten mit besonders aggressiven Tumoren können besser erkannt und molekular klassifiziert werden. Das ist allerdings



Das imCMS-Modell kann die molekulare Klassifizierung jeder einzelnen Bildregion neuer Patientenproben voraussagen und räumlich lokalisieren. Dieser Prozess dauert wenige Minuten.

ressourcenintensiv und teuer; die Untersuchung einer Probe kostet über 1.000 CHF. Zudem können derzeit bis zu 20 % der Proben nicht abschließend klassifiziert werden, weil z. B. zu wenig Material vorliegt oder die Ergebnisse nicht eindeutig sind.

Weiterentwicklung dank KI

Ein Team unter der Leitung von Prof. Dr. Viktor Kölzer, Institut für Pathologie und Molekularpathologie des Universitätsspitals Zürich, und Prof. Dr. Jens Rittscher, Institute of Biomedical Engineering der Universität Oxford, hat nun eine günstige und

schnellere Methode entwickelt: Sie lassen Computer hochauflösende Bilder von histologischen Schnitten mit künstlicher Intelligenz analysieren. So erfahren sie das Genexpressionsprofil des Tumors und erhalten Hinweise, mit welchem Medikament er sich allenfalls behandeln lässt. Im Gegensatz zum bisherigen Goldstandard – der RNA-Sequenzierung – ist für dieses rein bildgestützte Verfahren kein weiteres Gewebematerial notwendig. Es funktioniert auch an sehr kleinen Gewebefragmenten und erlaubt die Klassifizierung bislang aufgrund technischer Limitationen der Sequenzierung nicht zugänglicher Gewebeproben. Das Ver-

fahren generiert zudem potentiell deutlich geringere Kosten. Doch die neue Technik erfordert eine entsprechende Aufbereitung histologischer Schnitte.

Strategisch bedeutsam

Für die Studie wurden 1.553 Scans von Gewebeschnitten mittels neuester Verfahren maschinellen Sehens und künstlicher Intelligenz mit RNA-Expressionsprofilen, Genmutationen und klinischen Verlaufsdaten analysiert. Nun muss die neue Methode in prospektiven, randomisierten klinischen Studien validiert werden.

Dazu sagt Kölzer: „Nach der Validierung könnte man die Klassifizierung kolorektaler Tumoren zentralisieren und die Technik verfügbar machen.“ Scans histologischer Schnitte könnten an universitäre Zentren gesandt, dort ausgewertet und die Resultate auf elektronischem Weg kommuniziert werden. Langfristig könnte die Methode auch bei anderen Tumortypen und sogar bei anderen Erkrankungen zum Einsatz kommen. ■■

| www.usz.ch |

Liquid Biopsy – konzeptionell neuer Ansatz

Neue diagnostische Möglichkeiten in der Onkologie.

■ Tumor-DNA im Blut des Patienten stellt einen innovativen Biomarker in der Onkologie dar. Die Onkologie selbst erlebt in den letzten Jahren durch die Vielzahl an neuen therapeutischen Ansätzen eine massive Weiterentwicklung und steht vor der Hausforderung, dem Anspruch der personalisierten bzw. Präzisionsmedizin gerecht zu werden. Um diese innovativen Therapien den richtigen Patienten zur rechten Zeit zukommen zu lassen, wird eine Kombination verschiedener Untersuchungen zur Entscheidungsfindung genutzt. Dabei stellen Biomarker aus Körperflüssigkeiten und hier insbesondere aus dem Blut neben den radiologischen Untersuchungen einen zentralen Pfeiler für die Diagnosestellung, als Verlaufsparemeter sowie für die Therapieplanung und -steuerung dar.

Konzeptionell neuer Ansatz der Liquid Biopsy

Die Liquid Biopsy folgt im Vergleich zu den konventionellen Protein-basierten Biomarkern einem konzeptionell neuen Ansatz. Hierbei wird unter dem Begriff sowohl der Nachweis von im Blut



Dr. Julius Wehrle

zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)/RNA, als auch von zirkulierenden Tumorzellen subsummiert. Die meisten methodischen Ansätze fokussieren sich auf den Nachweis von Tumor-DNA-Mutation im Blutplasma oder auch Urin eines Patienten. Der Nachweis und die Quantifizierung dieser ctDNA in der jeweiligen Körperflüssigkeit stellen den eigentlichen Biomarker dar.

Im Vergleich zu radiologischen Untersuchungen wie der Computertomografie, die mit einer signifikanten Strahlenbelastung einhergehen, ist



Dr. Florian Scherer

für die Liquid Biopsy lediglich eine Blutentnahme notwendig, um eine Verlaufsbeurteilung der Tumorerkrankung zu ermöglichen. Für eine erneute genetische Beurteilung des Tumors bzw. einer Tumormetastase im Verlauf einer Krebserkrankung war bislang eine erneute Probeentnahme (Biopsie) erforderlich. Dies kann zum Teil per Punktion erfolgen, teilweise ist aber auch ein operativer Eingriff notwendig – beides ist mit einer entsprechenden Belastung und Risiken für den Patienten assoziiert. Außerdem unterliegt die

klassische Biopsie der Einschränkung, dass es Unterschiede in den Tumormetastasen geben kann, wodurch das Vorhandensein einer Mutation an anderer Stelle potentiell übersehen werden kann. Durch die Liquid Biopsy erhält man hingegen die Summation aller Tumormanifestationen, allerdings ohne eine örtliche Auflösung des Ursprungs.

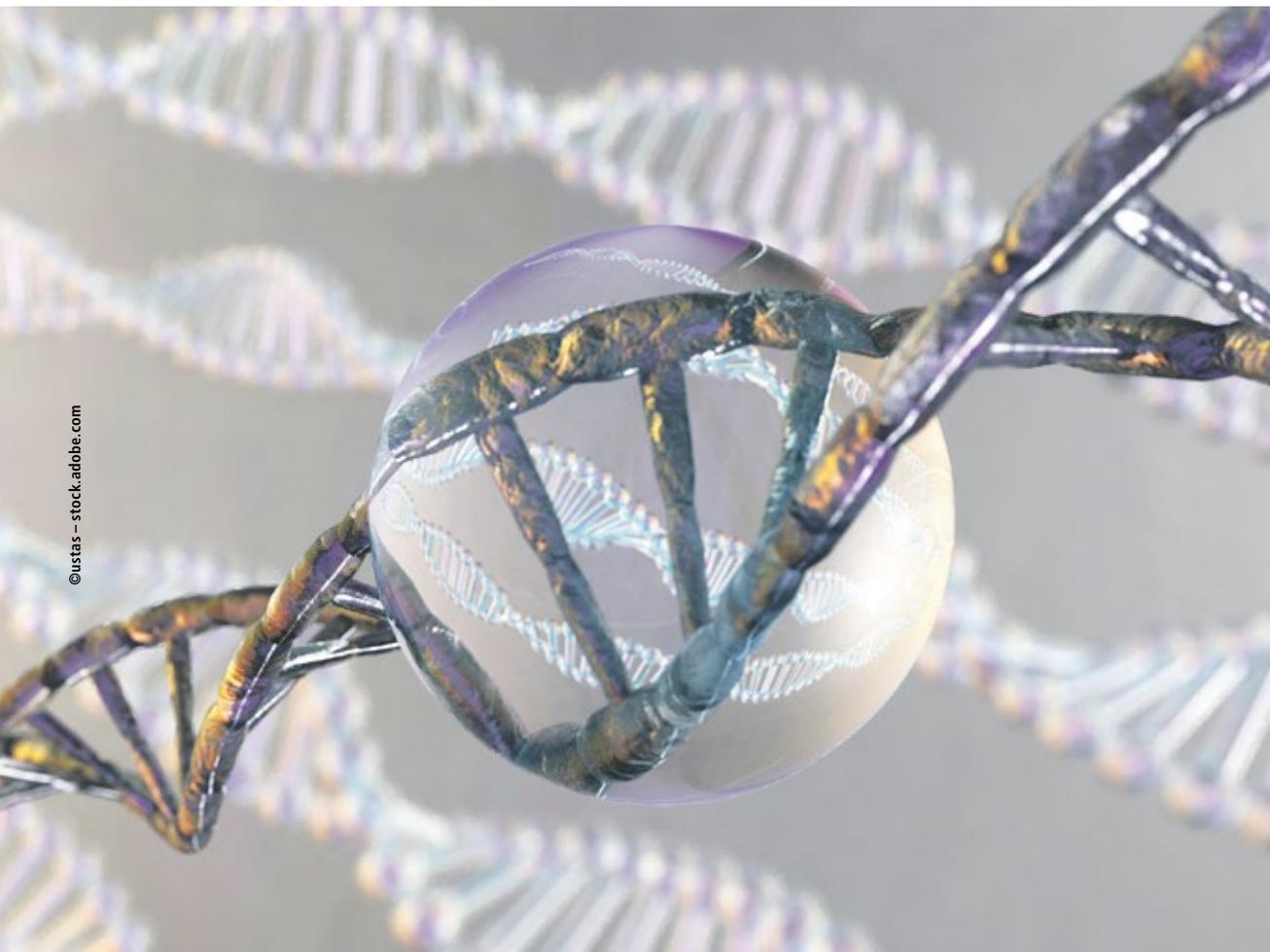
Die technischen Verfahren lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

- Nachweis einer spezifischen Mutation (bis hin zu wenigen spezifischen Mutationen) in einem typischerweise PCR-basiertem Nachweisverfahren (wie z.B. digital droplet PCR (ddPCR), realtime-PCR, COLD-PCR, BEAMing);
- parallele Detektion einer Vielzahl von Mutationen in einem Assay in der Regel durch die Kombination von gezielter DNA-Anreicherung und „Next Generation Sequencing“ (NGS)-Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung.

Die NGS-basierten Methoden, die eine ausreichende Sensitivität und Spezifität erreichen, sind zum aktuellen Zeitpunkt noch relativ kostenintensiv und spielen in der Regelkrankenversorgung eine noch eher untergeordnete Rolle. Aus diesem Grund werden diese Methoden bislang vorwiegend in der translationalen Forschung eingesetzt. Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass eine deutlich größere Anzahl von Mutationen parallel erfasst werden kann, wodurch die Entwicklung der Tumorerkrankung unter der Therapie auf einer genetischen Ebene wesentlich besser nachvollzogen werden kann (klonale Heterogenität und Evolution). Außerdem kann durch die Erfassung mehrerer Mutationen zur gleichen Zeit eine hohe Sensitivität bei der generellen Detektion einer Krebserkrankung erreicht werden.

Für die PCR-basierten Nachweisverfahren spricht die in der Regel wesentlich kürzere Gesamtdauer bis zum Vorliegen der Analyse-Resultate und die im Vergleich geringeren Kosten. Die Entscheidung für die am jeweiligen Standort verwendete Technologie wird allerdings auch stark von bereits zur Verfügung stehenden Geräte bzw. Technologien mitbestimmt, da die Beschaffungskosten hoch sind. Somit ist es für jede diagnostische Einheit eine individuelle Entscheidung, auf welcher technologischen Basis die Liquid-Biopsy-Assays durchgeführt werden.

Der Versand von Proben für die Liquid-Biopsy-Messungen ist prinzipi-



ell möglich, es sind hierfür spezielle Blutentnahmeröhrchen zwingend erforderlich. Erfolgt die Abnahme mit gängigen EDTA-Röhrchen, so wird eine zeitnahe Verarbeitung innerhalb von zwei Stunden empfohlen. Sonst kommt es zur Freisetzung von zellulärer DNA und damit zu einer Verfälschung der Messergebnisse. Spezielle Blutabnahme-Röhrchen versetzt mit einem Stabilisator wie z. B. Stecktm-Röhrchen im Blut und sind den EDTA-Röhrchen vorzuziehen, wenn ein Proben-Versand erfolgen soll oder eine rasche Bearbeitung der Proben nicht erfolgen kann.

Anwendungsfälle für Liquid Biopsy

Die Liquid Biopsy kann in der Zukunft potentiell in einer Reihe unterschiedlicher klinischer Situationen zur Anwendung kommen. Bereits bei der Diagnosestellung und der weiteren Substratifizierung der Erkrankungen wird der Nachweis von typischen Mutationen in der Liquid Biopsy den Prozess der Diagnosefindung – in Zusammenschau mit den übrigen Befunden – unterstützen, beschleunigen und verbessern.

Unter Therapie können in der Liquid Biopsy die Patienten-individuellen Mutationen nachverfolgt werden, sodass diese Information die Therapieentscheidungen maßgeblich mit beeinflusst und auf deren Grundlage ggf. eine Therapieumstellung empfohlen wird.

Dies ist insbesondere beim Auftreten neuer Mutationen relevant, die bekanntermaßen Resistenzen gegen verwendete Therapien vermitteln. So ist beim Lungenkarzinom der Nachweis einer T790M-Mutation im EGFR-Gen hinweisend auf eine Resistenz gegen eine zielgerichtete Therapie mit den Medikamenten Erlotinib oder Gefitinib. In dieser Situation kann als Weiterentwicklung dieser Medikamente Osimertinib eingesetzt werden, für dessen Verwendung der Nachweis einer T790M-Mutation zulassungsbedingt Voraussetzung ist. Die Detektion von EGFR T790M per PCR-basiertem Verfahren ist bereits als diagnostisches Verfahren zugelassen.

Auch im Rahmen der Nachsorge wird die Liquid Biopsy dem betreuenden Arzt potentiell ermöglichen, frühzeitig ein mögliches Rezidiv zu detektieren. Es ist davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit der Routine-Nachsorgeprozess, der bislang bei einem Großteil der onkologischen Erkrankungen auf bildgebenden Verfahren beruht, durch diese Möglichkeiten wesentlich verändert werden wird.

Aktuell wird der Stellenwert der Liquid-Biopsy-Verfahren in klinischen Studien geprüft. Ziel dieser Arbeiten ist

es aufzuzeigen, in welchen Situationen Patienten von diesem neuen technologischen Ansatz profitieren. Um diesen Entwicklungsprozess voranzutreiben, engagieren sich auch am Tumorzentrum Freiburg CCCF mehrere interdisziplinäre Forschungsgruppen aus Innerer Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Dermatologie, Gynäkologie und Pathologie intensiv in der Weiterentwicklung und klinischen Validierung der Liquid Biopsy. So sind wir nicht

nur auf Grundlage der wachsenden publizierten Evidenz, sondern auch aus eigener Erfahrung vom Potential dieser Technologie überzeugt.

Die Liquid Biopsy stellt einen innovativen, nicht-invasiven diagnostischen Ansatz dar, von dem wir erwarten, dass er in absehbarer Zeit einen festen Platz in der Regelversorgung onkologischer Patienten einnehmen und die Behandlung dieser wesentlich prägen wird. Auch wenn der Stellenwert der

Liquid Biopsy noch nicht abschließend geprüft wurde, so zeigen die bisherigen Studienergebnisse ein vielversprechendes Bild für die Möglichkeiten, die durch die Anwendung der Liquid Biopsy eröffnet werden. ■■

Autor:

Dr. Julius Wehrle und Dr. Florian Scherer, Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Freiburg www.uniklinik-freiburg.de



WELCOME TO THE COLLABORATORY

BARRIEREN ÜBERWINDEN, UM DIE ABLÄUFE IM GESAMTEN SYSTEM ZU VERBESSERN



Besuchen Sie uns auf dem DGKL Kongress (Kongresshalle 2, Stand-Nr. 14)

CHOOSE TRANSFORMATION

Klinische Chemie | Immunoassay | Hämatologie | Blutspenderscreening | Molekulardiagnostik | Point of Care | Professionelle Dienstleistungen

ADD-00065379B_DE

Bestimmung der Blutlipide

Lipiddiagnostik im Kontext aktueller lipidsenkender Therapien.

Die Bestimmung der Blutlipide stellt ein einfaches, kosteneffektives und gut standardisiertes Diagnostikverfahren, eine weitere Standardisierung ist wünschenswert. Seit mehr als 30 Jahren gehört die medikamentöse Behandlung von Fettstoffwechselstörungen zu den erfolgreichsten Behandlungen in der kardiovaskulären Medizin. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhten Spiegeln an LDL-Cholesterin und der Inzidenz von kardiovaskulären

Ereignissen, der Taintiermodellversuchen, genetischen Assoziationsstudien und prospektiven Beobachtungsstudien nachgewiesen wurde. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen nach den aktuellen Daten von WHO und Statistischem Bundesamt die häufigste Todesursache in Deutschland wie in der gesamten westlichen Welt dar. Die Entwicklung verschiedener therapeutischer Strategien zur Senkung des LDL-Cholesterins ist damit eng verknüpft. Wegweisende klinische Interventionsstudien zeigten,



Dr. Katrin Borucki

pidämie wider. In Tab. 2 sind die gültigen Zielwerte für das LDL-Cholesterin Risikogruppen-adaptiert dargestellt. Die Labormedizin mit ihrer standardisierten Lipiddiagnostik (Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin) ist damit essenzieller Teil jeder kardiovaskulären Prävention (Evidenzgradlevel I). Der Verzicht auf eine Nüchternblutentnahme für die routinemäßige Lipidbestimmung trägt entscheidend zur Akzeptanz bei (Konsensus EAS/EFLM 2016).

Lipid Profile	
Total Cholesterol	320 H mg/dL
Triglyceride	265 H mg/dL
HDL-C	72 H mg/dL
LDL-C	220 H mg/dL
protein	mg/dL
min	g/dL

dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention reduzieren. In großen Metaanalysen mit mehr als 170.000 Studienteilnehmern (CTT-Analyse), ist eine Senkung des LDL-C um 1 mmol/l mit einer ~21% Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (AMI, kardiovaskuläre Mortalität) assoziiert. Dies konnte auch für die additive Gabe von Ezetimib, ein Cholesterin-Absorptions-Hemmer, nachgewiesen werden. Es besteht daher ein internationaler Konsens, dass CSE-Hemmer die Basistherapie bilden für Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose (z. B. KHK, pAVK, ischämischer Schlaganfall) als auch für Patienten mit signifikanter Hypercholesterinämie oder kombinierter Hyperlipoproteinämie.

Probleme etablierter Therapien

Nicht alle Patienten erreichen jedoch mittels Statintherapie ihren individuellen LDL-Cholesterin-Zielwert. So weisen z. B. Patienten mit einer monogenen familiären Hypercholesterinämie (FH) sehr hohe LDL-Cholesterin-Ausgangsspiegel auf, die trotz des Einsatzes von potenten Statinen nicht adäquat gesenkt werden können. Weiterhin kann die Einnahme von Statinen mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen assoziiert sein (~5–10%, je nach Literaturangabe), wie z. B. Muskelschmerzen, Anstieg der Transaminasen, die dann zu einer nicht ausreichenden Therapietreue der Patienten führt, da die Medikation z. B. unregelmäßig oder gar nicht eingenommen wird. Der Bedarf an weiteren potenten LDL-C-senkenden Therapieoptionen besteht.

Faktoren, die das individuelle Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen (risk enhancing factors)

- Familienanamnese für ASCVD (Männer: < 55 J; Frauen < 65 Jahre)
- Primäre Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin > 160 mg, > 4,1 mmol/l)
- Metabolisches Syndrom
- Chronische Niereninsuffizienz (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m²)
- Chron. Inflammation (Psoriasis, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion, SLE)
- Vorzeitige Menopause (< 40 J) o. Präeklampsie
- Hoch-Risiko-Ethnie: Südasien

Biomarker:

- TG > 175 mg/dl (dauerhaft, 3 × gemessen); hs-CrP ≥ 2 mg/dl
- Lp(a) > 50 mg/dl oder > 125 nmol/l
- ApoB: > 130 mg/dl entspricht ~ LDL-C > 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
- Ankle-Brachial-Index (ABI) < 0,9

(Quelle: Grundy SM et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143)

Tab. 1: Faktoren, die das individuelle Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen (risk enhancing factors).

Modifiziert nach: Grundy et al. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Executive Summary ACC/AHA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143)

Kardiovaskuläres Risiko

Die Entscheidung, in der Primärprävention von atherosklerotischen Erkrankungen ein Screening auf Dyslipoproteinämien durchzuführen, basiert nicht nur auf der Höhe des LDL-Cholesterins, sondern auf dem globalen kardiovaskulären Risiko eines Patienten. Dies wird durch das Alter, das Geschlecht, das familiäre Risiko, ein Nikotinkonsum und weitere Erkrankungen wie Diabetes und Bluthochdruck determiniert. Anhand von in großen Kohorten validierten Risikoberechnungssystemen kann eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden (z. B. ESC-Heart Score, PROCAM, ASCVB-Score). Zusätzliche Faktoren, die durch Score-Systeme nicht erfasst werden, können das Risiko weiter erhöhen (Tab. 1). Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Dysli-

Prinzip der PCSK9-Inhibition

Im Jahr 2003 wurde die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Type 9 erstmalig beschrieben. Hierbei handelt es sich um ein Serinprotease, die vorwiegend in der Leber synthetisiert wird und entscheidend den LDL-Rezeptor-Metabolismus und damit die Höhe des LDL-Cholesterins im Blut reguliert. PCSK9 führt nach der Bindung zu einer endosomalen und lysosomalen Degradation des LDL-Rezeptors und unterbindet damit das natürliche Rezeptorrecycling. Aufgrund des vorzeitigen „Verlustes“ an LDL-Rezeptoren steigt die LDL-Cholesterinkonzentration im Blut, da Cholesterin nicht ausreichend in die Zelle aufgenommen werden kann.

Die Inhibition dieses Wirkmechanismus führt dementsprechend zu einer Abnahme des Cholesterins im Blut. Insbesondere Daten aus genetischen Studien (Mendelsche Randomisierung) konnten zeigen, dass genetisch

assoziierte niedrige PCSK9-Level mit niedrigen LDL-Cholesterinspiegel assoziiert sind und zusätzlich mit einem erniedrigten kardiovaskulären Risiko für die Anlagenträger.

Mit der Zulassung von zwei Antikörpern gegen PCSK9 (Alirocumab und Evolocumab) zur Behandlung der Hypercholesterinämie und kombinierter Dyslipoproteinämien veränderte sich die lipidologische Therapie 2015 maßgeblich. Diese PCSK9-Inhibitoren, die alle 2 bzw. 4 Wochen gegeben werden, sind in der Lage, nach 8–10 Tagen das LDL-Cholesterin durchschnittlich um 50–60 % zu senken.

Beide Wirkstoffe werden als verträglich eingeschätzt und senken die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit höchstem Risiko (Sekundärprävention).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die PCSK9-Inhibitoren als Second-line-Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins in die internationalen Leitlinien aufgenommen. Nachteilig sind derzeit die hohen Therapiekosten, sodass aktuell in Deutschland nur eine sehr eingeschränkte Verordnungsmöglichkeit besteht.

Ein neuerer Ansatz ist eine small interfering RNA (siRNA), die die Synthese von PCSK9 unterbindet. Dazu wird die siRNA durch Konjugation an N-Acetylgalactosamin gezielt in die Hepatozyten geschleust, wo sie mit der für PCSK9 kodierenden Messenger-RNA interagiert. Der Effekt ist nach einmaliger parenteraler Applikation ein halbes Jahr nachweisbar und wird

	Kardiovaskuläres Risiko	LDL-Zielwert
	Patient mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko Nachgewiesene KHK oder andere Atherosklerosemanifestation, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mit Endorganschaden, chronische Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²), 10-Jahresrisiko ≥ 10 % (SCORE)	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oder ≥ 50 % Absenkung vom Ausgangswert bei Werten von 1,8–3,5 mmol/l
	Patient mit hohem kardiovaskulären Risiko Deutlich erhöhte Risikofaktoren wie bei FH und schwere Hypertonie, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, chronische Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²), 10-Jahresrisiko ≥ 5 % bis < 10 % (SCORE)	< 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) oder ≥ 50 % Absenkung vom Ausgangswert bei Werten von 2,6–5,2 mmol/l
	Patient mit moderatem kardiovaskulären Risiko 10-Jahresrisiko ≥ 1 % bis < 5 % (SCORE)	< 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)

Tab. 2: Zielwerte für das LDL-Cholesterin Risikogruppen-adaptiert (Quelle: ESC/EAS Pocket Guidelines: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, Version 2016; Grafik: Dr. K. Borucki)

derzeit in einer Phase-III-Studie erprobt.

Interpretation von Lipidbefunden

Im Vergleich zu den bisherigen oralen Standardtherapien werden durch PCSK9-Inhibition bei einigen Patienten sehr niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen (< 0,5 mmol/l bzw. < 20 mg/dl) erreicht, die bisher nur selten im Laborbefund sichtbar waren.

Wenn zusätzlich eine signifikante Hypertriglyceridämie (> 400 mg/dl bzw. > 4,6 mmol/l) besteht, kann die häufig zur Berechnung verwendete Friedewaldformel nicht genutzt werden. Die Interpretation des Lipidbefundes ist damit erschwert. Initial

empfehlte sich dann eine Nüchtern-Blutabnahme, um sekundäre Ursachen weitestgehend zu minimieren. Insbesondere in der ambulanten Medizin wird gehäuft nur ein LDL-Cholesterin isoliert angefordert, z. B. in der Therapiüberwachung, sodass eine begleitende Hypertriglyceridämie unentdeckt bleibt. Die Abschätzung des atherogenen NON-HDL-Cholesterins gelingt nicht und kann damit zur Fehlinterpretation führen (Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos).

Standardisierung vorantreiben

Die Bestimmung der Blutlipide stellt zusammengefasst ein einfaches, kosteneffektives und gut standardisiertes

Diagnostikverfahren dar, das durch die nachfolgende adäquate Behandlung der Fettstoffwechselstörung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Im Kontext innovativer Therapiestrategien und individueller Lipidzielwerte nimmt die Darstellung und Interpretation von Lipidbefunden an Bedeutung zu. Ziel sollte es sein, die Standardisierung weiter voranzutreiben und die klinisch tätigen Kollegen in ihrer Arbeit zu unterstützen. ■■

Autor:

Dr. Katrin Borucki,
Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
www.med.uni-magdeburg.de

Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern

Neuer Marker für Schäden im Herzvorhof entdeckt.

■■ Vorhofflimmern ist eine weitverbreitete Herzrhythmusstörung. Therapeutisch setzt man entweder Medikamente ein, oder kleine Gewebereiche im Vorhof werden mit Hitze oder Kälte gezielt zerstört. Hierbei entstehen leichte Verletzungen. Ein Team der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München (DHM), Klinik an der Technischen Universität München (TUM), hat nun einen Marker entdeckt, der das Ausmaß dieser Wunden schnell im Blut anzeigt. Beim Vorhofflimmern entsteht ein andauernd unregelmäßiger, häufig beschleunigter Herzschlag. Die Erkrankung ist nicht lebensbedrohlich, kann aber unbehandelt zu ernstesten Komplikationen wie Schlaganfällen oder Herzschwäche führen. „Sie entsteht durch Störfelder, die die normale elektrische Weiterleitung im Herzen verhindern und dazu

führen, dass sich der Vorhof nicht mehr kontrolliert zusammenzieht“, erklärt Prof. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des DHM. Durch eine Verödung werden entweder mit Hitze- oder Kältereizen bestimmte Bereiche im Vorhof gezielt zerstört, um die gestörte elektrische Weiterleitung umzulenken und so wieder zu reparieren.

Vorhofprotein als Biomarker

Priv.-Doz. Dr. Markus Krane, stellvertretender Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des DHM, und Prof. Matthias Mann vom Max-Planck-Institut für Biochemie hatten vor zwei Jahren einen Herzatlas erstellt. Sie fanden dabei das Protein Myosin binding protein H-like (MYBPHL), das in zwei Formen existiert und eine wichtige Be-

sonderheit zeigte: Eine der Formen, die Isoform 2, wurde ausschließlich in den Vorhöfen des menschlichen Herzens gefunden. Die meisten anderen Proteine im Herzen waren in allen untersuchten Herzbereichen gleichermaßen zu finden. So kam bei den Forschern die Idee auf, ob MYBPHL als Marker im Blut für Verletzungen im Vorhofgewebe dienen könnte.

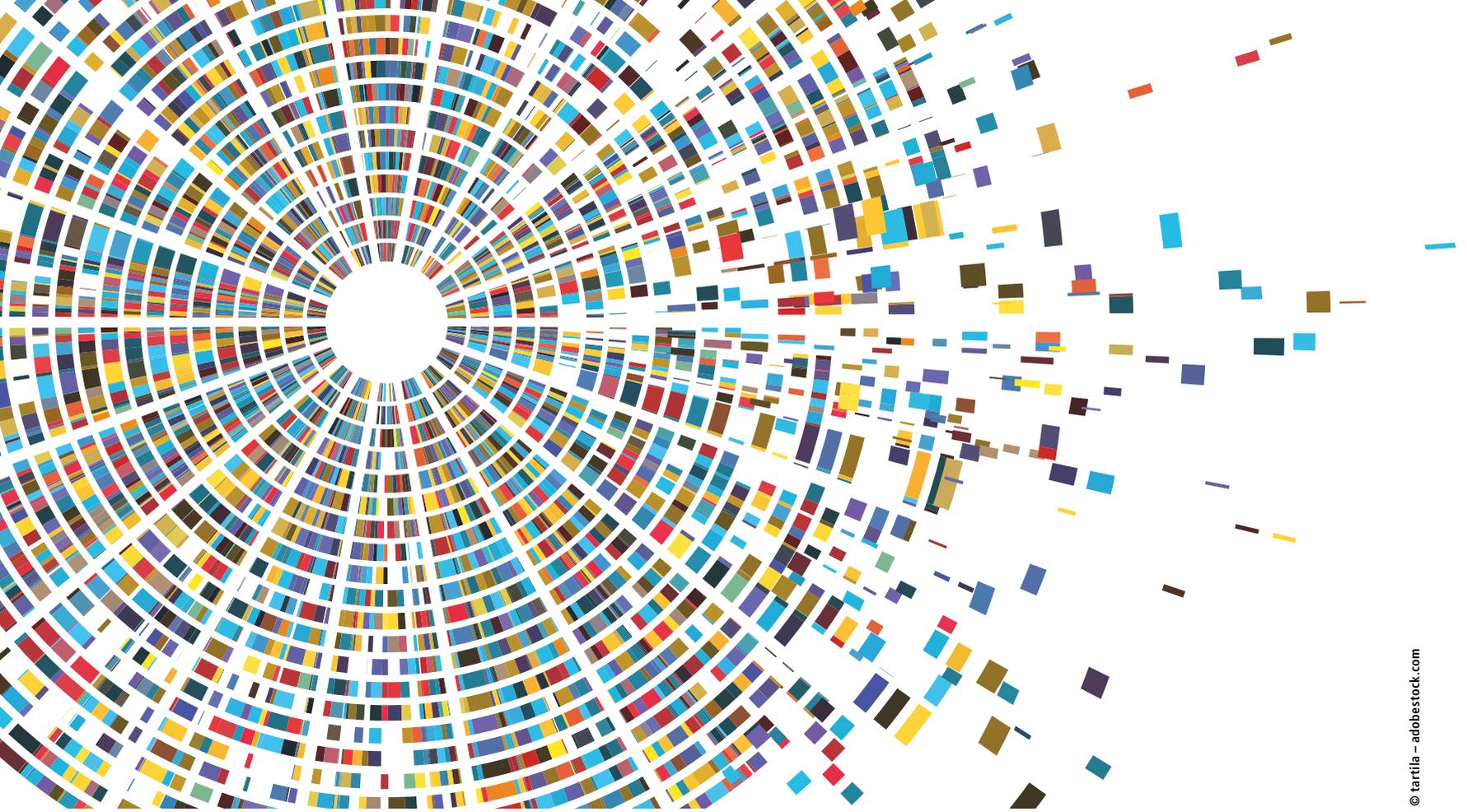
Blutwerte nach Verletzung

Über hundert Blutproben von Patienten, die unter Vorhofflimmern gelitten hatten und durch eine Verödung therapiert worden waren, wurden untersucht. Die Wissenschaftler stellten fest, dass direkt nach dem Eingriff die Konzentration des MYBPHL-Proteins im Blut am höchsten war und über 24 Stunden langsam absank. Patien-

ten, die z. B. an der Herzklappe operiert wurden ohne Eingriff am Vorhof, hatten keine erhöhten Werte des Proteins, sondern blieben auf dem Niveau der gesunden Kontrollgruppe.

„So können wir durch eine einfache Blutuntersuchung das Ausmaß des gesetzten Vorhofschadens beurteilen und im Verlauf den Therapieerfolg vorherhersagen. Dies ist nur möglich, weil der neue Marker den großen Vorteil hat, dass er hochspezifisch für das Gewebe des Vorhofs ist. Sinkt der Wert des neuen Markers ab und weitere Marker für einen Herzmuskelschaden bleiben im Verlauf erhöht, ist davon auszugehen, dass es anderweitige Probleme bei dem Eingriff gibt. Wir können dann gezielt mit zusätzlichen Untersuchungen und Behandlungsmaßnahmen frühzeitig gegensteuern“, so Krane. ■■

| www.tum.de |



Markerbestimmung im Kontext neuer Indikationen

Mammakarzinom – Biomarker-basierte Tests unterstützen Therapieentscheidung.

■ Die molekulargenetischen Untersuchungstechniken haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Sie können sowohl im Kontext von Prävention und Früherkennung als auch von Diagnose und Therapie zum Einsatz kommen. Im therapeutischen Bereich sind molekulardiagnostische Verfahren vor allem dann indiziert, wenn das Ergebnis prädiktive Bedeutung hat. In der Indikation Mammakarzinom gibt es neue Entwicklungen hinsichtlich des Einsatzes von Biomarker-basierten Tests.

Frühes Mammakarzinom: eine G-BA-Entscheidung

Biomarker-Tests untersuchen, ob die Aktivität von verschiedenen Genen in den Krebszellen besonders hoch ist. Sie können auf unterschiedlichen Analyseverfahren, z. B. der Immunhistochemie, der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), beruhen.

Ein Beispiel für charakteristische Befunde aufgrund von Genexpressionsprofilen liefert die Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie. Damit liegen erstmals Daten einer gro-

ßen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, nodal negativem Mammakarzinom vor. Aufgrund dieser Datenbasis kann bei einer definierten Gruppe von Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie unterstützt, bei einer anderen Gruppe auf die Chemotherapie verzichtet werden. Nun hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in Berlin einen ersten Beschluss zum Einsatz von Biomarker-basierten Tests gefasst und in der Plenarsitzung vom 20. Juni entschieden, dass der Oncotype DX Breast Recurrence Score Test in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) aufzunehmen ist. Patientinnen mit primärem HR-positivem, HER2/neu-negativem und nodal negativem Mammakarzinom im frühen Stadium, bei denen das Rückfallrisiko aufgrund der klinischen und pathologischen Parameter nicht sicher bestimmt werden kann, können den Biomarker-Test künftig als Leistung der GKV in Anspruch nehmen (vorbehaltlich der Prüfung durch das BMG und Veröffentlichung im Bundesanzei-

ger gemäß § 94 SGB V). Die Ergebnisse sollen bei bestehender Unsicherheit hinsichtlich des zu erwartenden individuellen Nutzens einer Chemotherapie die gemeinsame Entscheidungsfindung von Patientinnen und Ärztinnen und Ärzten unterstützen. Für die ärztliche Aufklärung vor der Durchführung des Tests legt der G-BA die verpflichtende Verwendung einer Patientinneninformation fest, die auf den Internetseiten des G-BA als ausdrückbare Datei bereitgestellt wird.

Die Entscheidung des G-BA folgt dem im September 2018 veröffentlichten Addendum des Abschlussberichts des Deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das IQWiG bestätigt hierin, dass – nach den Ergebnissen der TAILORx-Studie [Sparano et al. New Engl J Med 2018] – der Biomarker-Test ausreichende Evidenz für eine Entscheidung über den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie aufweisen konnte. Ergebnisse aus einer kürzlich veröffentlichten [Sparano et al. New Engl J Med 2019] Sekundäranalyse der TAILORx-Studie bestätigen die primären Ergebnisse. Diese Analyse zeigt zudem, dass die Stratifizierung

der Patientinnen nach dem klinischen Risiko (Tumorgroße und histologischer Grad) nicht ausreichend ist, um die Notwendigkeit einer Chemotherapie vorzubestimmen.

„Nicht immer ist das Ergebnis einer routinemäßigen Bestimmung des individuellen Rückfallrisikos mittels klinischer Faktoren und Tumoreigenschaften so deutlich, dass Frauen nach einer Brustkrebsoperation eine klare Empfehlung für oder gegen eine zusätzliche Chemotherapie erhalten können. Der G-BA hat geprüft, bei welchen Patientinnen die Therapieentscheidung durch die über einen Biomarker-Test gewonnenen Informationen unterstützt werden kann“, erklärte Dr. Monika Lelgemann, unparteiisches Mitglied des G-BA und Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. „Der nun getroffene Beschluss umfasst den Einsatz eines Biomarker-Tests bei Patientinnen mit einem Tumor, der bestimmte Eigenschaften, nämlich Empfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron und keinen nachgewiesenen Wachstumsrezeptor, aufweist. Ausreichende Erkenntnisse zur Aussagesicherheit des Tests bestehen aufgrund der Studienlage

bisher für Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten. Die Beratungen des G-BA zu einer Biomarker-unterstützten Entscheidungsstrategie bei frühem Brustkrebs sind mit diesem Bewertungsergebnis jedoch nicht abgeschlossen, sondern werden bezüglich weiterer Testverfahren, insbesondere Verfahren der Genexpressionsanalyse, und Patientinnengruppen fortgesetzt.“

Fortgeschrittenes Mammakarzinom: eine EU-Zulassung

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom gewinnt mit der Zulassung eines PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitors (Olaparib Filmtabletten, Lynparza) zur Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Keimbahnmutationen (gBRCA) die Testung auf BRCA-Mutation als Biomarker weiter an Bedeutung. Die Patientinnen sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom soll-

ten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie vorweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. Die Zulassung beim Mammakarzinom basiert auf den positiven Ergebnissen der Phase-III-Studie OlympiAD.

Genetische Aberrationen wie z.B. Keimbahnmutationen in den BRCA1- oder BRCA2-Genen (gBRCA) sind bereits als Risikofaktoren für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom identifiziert, und entsprechende Analysen haben im Bereich Prävention/Früherkennung ihren festen Stellenwert. Das deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs sowie die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma haben Kriterien festgelegt, wann ein begründeter Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs besteht und eine präventive Testung nach einer genetischen Beratung erfolgen sollte.

Ob eine BRCA-Mutation vorliegt oder nicht, kann nun auch für die Therapiewahl beim Mammakarzinom von entscheidender Bedeutung sein. Wirkstoffe wie z.B. der PARP-Inhibitor nutzen die durch die Mutationen entstandenen Defekte im DNA-Reparaturmechanismus, um Krebszellen

zielgerichtet abzutöten und das Tumorstadium zu hemmen. Da der Nachweis einer BRCA-Mutation in der Keimbahn eine der Voraussetzungen für die Behandlung mit Olaparib Filmtabletten beim HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom mit gBRCA-Mutationen ist, kommt der diagnostischen genetischen Testung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom eine große Bedeutung zu. Zur Therapieplanung und Risikoabklärung sollte daher vorab ein Test auf eine BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation durchgeführt werden. „Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von BRCA-Mutationen bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom liegt bei durchschnittlich 5%. Insgesamt sprechen wir also von einer großen Gruppe. Dies ist für mich ein Grund, bei allen Frauen mit Mammakarzinom einen Gentest anzustreben“, erläuterte Prof. Dr. Diana Lüftner, Oberärztin an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie an der Charité, Berlin. „Gerade bei den Patientinnen, die für eine Therapie mit Olaparib Filmtabletten infrage kämen, d.h. HER2-negativ und adäquat vorbehandelt, ist die BRCA-Keimbahnstestung aufgrund der aktuellen Datenlage ein Muss. Wichtig

zu wissen: Jeder Arzt kann eine solche Testung veranlassen.“

Anders als bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) kann die diagnostische Testung grundsätzlich von jedem approbierten Arzt initiiert werden. In der aktuellen AGO-Empfehlung „Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome“ sind Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse im Rahmen dieser BRCA-Testung dargelegt. Auch internationale Leitlinien (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/Society of Gynecologic (SGO) Oncology Clinical Practice Statement) sprechen sich aktuell für eine genetische Testung bei Mammakarzinomen unabhängig vom Alter bzw. auch bei fehlender familiärer Belastung aus.

Nach Ansicht von Prof. Lüftner sollte der Test zur Therapieplanung spätestens beim Auftreten eines Rezidivs oder im lokal fortgeschrittenen Stadium erfolgen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Pathologen und Humangenetikern spielt dabei eine maßgebliche Rolle. ■■

Autor:
Bettina Baierl,
Berlin

Bereit für die Zukunft

Das Kreisklinikum Siegen setzt auf MIPS vianova Labor.

■■ „Wir waren sehr zufrieden mit unserem Laborinformationssystem Promed-open, aber nach 25 Jahren war es Zeit für etwas grundlegend Neues“, berichtet Rainer Denker, Leiter des Finanz- und Rechnungswesens am Kreisklinikum Siegen.

Um das bestehende System durch ein möglichst leistungsfähiges und zukunftssicheres neues zu ersetzen, prüften die Verantwortlichen des Klinikums ausgiebig die Lösungen und Angebote diverser Anbieter. Dass die Entscheidung schließlich klar für MIPS vianova Labor fiel, hatte eine ganze

Reihe von Gründen: Nicht nur handelt es sich um ein modernes, technisch zeitgemäßes System, das allen gestellten Anforderungen gerecht wird; auch aus kaufmännischer Sicht konnte die Lösung absolut überzeugen – in Zeiten angespannter Budgets ein wichtiger Faktor. Dazu kamen das professionelle Auftreten des Anbieters bei den Vorgesprächen und Präsentationen und nicht zuletzt die große Zufriedenheit des Klinikums mit der bisherigen Lösung und Betreuung: „Wir waren durch die Bank über all die Jahre äußerst zufrieden, sowohl mit dem System selbst als auch mit der Unterstützung durch MIPS“, betont Rainer Denker.

Ein Labor für mehrere Kliniken

Am Kreisklinikum Siegen mit insgesamt 595 Betten werden pro Jahr ca. 22.000 Patienten stationär und die doppelte Anzahl ambulant behandelt. Im Zentrallabor des Krankenhauses arbeiten siebzehn Mitarbeiterinnen an sechs Arbeitsplätzen rund um die Uhr – täglich werden 800–1.000 Aufträge

bearbeitet, vor allem in den Bereichen Klinische Chemie und Hämatologie. Zusätzlich zu den Untersuchungen für das eigene Haus führt das Labor auch Untersuchungen für zwei weitere Krankenhäuser durch, eine Kinder- sowie eine Rehabilitationsklinik.

Besonders diese Anbindung zweier externer Kliniken mit ganz unterschiedlichen Bedürfnissen und Systemen sorgt dafür, dass im Kreisklinikum eine komplexe EDV-Landschaft im Einsatz ist, die über die „normalen“ Anforderungen an ein Krankenhauslabor deutlich hinausgeht. Zusätzlich müssen diverse Messgeräte auf den Stationen integriert werden, mit denen direkt vor Ort eine patientennahe POCT-Diagnostik (Point-of-Care-Testing) durchgeführt wird.

Schnelle Projektumsetzung

Trotz dieser Komplexität wurde die Umstellung auf das neue Laborinformationssystem gut strukturiert und souverän durchgeführt – MIPS hat den straffen Projektplan eingehalten,

Als Beilage
in M&K 9-2019
Erfolgreiche Inbetriebnahme
Der Praxisverbund Diagnostikum
setzt auf leistungsfähiges
Laborinformationssystem
GLIMS von MIPS
Stand 46 auf der DGKL



Kreisklinikum Siegen Foto: Kreisklinikum Siegen

und MIPS vianova Labor konnte zum geplanten Termin live gehen.

„Zum Ende des Projektes hatten wir ein großes Abschlussmeeting mit sämtlichen Beteiligten“, berichtet Rainer Denker. „Und alle waren sich einig, dass das Projekt hervorragend gelaufen ist – von der Planung über die rasche Umsetzung bis zur Betreuung durch die Projektleitung. Eine absolut rühmliche Ausnahme im Vergleich zu anderen Erfahrungen.“ ■■

| www.mips.be |

Stand 46 auf der DGKL



Zentrallabor für mehrere Kliniken

Foto: Kreisklinikum Siegen

Moderne Zellanalyse mittels Durchflusszytometrie

Quantitative Erfassung biologischer, chemischer und physikalischer Eigenschaften einzelner Zellen.

■ Dafür werden Zellen in der Regel mit fluoreszenten Farbstoffen markiert, entweder direkt oder mithilfe von Antikörpern, die spezifische Proteine auf oder in der Zelle binden. Zum Vermessen werden die Zellen an einem fokussierten Laserstrahl vorbeigeführt, der die Fluoreszenz der Farbstoffe anregt. Anhand der Lichtstreuung und der Fluoreszenzsignale, die die „gefärbten“ Zellen emittieren, können Zellen gezählt sowie Typ und Eigenschaften der Zellen bestimmt werden.

Technisch gesehen ist ein Durchflusszytometer ein Lichtdetektionsgerät, das in der Lage ist, Licht verschiedener Wellenlängen über einen hohen dynamischen Bereich zu erfassen. Die in der Durchflusszytometrie verwendeten Lichtdetektoren sind allerdings nicht in der Lage, bestimmte Wellenlängen zu unterscheiden und damit die spezifischen Farbstoffe zu unterscheiden. Um diese Spezifität zu erzeugen, werden optische Filter und Spiegel verwendet, die das Licht bestimmter Wellenlängenbereiche zu den verschiedenen Detektoren leiten. Insbesondere die Epidemien von HIV/Aids in den 1980er Jahren führten zur Verbreitung der Technologie, da die genaue Bestimmung der Anzahl der CD4-positiven T-Lymphozyten im peripheren Blut entscheidend war, um den Verlauf der Infektion zu verfolgen und schließlich die Therapie zu überwachen. Die Entwicklung von Durchflusszytometern, die in klinischen Labors relativ einfach zu bedienen sind, trug zur weiten Verbreitung dieser Technologie bei. Mittlerweile sind Durchflusszytometer auch in der Diagnostik von malignen hämatologischen Erkrankungen und Immundefizienzen zum



Dr. habil. Hyun-Dong Chang

Standard geworden. In den letzten Jahren hat der Bedarf der Wissenschaft, insbesondere der Immunologie und Hämatologie, Zellen detailliert durch die Detektion von mehr und mehr Merkmalen zu beschreiben, die Entwicklung der Durchflusszytometer vorangetrieben. Moderne Geräte sind mittlerweile mit 4–6 Lasern und bis zu 30 Fluoreszenzdetektoren ausgerüstet, und ermöglichen es gleichzeitig bis zu 30 Parameter bei einzelnen Zellen zu unterscheiden.

Durchflusszytometrie analysiert und sortiert

Mittels der Durchflusszytometrie können Zellen nicht nur analysiert werden, sondern auch sortiert werden. Dazu werden die Zellen nach ihrer Analyse durch Vibration der Düse, durch die die Zellen laufen, in individuelle Tröpfchen verpackt und mit einer elektrischen Ladung versehen. Die Tröpfchen werden in einem elektrischen Feld anschließend in verschiedene Sammelröhrchen

abgelenkt. So können Zellen anhand ihres Phänotyps aus einem Gemisch für weitere Analysen sortiert werden.

Eine Schwierigkeit, die die Nutzung von Filtern und designierten Detektoren mit sich bringt, ist, dass spektral benachbarte fluoreszente Farbstoffe in den jeweils anderen Detektor hineinstrahlen können. Dieser sogenannte „spill-over“ muss mathematisch korrigiert werden, um falsche Messungen zu vermeiden. Der „spill-over“ nimmt mit der Anzahl der verschiedenen genutzten Farbstoffe zu. Er begrenzt nicht nur die Anzahl der Parameter, die gleichzeitig detektiert werden können, sondern er kann auch zu falschen Ergebnissen führen. Um diese Grenzen der konventionellen fluoreszenten Durchflusszytometrie zu überwinden, wurden alternative Technologien entwickelt.

Sensitivität der Detektion wird erhöht

Die multispektrale Durchflusszytometrie stellt eine dieser Entwicklungen dar, die mittlerweile auch kommerziell angeboten wird. In der multispektralen Durchflusszytometrie wird nach der Anregung durch Laserlicht das gesamte emittierte Licht einer gefärbten Zellen entweder durch Brechung innerhalb eines Prismas oder durch Beugung innerhalb eines Gitters über eine hochempfindliche Fotodetektoranordnung spektral verteilt. Die Gesamtfluoreszenz wird daraufhin spektral entmischt und die einzelnen Farben (Parameter), die zu dem Gesamtfluoreszenzspektrum der individuellen Zelle beitragen, quantifiziert. Dadurch wird zum einen die Sensitivität der

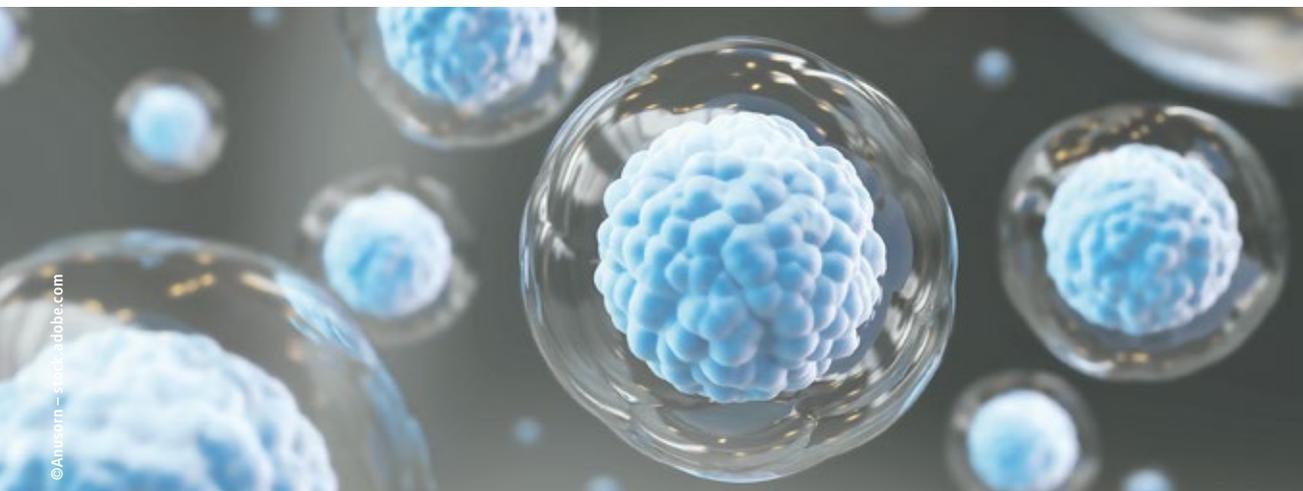
Detektion erhöht, da alle Photonen eines Farbstoffes eingesammelt werden, und zum anderen spielt der „spill-over“ keine Rolle mehr. Theoretisch sind dadurch der Unterscheidung von Farbstoffen keine Grenzen mehr gesetzt, solange sich die einzelnen Farbstoffe in ihrem Fluoreszenzspektrum unterscheiden.

Eine weitere Entwicklung, die ihren Weg in die Wissenschaft gefunden hat, ist die Massenzytometrie (Cytometry by Time-of-flight, CyTOF). Das Konzept der Massenzytometrie ist die Verwendung von stabilen Isotopen seltener Erden mit sehr hoher Isotopenreinheit, die an Antikörper oder andere spezifische Sonden gekoppelt sind. Zellen, die mit solchen Antikörpern markiert sind, werden einzeln durch eine Plasmaflamme (ca. 6.000 °K) geschickt, atomisiert und ionisiert. Die Ionen werden dann durch ein Massenspektrometer geschickt und die Anzahl der Isotopen bestimmt. Dadurch ist es vergleichsweise einfach, derzeit ca. 50 Parameter, theoretisch bis zu 100, auf einer einzelnen Zelle in einer einzigen Messung zu detektieren. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Zellen nicht mehr für weitere Analysen vorhanden sind.

Die relativ einfache Aufbereitung der Zellen für die fluoreszente Markierung macht die multi-parametrische Durchflusszytometrie zu einer potenten Methode zur schnellen Analyse auf Einzelzellebene. Mit der erhöhten Anzahl an Parametern, die pro Zelle gemessen werden kann, steigt aber auch die Komplexität der Datenanalyse und der Bedarf an bioinformatischer Expertise. Dieser Bedarf zusammen mit der Schwierigkeit, komplexere durchflusszytometrische Messungen über mehrere Labors und Geräte zu standardisieren, erschweren die derzeitige Verbreitung neuerer technischer Entwicklungen in den klinischen Alltag und die klinische Diagnostik. Allerdings sind auch schon neue Entwicklungen in Sicht, die die Standardisierung der Technologien, die in der Wissenschaft schon gang und gebe sind, für die Klinik erlauben. ■■

Autor:

Dr. habil. Hyun-Dong Chang,
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
www.drfrz.de



Laserlicht spürt Tumore auf

*Neuartiges Gerät zur operationsbegleitenden
Krebsdiagnose.*

Krebs – diese Diagnose trifft fast jeden zweiten Deutschen in seinem Leben. Je früher die Krankheit festgestellt wird, desto größer die Chancen, sie zu überleben. Eine neue Methode, um Tumore mit Laserlicht schnell und schonend zu erkennen, stellte ein Jenaer Forscherteam vor. Das Leibniz-Institut für Photonische Technologien (Leibniz-IPHT) präsentiert ein kompaktes Gerät für die schnelle operationsbegleitende Krebsdiagnostik. Das optische Verfahren soll Chirurgen künftig dabei unterstützen, Tumore exakter zu entfernen, und könnte perspektivisch Krebs-Operationen ganz ohne Skalpell möglich machen.

Laserlicht macht krebsartiges Gewebe sichtbar

Bis zu vier Wochen können vergehen, bis Patienten Sicherheit darüber haben, ob bei einer Krebs-Operation wirklich der gesamte Tumor entfernt worden ist. Eine Zeit quälender Ungewissheit – in der sich eventuell verbliebene Tumorzellen bereits wieder vermehren können. Ein Jenaer Wissenschaftlerteam hat nun ein Diagnoseverfahren erforscht, das die bisherige Prozedur revolutionieren könnte: Mit Laserlicht machen die Forscher krebsartiges Gewebe sichtbar. So können sie dem Operationsteam in Echtzeit Informationen liefern, um Tumore und Tumorränder sicher zu identifizieren und zu entscheiden, wie viel Gewebe weggeschnitten werden muss.

Möglich macht dies ein kompaktes Mikroskop, das ein Forscherteam des Leibniz-Instituts für Photonische Technologien (Leibniz-IPHT), der Friedrich-Schiller-Universität, des Universitätsklinikums sowie des Fraunhofer-Instituts für Angewandte Optik und

Feinmechanik in Jena entwickelte. Es kombiniert drei Bildgebungstechniken und erzeugt anhand von Gewebeproben während der Operation räumlich hoch aufgelöste Bilder der Gewebestruktur. Eine Software macht Muster und molekulare Details sichtbar, verarbeitet werden sie mithilfe von künstlicher Intelligenz. Die automatisierte Analyse ist schneller und verspricht ein verlässlicheres Ergebnis als die derzeit übliche Schnellschnitt-Diagnostik, die nur von einem erfahrenen Pathologen ausgewertet werden kann und immer noch nachträglich abgesichert werden muss.

Diagnose-Verfahren verbessert Heilungschancen

Das optische Diagnose-Verfahren, für das die Jenaer Wissenschaftler 2018 mit dem renommierten Kaiser-Friedrich-Preis ausgezeichnet wurden, hilft zu vermeiden, dass ohnehin geschwächte Patienten sich einer erneuten Operation unterziehen müssen. In fünf Jahren könnte das kompakte Mikroskop in der Klinik stehen, prognostiziert Professor Jürgen Popp, wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-IPHT, der den Laser-Schnelltest mit erforschte. Dem deutschen Gesundheitssystem könnte das erhebliche Kosten einsparen. „Eine Minute im OP ist die teuerste Minute im gesamten Klinikbetrieb“, erläutert Prof. Orlando Guntinas-Lichius, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Jena. Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich etwa werden nach knapp jeder 10. Operation nachträglich Krebszellen aufgefunden.

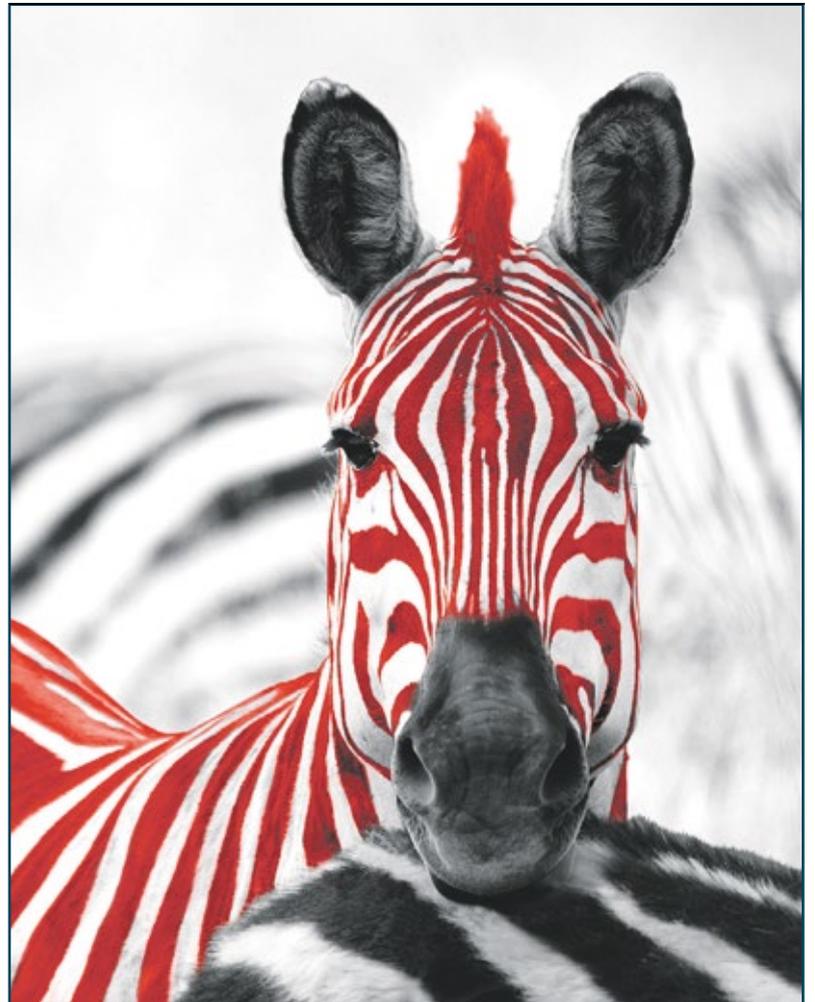
Und die Jenaer Forscher denken bereits weiter. Sie forschen an einer Lösung, wie sie die einzigartigen Eigenschaften des Lichts dazu nutzen können, Tumore im Inneren des Körpers frühzeitig zu erkennen und gleich zu entfernen. „Unsere Vision“, sagt Jürgen Popp, „ist es, Licht zu nutzen, um den Tumor nicht nur zu identifizieren, sondern ihn gleich zu entfernen. Dann müssen Mediziner gar nicht mehr mit einem Skalpell schneiden, sondern wären in der Lage, den Tumor lichtbasiert Schicht für Schicht abzutragen, um den Patienten komplett tumorfrei zu bekommen.“



Jürgen Popp (l.) und Tobias Meyer erforschen mit einem Jenaer Wissenschaftlerteam das Schnellverfahren für die Krebsdiagnostik.

Foto: Sven Döring/ Leibniz-IPHT

| www.leibniz-ipht.de |



MIPS vianova Labor Nur anders sein genügt uns nicht

Eine schnelle Implementierung und 1A-Support setzen Sie voraus? .NET-Technologie, SQL-Datenbank und Virtualisierung sind ein Must-have? Die stetige Weiterentwicklung ist für Sie selbstverständlich? Dann sollten Sie und MIPS vianova Labor sich unbedingt kennenlernen.

MIPS vianova Labor überzeugt im Speziallabor ebenso wie im Krankenhaus: Eine ausgereifte und höchst stabile Softwarelösung, die alle Anforderungen des Routinelabors abdeckt und auch in Spezialbereichen wie der Mikrobiologie und Blutbank eine glänzende Figur macht.

Die intuitive Bedienung begeistert Anwender vom ersten Tag an. Kein Wunder: In MIPS vianova Labor haben wir das Beste aus 150 Kundenprojekten zusammengeführt.

MIPS auf der DGKL in Magdeburg, Stand 46.

Wir freuen uns auf Sie!

☎ 06123 / 7016 111 | labor@mips.be | www.mips.be

 **MIPS**
Diagnostics Intelligence

Glukosemonitoring im Krankenhaus

Vermeidung von Konflikten bei der Betreuung stationärer Patienten.

■ Die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie (AGDT) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) hat im Juni 2019 eine Stellungnahme zum Thema Glukosemonitoring im Krankenhaus (KH) veröffentlicht. Hintergrund dieser Stellungnahme ist, dass immer mehr Patienten mit Diabetes mit eigenen Messsystemen für das Glukosemonitoring ins Krankenhaus kommen und diese auch während des Krankenhausaufenthaltes weiter nutzen möchten.

Unterschiedliche Messsysteme im Einsatz

Die Stellungnahme befasst sich mit dem Glukosemonitoring (GM) zur Therapieüberwachung von Patienten mit Diabetes und umfasst die Messung der Glukosekonzentration in kapillaren Blutproben mit Handgeräten (Self-monitoring of blood glucose (SMBG)), die Messung der Glukosekonzentration in kapillaren Blutproben mit sog. Point-of-Care-Testing (POCT)-Systemen oder im KH-Labor und das kontinuierliche Glukosemonitoring der Geweblglukose (CGM) mit CGM-Systemen. CGM-Systeme zeigen nahezu kontinuierlich die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) unmittelbar an (real-time; rtCGM) oder benötigen einen Scanvorgang (intermittent scanning; iscCGM). Bei den CGM-Systemen ergibt sich eine zeitli-

che Verschiebung zu den Messungen im kapillaren Blut, weiterhin erreicht die Messgenauigkeit noch nicht die von Blutzuckermesssystemen. Dies muss bei der Interpretation der gemessenen Werte bzw. bei der Wahl der Insulindosierung beachtet werden. Für SMBG-Systeme gibt es einen ISO-Standard mit Vorgaben für die Messgenauigkeit und die Möglichkeit von Kontrollmessungen. Solche etablierten Standards und Kontrollmöglichkeiten fehlen bis heute für CGM-Systeme. Insbesondere Typ-1-Diabetiker kommen zunehmend mit einem CGM-System ins Krankenhaus. Sie nutzen das CGM-System in der Regel in Kombination mit einem SMBG-System für ihre alltägliche Therapieanpassung und wollen dies im Krankenhaus fortführen. Durch die Nutzung der CGM-Systeme fällt die häufige Punktion – um an kapillares Blut zu gelangen – weg. Dies ist auch für Kinder und deren Eltern ein großer Vorteil. Im Falle eines Krankenhausaufenthaltes kann es vorkommen, dass Eltern die BG-Messung aufgrund der Nutzung eines CGM-Systems verweigern.

Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Für die Glukosemessung im Krankenhaus durch Krankenhauspersonal gilt die Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) zur Qualitätssicherung la-



Dr. Guido Freckmann



Dr. Andreas Reichel



Prof. Dr. Lutz Heinemann



Sandra Schlüter

laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Diese legt einheitliche Qualitätsvorgaben für die Messgüte sowohl

für Zentrallaboratorien als auch für die patientennahe Sofortdiagnostik mittels POCT fest. Danach dürfen im KH nur qualitätsgesicherte laboratoriumsmedizinische Untersuchungen zur Diagnostik und für Therapie-Entscheidungen eingesetzt werden. Zudem gibt es Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen gemäß der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI), welche eingehalten werden müssen. CGM-Systeme dürfen auch auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten im klinischen Rahmen weder als Ersatz für Blutzuckermessungen noch zur Wahl der Insulindosierung (zumindest durch das Klinikpersonal) eingesetzt werden. Anderenfalls entspricht dies nicht dem sog. Facharztstandard, wodurch die Handlung zivilrechtliche und strafrechtliche Folgen haben kann. Nichtsdestotrotz darf der Patient das CGM-System während des Krankenhausaufenthaltes tragen. Es gibt jedoch keine Untersuchungen zur Genauigkeit der CGM Systeme bei schweren Erkrankungen, wie z.B. eine Exsikkose oder diuretischen Therapie.



VITROS XT SYSTEME

DIGITALISIERUNG 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 klinische Chemie und Immunologie ein. Dies sind der VITROS XT 7600 Analyzer als integriertes System (Abb. 1) für klinische Chemie und Immunoassays und der VITROS 3400* als Standalone-Analyzer für die klinische Chemie. Beide Systeme zeichnen sich durch die revolutionäre, digitale Bildgebungstechnologie (Abb. 2)

und der einzigartigen Mehrschichten Film-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 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: VITROS XT 7600



Abb. 2: Digitale Bildgebungstechnologie

XT	VITROS* XT 7600	VITROS* XT 3400*
MICROSLIDES		
ALT & AST	+	+
UREA & CREA	+	+
TRIG & CHOL	+	+
TBIL & ALKP	+	+
GLUC & CA	+	+
ALB & TP	+	+

Abb. 3: VITROS XT MicroSlides als Multitest* CE /IVD für VITROS 3400 ab November 2019 erwartet

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.

Ortho-Clinical Diagnostics GmbH Wolfgang Stier · Bahnhofstr. 54 · 69151 Neckargemünd · www.orthoclinicaldiagnostics.com

Fortsetzung von Seite 20 ►

Welche weiteren rechtliche Aspekte sich aus zivilrechtlicher (Behandlungsvertrag) und strafrechtlicher (Heileingriff oder Körperverletzung? Einwilligung, Behandlungsfehler, Kunstfehler) Sicht ergeben wird in der Vollversion der Stellungnahme diskutiert.

Glukosemonitoring in der Schulung von Patienten

Für die Nutzung von GM im Rahmen der Schulung von Patienten z.B. bei einer „Neueinstellung des Diabetes mellitus“ gelten die Qualitätskriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie als Standard. Dabei unterliegen Selbstkontrollmaßnahmen nicht denselben Leitlinien und Standards wie Geräte zur ärztlichen Diagnostik und Therapie. Es kann aber sinnvoll sein, CGM- und BG-Messungen parallel und gleichzeitig durchzuführen. Dann kann der Patient erkennen, welche Unterschiede, Vor- und Nachteile die verschiedenen Methoden mit sich bringen. Dabei ist

zu beachten, dass auch bei sachgerechter Anwendung die CGM-Messung die BG-Messung nicht vollständig ersetzt.

Technische Neuerungen kennen und nutzen

Im Bereich CGM-Systeme werden immer mehr technische Fortschritte gemacht, die für den klinischen Alltag neue Herausforderungen und Chancen mit sich bringen. Beispielsweise führt die Kombination von CGM-Systemen mit Insulinpumpen unter Einsatz von Algorithmen im Sinne einer „Automatischen Insulin-Dosierung“ (AID) zu einer Verbesserung der Glukosekontrolle im Alltag von engagierten Patienten. Auch in Deutschland werden Patienten künftig mit solchen Systemen ins KH kommen. Auf diese Neuerungen sollten sowohl Hersteller entsprechender Geräte als auch Behandelnde KH im Interesse der Patienten gemeinsam Wege finden um sich die Informationsbandbreite der Geräte zunutze zu

machen. Derzeit treten durch verschiedene GM-Technologien Schwierigkeiten bei der Handhabung von Daten im KH im Hinblick auf den Datenschutz (Datensicherheit und „Cyber Security“) auf. Es gilt, auf eine adäquate datenschutzrechtliche Einwilligung der Patienten zu achten. Grundsätzlich müssen alle gemessenen Glukosewerte in der Patientenakte dokumentiert und archiviert werden, insbesondere wenn dadurch Therapieentscheidungen initiiert wurden. Da die Daten von CGM-Systemen bislang nicht automatisch in das Krankenhausinformationssystem (KIS) übernommen werden, ist eine Dokumentation und Archivierung de facto nicht möglich.

Fazit: Blutzuckermessungen sind Standard im Krankenhaus

Erst wenn für CGM-Systeme zumindest eine Prüfung der Messgüte in Analogie zur Rili-BÄK erfolgt, könnten solche Systeme routinemäßig im KH

genutzt werden. Dazu ist jedoch auch eine Erweiterung der Kenntnisse und Kompetenzen aller Klinikmitarbeiter unverzichtbar, z.B. durch qualifizierte Schulungen der DDG. Zusammenfassend ist zu sagen, dass GM im KH von hoher Bedeutung ist, weil es für das Erreichen von Therapiezielen notwendig ist. Derzeit gelten nur Glukosemessungen in kapillaren Blutproben mit POCT-Systemen oder im KH-Labor als qualitätskontrollierte Messmethoden für das GM und sind damit für die Therapieanpassung durch ärztliches Krankenhauspersonal zulässig. ■■

Autoren:

Dr. Guido Freckmann,
Dr. Andreas Reichel,
Sandra Schlüter und
Prof. Dr. Lutz Heinemann
Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie
(AGDT) der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Ulm
www.diabetes-technologie.de

Leuchten entlarvt gefährliche Bakterien

Chemilumineszenz-Sonden für einen schnellen, empfindlichen Nachweis von Salmonellen und Listerien.

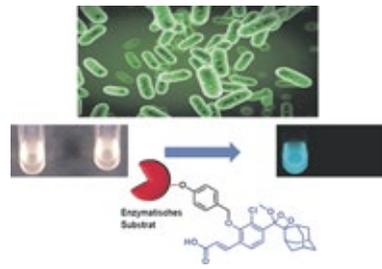
Infektionen durch Lebensmittel werden weltweit oft durch Salmonellen oder Listerien verursacht; sie können tödlich sein. Entsprechend wichtig ist ein rascher, zuverlässiger Nachweis. In der Zeitschrift *Angewandte Chemie* stellen Wissenschaftler eine neue auf Chemilumineszenz basierende ultraempfindliche Methode für die direkte Detektion von *Salmonella* und *Listeria monocytogenes* vor. Aufgrund der Einfachheit und Empfindlichkeit der Methode ist der Test deutlich schneller als herkömmliche Methoden und kann auch außerhalb eines Labors vor Ort durchgeführt werden.

Schätzungen zufolge erkranken allein in den USA jährlich etwa eine Million Menschen an Salmonellen-Infektionen, 380 sterben an den Folgen. Auch Infektionen mit Listerien können in vielen Fällen tödlich enden. Die gängigen Testmethoden erfordern zumeist das Anlegen von Bakterienkulturen in einem Sicherheitslabor. Ein eindeutiges Ergebnis auf Basis von Standarddiag-

nosen liegt oft erst nach zwei bis sechs Tagen vor.

Forscher um Urs Spitz und Doron Shabat von der Universität Tel Aviv, der Nemis Technologies AG (Zürich), der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften sowie der Biosynth AG (Staad, Schweiz) stellen jetzt eine neue effiziente Methode vor, die Salmonellen und Listerien ultraempfindlich und dabei wesentlich rascher nachweist. Sie basiert auf Chemilumineszenz – der Emission von Licht aufgrund einer chemischen Reaktion. Die Einfachheit der Tests ermöglicht die Anreicherung von Bakterien und deren Detektion in einem Teströhrchen ohne weitere Probenvorbereitung, sodass kein Sicherheitslabor benötigt wird. Gegenüber gängigen Fluoreszenz-Sonden zeigten sich die Chemilumineszenz-Sonden ca. 600 mal empfindlicher.

Erfolgsgeheimnis sind zwei speziell entwickelte Sonden-Moleküle aus einem „Leuchtstoff“ (ein Phenoxy-Dioxetan) und einem „Auslöser“. In dieser



Mit den Chemilumineszenz-Sonden lassen sich Salmonellen und Listerien schnell nachweisen. Foto: Wiley-VCH

Form leuchtet die Sonde (noch) nicht. Der Auslöser wurde für das jeweils nachzuweisende Bakterium maßgeschneidert: Er wird von einem spezifischen Enzym des Erregers erkannt – im Fall der Salmonellen von einer speziellen Esterase, im Fall der Listerien von einer speziellen Phospholipase C – und vom Leuchtstoff abgespalten. Das löst eine chemische Reaktion aus, in deren Verlauf der Leuchtstoff weitere Molekülteile abspaltet und die bei der Reaktion entstehende Energie

in Form eines sehr intensiven grünen Leuchtens abstrahlt. Tests mit verschiedenen Bakterienarten belegten, dass die auf Listerien zugeschnittene Sonde ausschließlich auf *Listeria monocytogenes*, nicht aber auf andere, nicht-pathogene *Listeria*-Stämme reagiert. Anhand der Stärke des Leuchtens ist die Bakterienkonzentration quantifizierbar. Die Tests sind dabei so empfindlich, dass u. a. eine Anzahl von zehn Salmonellen innerhalb von sechs Stunden der Anreicherung nachgewiesen werden konnte. Auch bereits eingetrocknete Bakterien lassen sich von Oberflächen per Tupfer abnehmen und detektieren. Die Forscher sind zuversichtlich, dass ihr neuer Ansatz breit angewendet werden kann, um spezifische Chemilumineszenz-Sonden für weitere Bakterienarten zu entwickeln.

Autor:

Dr. Karin J. Schmitz,
Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt a. M.
<http://presse.angewandte.de>

Vollautomatische Förderband-Lösung oder Stand-alone

Yumizen H2500

mit optionaler Ausstrich- und Färbereinheit

High-End Hämatologieanalyser mit CBC, 8-DIFF, NRBC, Retikulozyten, optischen Thrombozyten und Body Fluid



Höchster Durchsatz bei maximaler Flexibilität

- Alle Proben können an beliebiger Stelle im Förderband oder auf den Geräten be- und entladen werden
- Bis zu 720 Proben auf einmal
- Extrem leise: unter 60dB
- Konfiguration als: Workcell, Angular, Linear, Island oder flexibel nach eigenen Vorgaben

axonlab.com

Axonlab
connecting ideas

Erhöhte Effizienz und Prozessanpassung für Ihre Hämatologie

Um den Anforderungen des mittelgroßen Laborsegments gerecht zu werden, hat HORIBA Medical eine neue High-Range-Lösung für die Hämatologie entwickelt: die HELO-Lösung (Helo Evolutive Laboratory Organisation).

Yumizen H1500 und H2500 als zentrale Komponenten

High-End Hämatologie-Analyser mit CBC, 8-DIFF, NRBC, Retikulozyten, optischen Thrombozyten und Body Fluid-Messung

- 120 Probendurchsatz pro Stunde
- Lean-Reagent-System mit nur 5 Reagenzien im Gerät integriert spart Lagerplatz und vereinfacht das Reagenzmanagement
- Echte 360° Rotationsmischung (Goldstandard) garantiert perfekte Homogenität der Proben ohne manuelle Vormischung
- Optische Thrombozyten-Messung (PLTo) automatisch bei PLT-Interferenzen
- Komplettes Retikulozytenpanel inklusive Matrix mit Reifeabstufung
- Low-Value-Zyklus mit erweiterter Zählung hilfreich für Proben mit wenig Zellen
- „Ein-Nadel-System“ für STAT und Routinebetrieb reduziert den Auf-

wand für Evaluation, Kalibration und Kontrollen um 50%

Jederzeit erweiterbar mit integrierter vollautomatischer Ausstrich- und Färbereinheit (Yumizen SPS). Die Yumizen P8000-Middleware zentralisiert und optimiert die Datenverwaltung sowie die automatische Validierung (anpassbare Regeln) der Ergebnisse in Ihrem Labor.

HELO Vollautomatisationslösung für Ihr Labor

Das Automatisierungssystem Yumizen T6000 ermöglicht die Verbindung mit bis zu sechs Analyseeinheiten und zusätzlich integrierter Ausstrich-/Färbereinheit (SPS) sowie CellaVision-Modul. Das Yumizen T6000-System basiert auf mehreren Patenten und optimiert den Probenfluss, um die bestmögliche „Turn-Around-Zeit“ (TAT) zu bieten. Flexibilität, Effizienz und Anpassungsfähigkeit sind die Stärken der HELO-Lösung, die HORIBA Medical zu einem zuverlässigen Partner für seine Kunden macht. Heute gibt es keinen Kompromiss mehr, sondern nur noch eine Lösung, Ihre!

Axon Lab AG
Reichenbach/Stuttgart
info@axonlab.de
www.axonlab.com

Vereinte Kräfte für Hygiene, Infektiologie und Diagnostik

Effektive und effiziente Patientenversorgung setzt Vernetzung der Akteure wie auch der Fachgebiete voraus.

Infektionskrankheiten und Hygiene gewinnen in der modernen medizinischen Versorgung stark an Bedeutung. Die Zunahme von Resistenzen gegen antiinfektive Substanzen, gesetzliche Vorgaben, offizielle Empfehlungen sowie die öffentliche Wahrnehmung haben zur Konsequenz, dass eine medizinische Einrichtung nur mittels einer holistischen Betrachtungsweise des Themenkomplexes die Effektiv-Versorgung der Patienten sowie deren Sicherheit verbessern kann. Es gibt viele organisatorische Wege sicherzustellen, dass jedes Glied dieser interdisziplinären Maßnahmen-Kette stark genug ist,

die Aus- und Weiterbildung der Hygieneteams bis zur Integration unserer Hygienefachkräfte (HFK) in das Team vor Ort unterstützen wir Kliniken bei der Verbesserung der Sicherheit ihrer Patienten und der Mitarbeiter und bieten Verlässlichkeit bei der Umsetzung verbindlicher Standards. Unser Ziel liegt hierbei auf der wirksamen Implementierung von niedrigschwelligen und effektiven Maßnahmen in den Versorgungsalltag im Rahmen aktueller Empfehlungen. Wir unterstützen alle wesentlichen Akteure bei der Evaluation der Leistungen in ihrer Einrichtung, erarbeiten Präventionszie-

gen im Bereich Aufbereitung und Technik erfolgen durch uns. Zudem führen wir Untersuchungen von Wasser und Luft in OPs und in Reinraumbereichen, die Beprobung von Medizinprodukten sowie eine Sterilitäts- und Lebensmittelkontrolle durch.

Diagnostik von Infektionskrankungen

Mikrobiologische Diagnostik ist häufig noch „Handarbeit“ und erfordert Erfahrung, um qualitativ hochwertige und klinisch relevante Informationen zur Verfügung zu stellen. Hierbei nutzen wir modernste diagnostische Verfahren, welche in einen optimierten Ablauf – von Erstellung der Anforderung bis zur Übermittlung der Ergebnisse an die Entscheider der Therapie – eingebettet sind.

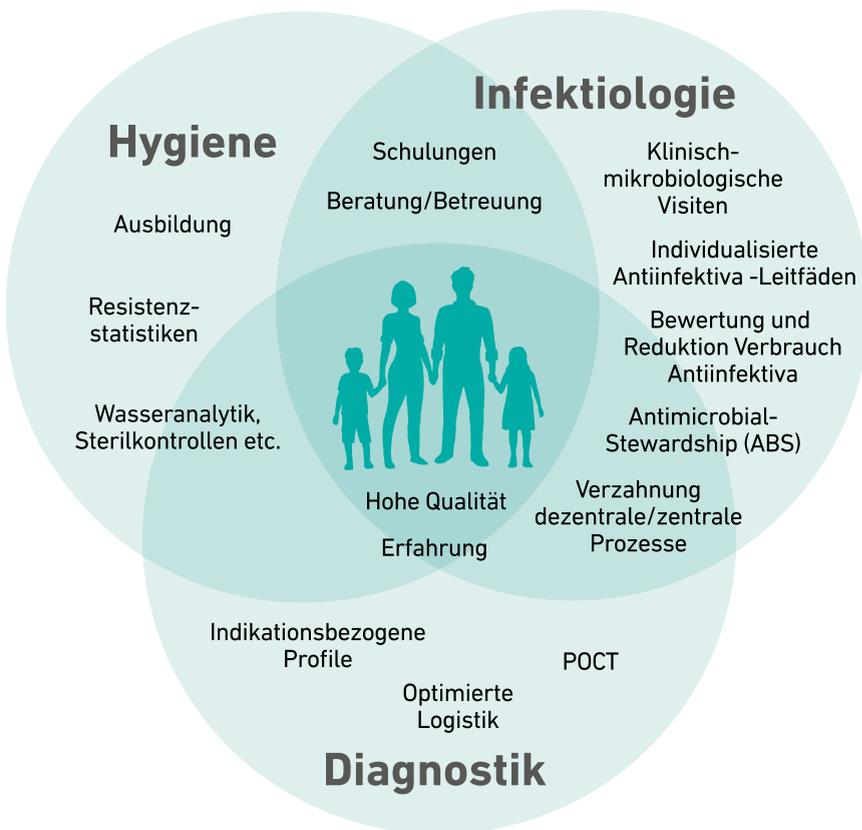
Die Verwendung von indikationsbezogenen Profilen in der digitalen Anforderungsmaske ermöglicht eine verbesserte Versorgung durch die optimierte Auswahl bei gleichzeitiger Reduktion von Laborparametern (Indikationsstellung). Dies vermindert nicht nur die Menge ungeeigneter Untersuchungen, sondern auch die Anzahl antimikrobieller Therapien.

Hohe Qualität und Erfahrung sind unerlässlich in der mikrobiologischen Diagnostik. Um die häufig zeitkritischen Informationen zu erstellen und an die Behandler zu übermitteln, nutzen wir eine intelligente Kette von diagnostischen, miteinander verzahnten Schritten, von denen einige bereits im Krankenhauslabor erfolgen können, und weiteren, die andernorts zentral ablaufen. Hierbei werden „Leerzeiten“ für Proben in Wachstumszeit verwandelt. So liefern zeitkritische Materialien deutlich früher klinisch relevante Informationen, die es ermöglichen, Therapien zu optimieren.

mierung der Informationen auf den Befunden (Selektives Reporting, Therapieempfehlungen, individualisierte Kommentierung und Empfehlungen zur Codierung).

Vor allem sind wir vor Ort, um die Ärzte auf Station im Rahmen von infektiologischen und klinisch-mikrobiologischen Visiten zu unterstützen und die gesamte Erfahrung einer vertrauensvollen Kooperation freizusetzen. Wir begleiten bei der Optimierung der Anwendung von antiinfektiven Medikamenten und Identifikation von Potentialen, planen Interventionen und helfen bei der Implementierung in den jeweiligen Einrichtungen. Basierend auf der vor Ort vorhandenen Versorgungsstruktur, den Patienten und der lokalen Resistenzsituation erarbeiten wir gemeinsam mit den dortigen Teams einrichtungsspezifische Antibiotikaempfehlungen.

In einer anhaltenden, mehrjährigen Kooperation konnte die Sterblichkeit von Patienten mit Staphylococcus aureus Bakteriämie durch die Implementierung strukturierter Maßnahmen im Rahmen des Antimicrobial Stewardship halbiert werden. Darüber hinaus konnten wir die Prozesse mithilfe unseres innovativen Konzeptes der Logistik und Diagnostik erheblich beschleunigen: Die Ergebnisse der Gram-Präparate bei Blutkulturen konnten den Klinikern deutlich schneller telefonisch übermittelt werden. Auch der Zeitraum bis zur Erregeridentifizierung mittels MALDI-TOF konnte entscheidend reduziert werden. In Zusammenarbeit konnte im Rahmen klinisch mikrobiologischer Visiten der Verbrauch von kostenintensiven Reserveantiinfektiva nachhaltig reduziert werden.



▲ Interdisziplinär im Verbund mit Kliniken agieren: qualifizierte Diagnostik und schneller Therapiebeginn stärkt Patientenwohl

Grafik: LADR

diese Notwendigkeit zu erfüllen. Nach unserer Erfahrung spielen drei wesentliche Elemente auf folgende Weise gut zusammen: Hygiene, Infektiologie und Diagnostik (siehe Abb.).

Infektionsprävention und Hygiene

Hygiene und Infektionsprävention sind im Rahmen der Patientenversorgung ein entscheidender Faktor. Von der externen fachärztlichen Beratung über

le und planen die Umsetzung geeigneter Maßnahmen. Im Falle von Ausbruchsgeschehen unterstützen wir das Management und die Kommunikation. Die von uns erstellten Erreger- und Resistenzstatistiken erfüllen nicht nur gesetzliche Vorgaben für den Bereich der Hygiene, sondern dienen darüber hinaus als entscheidender Pfeiler der lokalen Resistenzsituation und der daraus resultierenden Erstellung kalkulierter Therapieregime. Auch Weiterbildun-

Infektiologische Beratung und Antimicrobial Stewardship

Unsere Aufgabe und Expertise endet nicht mit der Erstellung der Ergebnisse. Wir unterstützen die Teams auch bei der Interpretation der Befunde, um eine bestmögliche Versorgung und Therapie von Patienten sicherzustellen. Nicht nur durch Übersichtlichkeit und schnelle digitale Übertragung, sondern vor allem auch durch Opti-



Autor:

Dr. Tobias Kramer,
MSc infectious diseases, Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin, ABS-Experte (DGI)
LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen
www.LADR.de

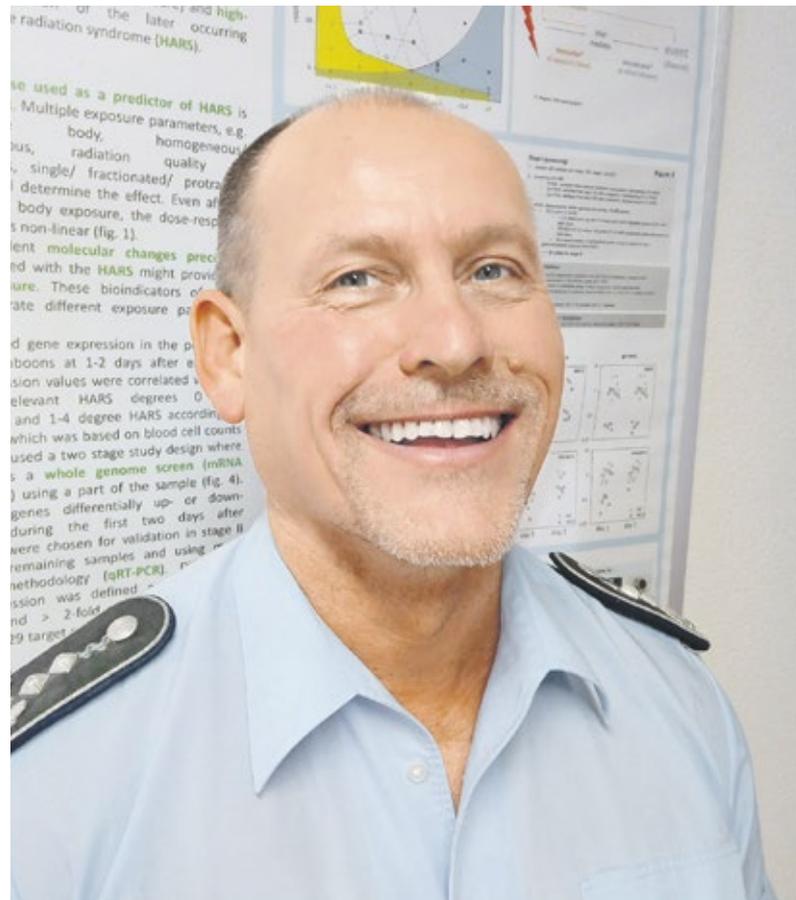
Schnelle Patientendifferenzierung

Genexpressionsbasierte Diagnostik: 1.000 Proben in 30 Stunden.

■ Die akute Strahlenkrankheit erfordert eine Früh- und Hochdurchsatzdiagnostik zur schnellen Patientendifferenzierung. Die Reaktorunglücke von Tschernobyl wie auch von Fukushima haben weltweit Entsetzen hervorgerufen. Doch nicht nur Kernkraftwerksunfälle können zu Großschadenslagen führen, sondern auch der terroristische oder militärische Einsatz von Radionukliden oder Kernwaffen. Vor dem Hintergrund der sich wandelnden internationalen Sicherheitslage ist die Gefährdung durch radiologische und nukleare Szenarien durchaus konkret. Welche Maßnahmen im medizinischen Management von Strahlenschadensereignissen getroffen werden müssen und welche diagnostischen Herausforderungen dabei zu bewältigen sind, erläutert Oberstarzt Prof. Dr. Michael Abend, stellvertretender Leiter des Instituts für Radiobiologie der Bundeswehr, München.

M&K: Herr Prof. Abend, als Leiter der Arbeitsgruppe „Genomics I“ beschäftigen Sie sich seit Langem mit der Validierung verschiedener Genexpressionsmuster zur Abschätzung absorberter Dosen und der Vorhersage akuter Strahlenschäden im Sinne einer Frühdiagnostik. Weshalb ist es so entscheidend, akute Strahlenschäden so früh wie möglich zu identifizieren?

Oberstarzt Prof. Dr. Michael Abend: Die akute Strahlenkrankheit ist lebensbedrohlich. Die Symptome entwickeln sich zeitverzögert. Zunächst erscheinen die Patienten noch gesund. Werden die Patienten früh identifiziert, dann können sie einer Intensivtherapie



OTA Prof. Dr. Michael Abend

zugeführt werden. Dies vorausgesetzt, steigt die Überlebenschancen ganz erheblich.

Welche Verfahren stehen Ihnen für die Dosisabschätzung und die Vorhersage des Schweregrades der akuten Strahlenkrankheit zur Verfügung und wie grenzen sich die Ansätze gegeneinander ab?



Für mögliche radiologische und nukleare Großschadenslagen gerüstet. Unter Leitung von OTA Prof. Dr. Michael Abend (r.) hat die Arbeitsgruppe „Genomics I“ vom InstRadBioBw ein Verfahren zur genexpressionsbasierten Früh- und Hochdurchsatzdiagnostik von 1.000 strahlenexponierten Personen innerhalb von 30 Stunden entwickelt.

Foto: OTA Prof. Dr. M. Port/InstRadBioBw

Zur Person

OTA Prof. Dr. Michael Abend, promovierte an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, habilitierte im Bereich Strahlenbiologie an der TU München und hat dort eine Professur in Radiobiologie inne. In Mainz absolvierte er einen Masterstudiengang der Epidemiologie. Nach Stationen am Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, und dem National Cancer Institute (Radiation Epidemiology Branch), Rockville, USA, ist Oberstarzt Abend seit 2004 am Institut für Radiobiologie der Bundeswehr (InstRadBioBw) als stellv. Leiter und Arbeitsgruppenleiter „Genomics“ tätig. Das InstRadBioBw führt als Ressortforschungseinrichtung des Bundes rein defensive wehrmedizinische Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet des medizinischen Schutzes vor radioaktiven Stoffen und ionisierender Strahlung durch. Hierzu verfügt das Institut über die Teileinheiten Klinische und Experimentelle Radiobiologie sowie Medizinische Strahlenanalytik, Strahlenhygiene und Radiologische Epidemiologie.

Abend: Lassen Sie mich mit Verfahren der Dosisabschätzung beginnen. Es gibt eine Vielzahl an etablierten Verfahren zur Dosisabschätzung. Hierzu gehört insbesondere der ausgesprochen strahlenspezifische Nachweis bestimmter chromosomaler Aberrationen, dazentrische Chromosomenfragmente genannt. Aus technisch-biologischen Gründen benötigt der Test ca. drei bis vier Tage zur Dosisabschätzung. Das dauert zu lange. Um klinisch relevante Entscheidungen, z.B. Hospitalisierung, Gabe von Zytokinen, treffen zu können, sind die ersten beiden Tage nach Bestrahlung entscheidend. Natürlich ist die Kenntnis der Expositionshöhe wichtig. Es sind jedoch weitere „Facetten“ der Exposition nötig, um auf den Effekt, also die Eintrittswahrscheinlichkeit und den Schweregrad der Erkrankung zu schließen. Hierzu gehört beispielsweise die Information, ob es sich um eine Ganzkörper- oder Teilkörperbestrahlung handelt, ob die Dosis fraktioniert, protrahiert oder als Einzeldosis absorbiert wurde. Auch die Strahlenart, Alpha-, Beta- oder Gammastrahlung, spielt eine entscheidende Rolle neben vielen weiteren

Kriterien. Lassen Sie mich nun auf die Vorhersage akuter Strahlenschäden bzw. die akute Strahlenkrankheit kommen: Stellen Sie sich vor, Sie gehen zum Arzt, weil Sie einen Infekt haben. Würde der Arzt Sie nach der Exposition befragen, wie viel Keimen Sie ausgesetzt waren? Der Arzt würde nach Symptomen fragen und von den Symptomen auf die Erkrankung schließen und Sie dann therapieren. Wir schlagen das Gleiche vor, indem wir von biologisch messbaren Veränderungen – beispielsweise strahleninduzierten Änderungen der Regulation bestimmter im Blut nachweisbarer Gene – auf die später entstehende Schwere der Erkrankung schließen. Wir versuchen also keine Dosis-Rekonstruktion, d.h. Rückschluss auf die Expositionshöhe, sondern eine Effekt-Prädiktion. Genexpressionsänderungen werden nicht in eine schwer zu interpretierende Dosisangabe konvertiert. Stattdessen werden konkrete medizinisch verständliche Aussagen getätigt, bevor sich die Erkrankung manifestiert hat. Hierzu gehört die Frage der Hospitalisierung, die Notwendigkeit einer Intensivtherapie und Therapieempfehlungen.

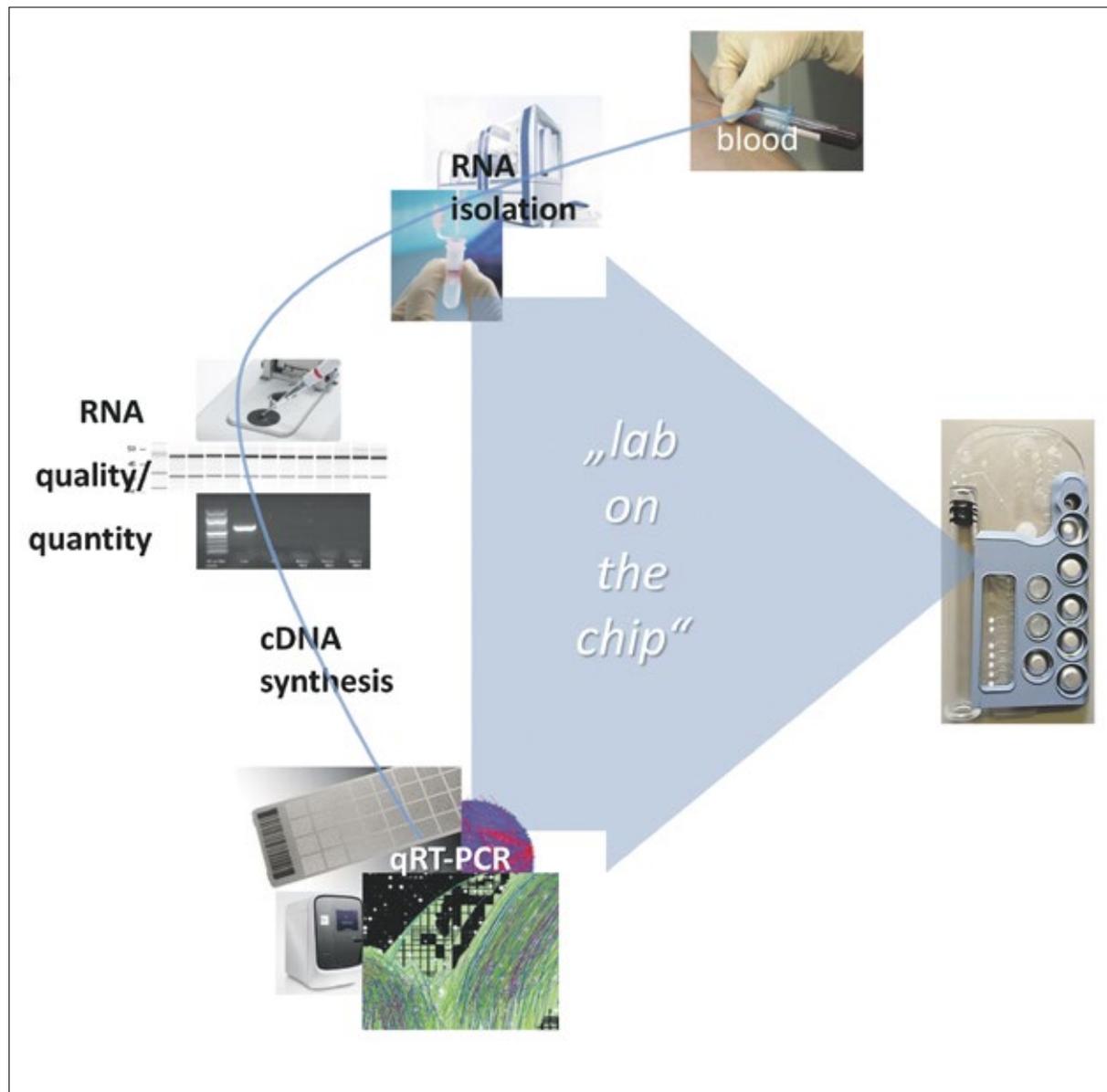
Nun ist Ihnen bemerkenswerterweise gelungen, die genexpressionsbasierte Diagnostik von bis zu 1.000 Personen innerhalb von 30 Stunden zu ermöglichen. Auf welchen Zeitraum war die Diagnostik bisher angelegt und welche Gene detektieren Sie?

Abend: Basierend auf internationalen Ringversuchen wissen wir, dass die Dosisabschätzung von 10 Blindproben unter Verwendung etablierter zytogenetischer Verfahren ca. 3–4 Tage benötigt. Selbst beim Einsatz internationaler biosimetrischer Netzwerke wie „RENEB“ würde die Auswertung von 1.000 Proben mehrere Monate in Anspruch nehmen. Und hierbei würde lediglich eine Dosisabschätzung erreicht. Mit modernen molekularbiologischen Verfahren kann also die Anzahl der Proben um den Faktor 100 erhöht und gleichzeitig die Zeit der Diagnostik auf ca. ein Viertel reduziert werden. Aus klinischer Sicht ist jedoch eine Identifikation von drei Personengruppen erforderlich:

- unbestrahlte Personen, die keine Hospitalisierung benötigen,
 - leicht strahlenexponierte Personen, die nicht akut erkranken werden, aber einer jahrzehntelangen Überwachung aufgrund später auftretender chronischer Erkrankungen (Tumore) bedürfen, und
 - die Identifikation stark strahlenexponierter Personen, die sofort hospitalisiert und behandelt werden müssen.
- Im peripheren Blut messbare strahleninduzierte Genexpressionsänderungen von Genen wie *FDXR*, *WNT3* oder *POU2AF1* erlauben die Diskriminierung dieser Gruppen.

Stellt sich die Frage, wie Sie zuvor die Kandidatengene identifiziert und entsprechend validiert haben?

Abend: Unser Institut ist Mitglied einer sog. NATO „Research Task Group“, RTG, die sich mit Effekten und klinischen Massnahmen nach Strahlenexposition beschäftigt. Ziel der Gruppe ist u. a. der Austausch über laufende Experimente und wissenschaftlicher Konzepte. In diesem Zusammenhang boten uns in 2013 unsere französischen Kollegen an, an einem bereits laufenden Experiment teilzunehmen. Wir erhielten auf diese Weise Blutproben und verwendeten unsere etablierten molekularbiologischen Verfahren. Wir identifizierten 29 Kandidatengene, die eine Vorhersage des Eintretens und des Schweregrades der sich später manifestierenden akuten Strahlenkrankheit erlaubten. Zur Validierung waren weitere Untersuchungen an bestrahlten Patienten erforderlich. Geeignet waren Patienten, die aufgrund einer Leukämie eine Ganzkörperbestrah-



Das neue Verfahren könnte künftig als „Point of care“-Konzept für eine patientennahe Diagnostik genutzt werden. Der komplexe Laborworkflow (RNA-Isolierung, qualitative u. quantitative RNA-Analyse, Synthetisierung der cDNA mit abschließender qRT-PCR) wird miniaturisiert auf eine Plastikkarte mit kleinen Kanälen übertragen, sodass nach Befüllen der Blutprobe auf die Karte und dem Einschleusen der Karte in ein Analysegerät die Auswertung automatisch erfolgt.

Quelle: OTA Prof. Dr. M. Abend/InstRadBioBw

lung benötigten. Auch hier konnten wir über die NATO RTG im Verbund mit z. B. tschechischen und englischen Kooperationspartnern diesen notwendigen Schritt der Validierung unserer experimentellen Befunde an Blutproben von Leukämiepatienten durchführen.

Blickt man auf den Workflow des Experiments, so lassen sich fünf Arbeitsphasen erkennen. Welche Aufgaben sind in den einzelnen Schritten zu leisten?

StARS 2019

Software tools for Triage of the Acute Radiation Syndrome: a practical workshop

09.–11. Oktober 2019
in Brétigny-sur-Orge, Frankreich
https://express.converia.de/frontend/index.php?folder_id=1929

Abend: Das verdeutlicht die obere Abbildung. Nach der Blutentnahme muss die RNA isoliert und quantitativ wie qualitativ geprüft werden. Ist dies erfolgreich, dann wird die RNA in DNA umgeschrieben. Das ist die Voraussetzung, um eine quantitative PCR durchführen zu können. Die sich daraus ergebenden Genexpressionswerte, also die Anzahl von RNA-Kopien, müssen weiter bearbeitet werden, damit sie schließlich Eingang in mathematische Modelle finden, die basierend auf unseren experimentellen Untersuchungen eine Prädiktion des Auftretens und des Schweregrades der akuten Strahlenkrankheit erlauben.

Hat die genexpressionsbasierte Früh- und Hochdurchsatzdiagnostik auch Grenzen, die es im nächsten Schritt zu überwinden gilt?

Abend: Aber natürlich, jedes Verfahren hat Vor- und Nachteile. Wir sind uns derzeit z. B. nicht sicher, wie spezifisch

die Genexpressionsänderungen sind. Ich halte es für sehr unwahrscheinlich, dass sie nach anderen Expositionen nicht zu beobachten sind. Da sind Firmen, die Messungen von Genexpressionsänderung zur Dosisabschätzung anbieten, viel vollmundiger. Deshalb sind Hinweise auf Strahlenexposition aus anderen Quellen, z. B. physikalische Messungen oder der Nachweis strahlenspezifischer dizentrischer Chromosomenfragmente, ausgesprochen wichtig. Vorhandene und neu entwickelte Verfahren sind also komplementär und nicht kompetitiv. Zudem können diese Spezialuntersuchungen zur Zeit nur in wenigen spezialisierten Laboren weltweit durchgeführt werden. Es ist jedoch eine POC-Diagnostik möglichst unmittelbar nach Strahlenexposition in den Krankenhäusern erforderlich. Hier muss so schnell wie möglich die Entscheidung einer Hospitalisierung getroffen werden. Stellen Sie sich die Freisetzung radioaktiven Materials über einem Fußballstadion vor.

Bitte umblättern ►

Über Handy werden die Zuschauer über das Ereignis informiert. Tausende von Personen werden gleichzeitig in die Krankenhäuser strömen, weil sie sich krank fühlen. Doch nur die Wenigsten benötigen tatsächlich akute Hilfe.

Wenn Sie einen Ausblick wagen, könnte das neue Verfahren künftig zur patientennahen Diagnostik genutzt werden und, wenn ja, welche weiteren Tools gibt es zur weiteren Unterstützung der Diagnostik?

Abend: Wir sind sehr zuversichtlich, dass die gewonnenen Erkenntnisse eine Früh- und Hochdurchsatzdiagnostik der akuten Strahlenkrankheit

basierend auf Genexpressionsänderungen erlauben. Deshalb arbeiten wir mit Hochdruck an einem auf Mikrofluidik-Technik basierenden Verfahren, um eine Point-of-care-Diagnostik in Krankenhäusern in den nächsten Jahren zu ermöglichen. Hierbei wird der komplexe Laborworkflow miniaturisiert auf eine Plastikkarte mit kleinen Kanälen übertragen, sodass nach Befüllen der Blutprobe auf die Karte und dem Ein-

schieben der Karte in ein Analysegerät die Auswertung automatisch erfolgt. Man spricht auch von der „Lab on the chip“ Technologie. ■■

Autor:
Nina Passoth, Berlin

Serologischer Nachweis einer invasiven Aspergillose

■■ *Aspergillus* spp. sind ubiquitäre Schimmelpilze, die z. B. im Erdreich, in Kompost, oder auf feuchten Wänden zu finden sind. Humanpathogen sind hauptsächlich *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. niger* und *A. nidulans*. *Aspergillus* bildet einzellige Sporen, die sich in der Luft verteilen und von denen jeder Mensch täglich Hunderte einatmet. Ihre Konzentration ist vor allem im Sommer erhöht. Bei Individuen mit intaktem Immunsystem hat die Aufnahme der Sporen keine Konsequenz. Eine permanente Belastung kann allerdings zu Überempfindlichkeiten oder allergischen Reaktionen (allergische bronchopulmonale Aspergillose, ABPA) führen. Immunsupprimierte Individuen können den pathogenen Pilzen jedoch keine ausreichende Immunantwort entgegensetzen. Ausgehend von der Lunge, breitet sich der Erreger über das Blut im Körper aus. Betroffen sind häufig das zentrale Nervensystem, Augen, Herz, Nieren und die Haut. Die Folge ist eine lebensbedrohliche Form der *Aspergillus*-Infektion. Sie wird als invasive Aspergillose (IA) bezeichnet und geht mit unspezifischen Symptomen, wie Fieber oder Entzündungsreaktionen, einher. Je nach Manifestation verlaufen 50–90% der IA tödlich, vor allem wenn das zentrale Nervensystem involviert ist. Besonders hämato-onkologische Patienten und Knochenmarkstransplantierte gelten als Hochrisiko-Personen für eine IA. Aber auch andere Immunschwächen wie z. B. HIV-Infektionen oder Behandlungen mit Glukokortikoiden können eine Infektion begünstigen. Innerhalb der letzten Jahre konnte eine steigende Anzahl nosokomialer Infektionen in intensivmedizinisch behandelten Patienten beobachtet werden.

In der Diagnostik der IA hat sich neben der Kultivierung und mikroskopischen Untersuchung des



Aspergillus spp. sind ubiquitäre Schimmelpilze und bilden einzellige Sporen, die sich in der Luft verteilen. Bei einem intakten Immunsystem hat die Aufnahme der Sporen in der Regel keine Konsequenz. Eine permanente Belastung kann allerdings zu Überempfindlichkeiten oder allergischen Reaktionen führen sowie bei immunsupprimierten Individuen zu einer invasiven Aspergillose.

Foto: Kateryna Kon / Fotolia.com

Schimmelpilzes der serologische Nachweis von *Aspergillus*-Antigen aus Körperflüssigkeiten etabliert. Er ist besonders für eine frühe Diagnose hilfreich und wurde in den Richtlinien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group als Kriterium einer wahrscheinlichen („probable“) IA aufgenommen. Auch wird bei Hochrisiko-Patienten eine regelmäßige Untersuchung des Blutes auf *Aspergillus*-Antigen empfohlen.

Etablierte Testsysteme basieren auf dem Nachweis von *Aspergillus*-spezifi-

schon Polysacchariden bzw. Glykoproteinen aus der Zellwand. Der neue *Aspergillus*-Antigen-Elisa (Euroimmun) dient der In-vitro-Bestimmung von extrazellulärem Galactomannoprotein verschiedener *Aspergillus* spp. in Serum oder bronchoalveolärer Lavage und kann sowohl zum Screening als auch zur Überwachung von Risikopatienten eingesetzt werden. Laut einer aktuellen Studie zur Detektion einer IA zeigte der Euroimmun-*Aspergillus*-Antigen-Elisa im Vergleich zu einem anderen kommerziellen Produkt eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität (Dichtl et al., Journal

of Clinical Microbiology, 2019). Der Euroimmun *Aspergillus*-Antigen-Elisa bietet zusätzlich zu der semiquantitativen Auswertung (vergleichbare Ergebnisevaluation durch identische cut-off Ratios) auch die Möglichkeit einer quantitativen Auswertung (in pg/ml, über 6-Punkt-Kalibrationskurve) sowie einer semiautomatisierten Abarbeitung. ■■

EUROIMMUN AG, Lübeck
Dr. Philip Rosenstock
Produktmanager Infektionsdiagnostik
Tel.: 0152/220 37229
infection-pm@euroimmun.de
www.euroimmun.de

Anpassung des Krankenhauslabors

Vom Kostenfaktor zum Profitcenter.

■ Große niedergelassene Partner wie die Verbundmitglieder von Sonic Healthcare Germany ermöglichen kosteneffizient und qualitätsverbessernd die Anpassung des Krankenhauslabors an veränderte Rahmenbedingungen.

„Das Labor ist bei gezielter Nutzung eine Wertschöpfung, bei ungezielter Nutzung ein Kostenfaktor“, heißt es bereits 2014 in der Studie „Die Bedeutung der Labordiagnostik für die Krankenhausversorgung“ des DKI. Aber wie kann die Forderung der Klinikärzte nach Schnelligkeit, Validität und Verlässlichkeit ökonomisch umgesetzt werden? Indem das klassische Dilemma entschieden angepackt wird:

■ Kliniklabore können entweder schnell sein; dann müssen sie – abgesehen von Notfalluntersuchungen – viele Parameter unwirtschaftlich häufig, in kurzen Serien, ansetzen.

■ Oder sie arbeiten wirtschaftlicher, indem sie seltener ansetzen (z. B. ein- oder zweimal wöchentlich) – dann leidet darunter die Schnelligkeit.

Die Lösung liegt in der ressourcenorientierten Fokussierung auf die jeweiligen Kernkompetenzen des Krankenhauses – bei Abgabe der ökonomischen und organisatorischen Verantwortung für das Labor an einen großen Partner.

Beispiel Saarbrücken: Das MVZ Saarbrücken beim Klinikum auf dem Winterberg ist nicht nur Krankenhauslabor, sondern auch Laborpartner von mehr als 100 niedergelassenen Praxen überall im Saarland. Insgesamt bearbeiten die 50 Mitarbeiter rund 1,1 Mio. Proben im Jahr. Als Mitglied des Sonic-Verbunds mit ärztlich geleiteten Laboratorien und labordiagnostischen Kompetenzzentren in ganz Deutschland stellt das MVZ dem Klinikum das gesamte Analysenspektrum zur Verfügung, einschließlich komplexer Untersuchungen, wie etwa in den Bereichen Pathologie, Humangenetik, Molekularbiologie und Stoffwechseldiagnostik.

Beispiel Freiburg: Das MVZ Freiburg betreut nicht nur vier Akutkliniken, eine große psychiatrische Klinik und mehrere Reha-Kliniken, sondern auch rund 160 Einsender aus dem niedergelassenen Bereich. Für die Krankenhauspartner bedeutet das konkret eine Aufteilung in die Bereiche

■ klinikinternes Labor für die Routinediagnostik mit wenigen Parametern und schneller Verfügbarkeit
 ■ und niedergelassenes Zentrallabor für die Spezialdiagnostik mit vielen Parametern und zeitnaher, kostengünstiger Erbringung.

Das flächendeckende Labornetzwerk der Sonic Healthcare stellt umfassende Versorgung mit sämtlichen labordiagnostischen Leistungen sicher. Gekennzeichnet sind die Hauptsitze der jeweiligen Verbundmitglieder.

In beiden Beispielen kommt den Beteiligten die enge Verzahnung der stationären und ambulanten Strukturen zugute. Einsender-Labore wie die Verbundpartner von Sonic Healthcare setzen die meisten Untersuchungen täglich an – davon profitiert auch das Krankenhaus. Kliniken haben hohe Ansprüche an Spezialanalytik, zum Beispiel aus der Mikrobiologie. Das wiederum nutzen auch niedergelassene Einsender aus der Umgebung gerne. Der Probentransport von der Klinik ins Labor erfolgt direkt und schnell, das Logistiknetz einer Laborgruppe ist engmaschig geknüpft. Die elektronischen Kommunikationswege sind erprobt und funktionieren. Kompetenz und Erreichbarkeit garantiert ein Laborverbund mit fachärztlichen wie wissenschaftlichen Spezialisten aus allen Bereichen der modernen Labordiagnostik, mit viel Fachpersonal und häufig auch einem Investitions- und

Innovationsvorsprung – umfangreiche Servicepakete wie Hygiene- und Antibiotikaberatung inbegriffen.

Kurzum, ob Insourcing, Outsourcing oder ein Mix aus Fremdversand und POCT: Die Dienstleistungsmentalität von und die Partnerschaft mit einem flächendeckenden Verbund mit seiner flexiblen Netzwerkstruktur ist der beste Garant für die Transformation des Kliniklabors vom Cost- zum Profitcenter.

Stabiler Partner bundesweit

Zum Sonic-Verbund gehören in Deutschland 65 regional verwurzelte, ärztlich geleitete Labore. Zu den Qualitätsmerkmalen gehören:

■ Fachärztliche Beratung in allen Bereichen der Labordiagnostik, inklusive Pathologie, Genetik, Transfusionsmedizin, Infektionsprävention und Krankenhaushygiene;

- Innovationen (4P-Medizin, Tumorgenetik, Multiplex-PCR etc.);
- Fortbildungen für Ärzte und Pflegekräfte zu klinikrelevanten Themen;
- Kostenvermeidung durch zeitnahe Diagnosen;
- Erlösoptimierung durch präzises Codieren;
- Verbesserung von Therapie, Verweildauer und Behandlungserfolg;
- Mengen- und Umsatzstatistiken;
- Keim- und Resistenzstatistiken;
- Einzelleistungsbezogene Abrechnung;
- mikrobiologische Diagnostik mit ICD-10-Codierung der Befunde;
- elektronische Rechnungsdaten;
- Beratung und Labororganisation.

Autor:

Dr. Hendrik Borucki
 Leiter Marketing und Kommunikation
 Bioscientia Institut f. Med. Diagnostik
 www.bioscientia.de



Molekulare Charakterisierung von Tumorerkrankungen im Blut

Liquid Biopsy in Cancer Diagnostics and Beyond.

■ „Krebs frühzeitig durch Biomarker im Blut entdecken“ – Welch verheißungsvolle Vorstellung, die regelmäßig in der Boulevardpresse für großes Aufsehen und hohe Erwartungen sorgt! Leider folgt darauf in den meisten Fällen ebenso regelmäßig die Desillusionierung – und manchmal auch ein tiefer Fall, wie zuletzt am Beispiel des Heidelberger Blutkrebstestes zu erleben war.

Liquid Biopsy oder doch Liquid Profiling

„Liquid Biopsy“ ist ein ähnliches Versprechen, welches allerdings nicht (nur) auf die frühe Tumorerkennung abzielt, sondern vielmehr eine umfassende molekulare Charakterisierung einer Tumorerkrankung im Blut im Blick hat. Diese wird bislang im Tumorgewebe vorgenommen und ist notwendig für eine genaue diagnostische Einordnung, die Abschätzung der weiteren Prognose und zur Stratifizierung der Patienten für passgenaue, zielgerichtete Antikörper- und/oder Immuntherapien. Allerdings ist Tumorgewebe nur invasiv zu gewinnen und einzelne Biopsien bilden nicht immer zuverlässig die molekulare Heterogenität verschiedener Tumoranteile ab. Nachdem Tumorzellen und ihre Bestandteile – wie DNA, RNA, miRNA, Proteine und extrazelluläre Vesikel – ins Blut abgegeben werden und darin



Prof. Dr. Stefan Holdenrieder

mit entsprechend sensitiven Methoden nachgewiesen werden können, bietet sich die nur minimalinvasive Untersuchung des Blutes als diagnostische Alternative oder Ergänzung an.

Der zusammengesetzte Begriff „Liquid + Biopsy“ wurde zunächst für den Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen im Blut kreiert und später dann auf die Charakterisierung von Tumorspezifischen Merkmalen auf zellfreier Tumor-DNA (ctDNA) – wie Mutationen, SNPs, Fusionen, Rearrangements, Copy Number Variations, epigenetische DNA-Methylierungen – auf Tumorassoziierte RNA, (exosomale) miRNAs und weitere Marker ausgedehnt (Abbildung 1). Bei dieser Betrachtung kommt jedoch zu kurz, dass bei einer „echten

Biopsie“ auch die Tumormorphologie, Tumorränder, Histologie, das Grading und das Tumormikroenvironment mit beurteilt werden. Bei der Blutuntersuchung erfolgt die molekulare Charakterisierung und Prognoseeinschätzung lediglich aufgrund des freigesetzten Materials, die allerdings mehrmals während des Krankheits- und Therapieverlaufs durchgeführt werden kann. Somit handelt es sich mehr um ein individuelles molekulares „Liquid Profiling“ – und eine Erweiterung der in der Labormedizin lange etablierten Diagnostik mit Tumor-assoziierten Proteinmarkern.

Hochsensitiver Mutationsnachweis im Blut

Hochsensitive Verfahren wie digitale droplet (dd) PCR können einzelne oder Kombinationen von Mutationen auf ctDNA im Blutplasma mit einer Auflösung bis zu 0.01 % nachweisen und erreichen eine hohe Konkordanz > 90 % mit dem Mutationsstatus im Tumorgewebe. Allerdings sind ein ausreichendes Probenausgangsvolumen, eine standardisierte Präanalytik und Analytik zu gewährleisten. Bei nicht zugänglichem oder verwertbarem Tumorbioptie-Material ist somit mittels ddPCR eine gezielte Mutationsdiagnostik im Blut möglich. Beispiele hierfür sind das RAS-Mutationspanel beim kolorektalen Karzinom als „Companion Diagnostik“ für eine EGFR-Inhibitortherapie sowie sensitivierende und Resistenz-bildende EGFR-Mutationen für die gezielte Wahl eines Tyrosinkinase-Inhibitors beim Lungenkarzinom.

Studien beim Pankreaskarzinom haben gezeigt, dass mutiertes (mt) KRAS auf Plasma ctDNA im Gegensatz zum Gewebe prognostisch und prädiktiv für das Ansprechen einer Chemotherapie war. Darüber hinaus zeigte während der Therapie ein schnelles und vollständiges Absinken der mtKRAS-Level auf ctDNA innerhalb weniger Wochen ein erfolgreiches Ansprechen, erneut ansteigende Werte hingegen eine Resistenzbildung und Progression an. Beim kolorektalen Karzinom kann die Expansion von mtKRAS-positiven Klonen während einer EGFR-Inhibitortherapie und der mtKRAS-Reduktion danach zur individualisierten Patientenbetreuung genutzt werden, um eine erneute EGFR-Antikörpertherapie zu initiieren (Cricket-Studie), die v. a.

dann erfolgversprechend ist, wenn im Plasma keine KRAS-Mutationen nachweisbar sind. Für diese seriellen quantitativen Messungen sind jedoch umfangreiche analytische Validierungen und Qualitätskontrollen erforderlich. Das Referenzinstitut für Bioanalytik bietet hierfür seit Kurzem entsprechende Ringversuchsprogramme an.

Trend zum Next Generation Sequencing

Die umfassende molekulare Charakterisierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) ist ein unverkennbarer Trend beim Liquid Profiling solider Tumore. Eine Vielzahl von ständig weiter verbesserten Methoden kann zur gezielten (targeted) Sequenzierung eines ca 10–70 Gene umfassenden Panels eingesetzt werden. Bei entsprechender Fragestellung und Kapazität können auch Exom- oder Genom-weite Sequenzierungen durchgeführt werden. Die anfängliche Fehlerrate dieser Methode konnte durch Einführung von molekularen Barcodes bereits drastisch gesenkt werden. Sensitivität und Tumor-Spezifität können zudem durch Tumor-proximale Probengewinnung und Fragment-längen-Anreicherung von ctDNA verbessert werden. Dabei macht man sich zunutze, dass TumordNA im Vergleich zu genomischer DNA etwa 20 Basenpaare kürzer ist (Abb. 2).

Die NGS-basierte Untersuchung breiter Genpanel erlaubt auch die Detektion von seltenen oder neuen Treiber-Mutationen sowie eine Tumor-unabhängige molekulare Charakterisierung. Vor Kurzem wurde ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit einem fortgeschrittenen NTRK-Fusionsgen-positiven Tumor zugelassen, ungeachtet seiner primären Lokalisation. Dies unterstreicht die zunehmende Relevanz der Molekulargenetik für die Tumorklassifizierung und Medikamentenentwicklung.

Liquid Profiling bei Immuntherapien

Bei Therapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist bei diversen Tumorarten die Bestimmung der Tumor Mutational Burden (TMB) inzwischen Voraussetzung für die Gabe der kostspieligen Therapien. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass ein Tumor mit einer

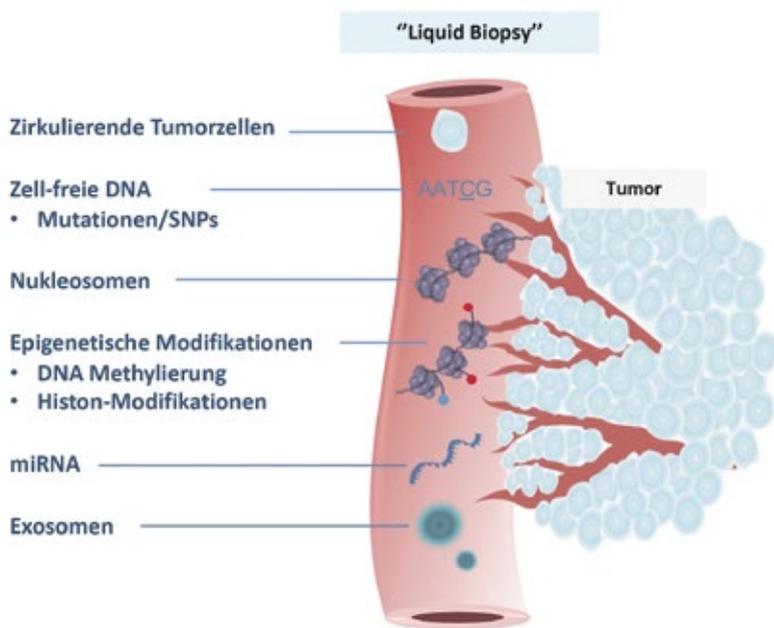


Abb. 1: Freisetzung von zirkulierenden Tumorzellen oder Nukleinsäuren mit Tumorspezifischen Charakteristika vom Tumor in die Blutbahn.

Foto: V. Ungerer

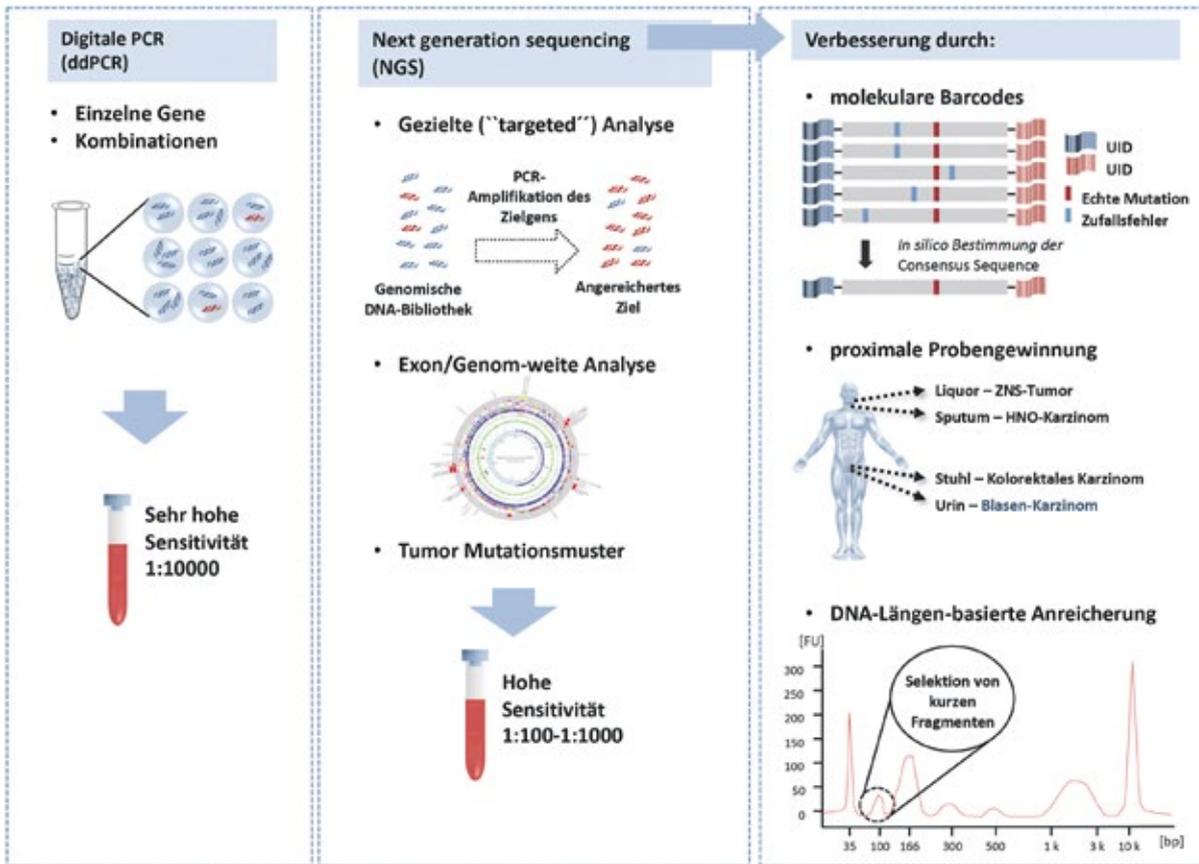


Abb. 2: Verfahren zur gezielten oder umfassenden Charakterisierung von Tumor-Mutationen auf zellfreier DNA im Blut.

Foto: V. Ungerer

hohen DNA-Fragilität, die sich in einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) oder einer hohen TMB niederschlägt, eine größere Anzahl an Tumor-Neoantigenen produziert, die indirekt durch reaktivierte Immunzellen adressiert werden können. Während die Exom-weite oder mehrere

100-Gene umfassende, Panel-basierte TMB-Bestimmung im Gewebe bereits Standard ist, ist die Plasma TMB-Diagnostik derzeit noch in der Etablierungs- und Validierungsphase. Bei der quantitativen Analyse (Mutationen/Megabase) ist zu berücksichtigen, dass mit den Tumor-Mutationen auch Mutationen aus genomischer DNA z.B. von hämatopoetischen Zellen interferieren können.

limitiert. Selbst bei „erschöpfender“ Sequenzierung konnte bei vielen Tumorarten keine zufriedenstellende Sensitivität erreicht werden. Im CancerSeek-Algorithmus verbesserte jedoch die Kombination von zellfreier (cf) DNA mit Tumor-assoziierten Proteinen sowohl die Sensitivität und Zuordnung der Tumorlokalisation. Neue vielversprechende Ansätze sind die Untersuchung des epigenetischen Methylierungsmusters auf cfDNA. Mittels Methylom-Analyse gelang nicht nur eine sensitive Tumorerkenkung, sondern auch deren Klassifizierung. Ebenso konnten durch die Analyse des Fragmentierungsmusters von cfDNA mittels „Machine Learning“-Verfahren frühe Tumore von gesunden Kontrollen

zuverlässig unterschieden und den entsprechenden Lokalisationen zugeordnet werden. Allerdings müssen diese Ansätze noch unabhängig validiert werden.

Beyond Cancer

Die cfDNA-Diagnostik ist bereits etabliert bei der Charakterisierung fetaler DNA in maternalem Blut zur vorgeburtlichen Erkennung kindlicher Erbkrankheiten. Auch nach Transplantationen ist die Detektion von erhöhten Mengen an Spender-DNA im Empfänger-Blut mit Komplikationen und ungünstiger Prognose assoziiert. Bei Sepsis, Myokardinfarkt und Schlaganfall gibt es zahlreiche genomische Prognosemarker. In der Blutzirkulation werden (exosomale) RNA und miRNA- sowie epigenetische Markerpanel hinsichtlich Risikostratifizierung und Prognose untersucht.

Die molekulare Krankheitsklassifizierung und die individuelle Patientenbetreuung im Krankheitsverlauf durch „Liquid Profiling“-Diagnostik erfordert eine schnelle, hochqualitative Hochdurchsatz-Analytik sowie eine kompetente Befundinterpretation. Die Labormedizin kann hierbei – und insbesondere bei quantitativen Analysen von Blutproben und Körperflüssigkeiten – ihre Expertise in effizienter Logistik, Präanalytik, Analytik und umfassender Qualitätssicherung einbringen. Für eine bestmögliche diagnostische Beratung ist ein interdisziplinärer Dialog zwischen Labormedizin, Pathologie, Humangenetik und Radiologie wünschenswert, um die Potentiale dieses neuen Diagnostikfeldes zu heben.

Autor:

Prof. Dr. Stefan Holdenrieder
 Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin
 Deutsches Herzzentrum München
 Holdenrieder@dhm.mhn.de
 www.dhm.mhn.de

Info:

Zirkulierende Nukleinsäuren mit Tumor-spezifischen Veränderungen sind im Blut v. a. in fortgeschrittenen Tumorstadien nachweisbar und können zur Prognoseabschätzung dienen.

Früherkennung von Tumoren: der „Holy Grail“

In frühen Tumorstadien ist die Freisetzung von ctDNA ins Blut deutlich geringer, was die Früherkennung mittels Nachweis von Tumormutationen

Elektronische Laborbücher

Ein wichtiger Baustein bei der Dokumentation von Forschungsprozessen und den dabei erhobenen Rohdaten ist das Laborbuch – heute überwiegend in elektronischer Form als Electronic Lab Notebook, kurz ELN. Der Auswahl eines geeigneten Tools liegt ein komplexer Entscheidungsprozess zugrunde. Der jetzt von ZB MED veröffentlichte ELN-Wegweiser „Elektronische Laborbücher im Kontext von Forschungsdatenmanagement und guter wissenschaftlicher Praxis – ein Wegweiser für die Lebenswissenschaften“ gibt dabei umfassende Hilfestellungen.

Die beiden ZB MED-Expertinnen Birte Lindstädt und Beatrix Adam haben zunächst aus Interviews mit Fachleuten Best-Practice-Beispiele abgeleitet. In

Elektronische Laborbücher im Kontext von Forschungsdatenmanagement und guter wissenschaftlicher Praxis – ein Wegweiser für die Lebenswissenschaften von Birte Lindstädt und Beatrix Adam

Foto: ZB MED



Infoboxen haben die sie hilfreiche Hinweise – zumeist Webressourcen – zusammengetragen. Zwei Toolboxes

können als nachnutzbare Werkzeuge individuell angepasst werden. Darüber hinaus gibt der ELN-Wegweiser konkrete Handlungsempfehlungen für Auswahl, Test und Einführung eines elektronischen Laborbuchs. So gibt der Leitfaden Verantwort-

lichen für Informationsinfrastrukturen sowie Forschenden notwendige Informationen rund um ELNs an die Hand. Dies unterstützt sie darin, den Entscheidungsprozess zur Auswahl eines geeigneten Tools individuell und bedarfsgerecht gestalten zu können.

Alle ZB MED-Informationen rund um das Forschungsdatenmanagement sind eingebunden in Publisso, das ZB MED-Publikationsportal Lebenswissenschaften.

www.zbmed.de

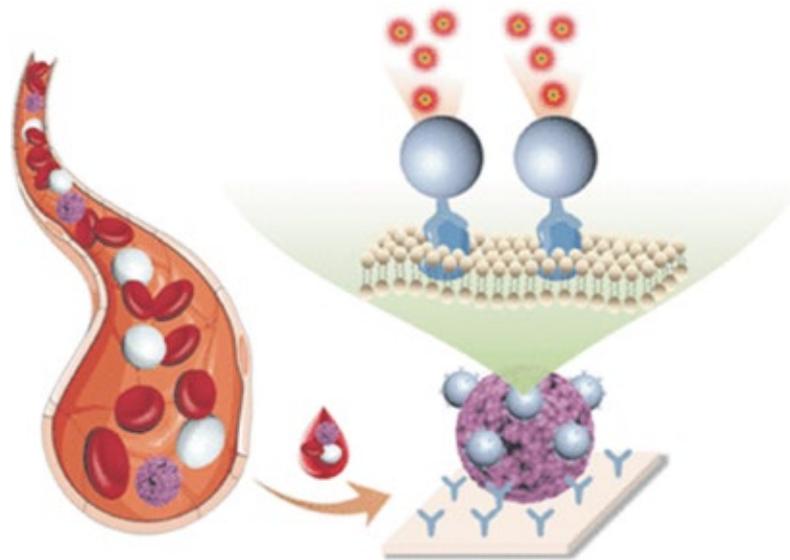
Direkter Nachweis zirkulierender Tumorzellen

Im Blut zirkulierende Tumorzellen dienen als Marker zur Früherkennung und Prognose von Krebserkrankungen.

■ Ihr Nachweis ist jedoch herausfordernd aufgrund ihrer geringen Menge. In der Zeitschrift Angewandte Chemie stellen Wissenschaftler einen ultrasensitiven Ansatz für die direkte Detektion zirkulierender Tumorzellen in Blutproben vor. Er basiert auf einer verstärkten, zeitaufgelösten Fluoreszenzmessung leuchtender Lanthanid-Ionen, die aus spezifisch an Tumorzellen bindenden Nanopartikeln freigesetzt werden.

Übliche Techniken zum Nachweis zirkulierender Tumorzellen benötigen eine aufwendige Anreicherung vor der Detektion, denn auf 10 Millionen Blutzellen kommt nur etwa eine Tumorzelle. Der neue Ansatz des Teams um Xiaorong Song, Xueyuan Chen und Zhuo Chen vom Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, der Fujian Agriculture and Forestry University sowie dem Fujian Cancer Hospital (Fuzhou, Fujian, China) kommt dagegen ohne Anreicherungsschritt aus und weist zirkulierende Tumorzellen sehr empfindlich direkt in Blutproben nach. Er basiert auf einer „Auflösungsverstärkte zeitaufgelöste Photolumineszenz“ genannten Methode und nutzt fluoreszierende Nanopartikel aus einer Komplexverbindung des Lanthanids Europium als Schlüsselkomponente.

Zunächst stellten die Forscher Antikörper gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) her, ein Glycoprotein, das in hoher Zahl auf der Oberfläche vieler Tumorzellen vorkommt und als diagnostischer Marker für Krebserkrankungen gilt. Die Vertiefungen von Mikrotiterplatten wurden mit den Antikörpern beschichtet, sodass in einer Blutprobe enthaltene



Im Blut zirkulierende Tumorzellen detektieren Forscher direkt mittels Fluoreszenzmessung leuchtender Lanthanid-Ionen.

Foto: Wiley-VCH

Tumorzellen fest in den Vertiefungen haften bleiben, während andere Blutbestandteile entfernt werden.

Mit den gleichen Antikörpern beschichteten die Wissenschaftler die Europium-haltigen Nanopartikel, die dann, in Lösung in die Vertiefungen gegeben, in großer Zahl spezifisch an die Tumorzellen binden. Ein anschließend zugegebener „Entwickler“ löst die Nanopartikel auf und setzt so Myriaden von Europium-Ionen frei. Von Bestandteilen der Entwicklerlösung werden diese sogleich gebunden und fest eingeschlossen. Dies sorgt für eine Verstärkung ihrer Fluoreszenz um ein Vielfaches.

Ein weiterer essenzieller Vorteil der Methode: Europium-Ionen sind sehr langlebige Fluorophore und fluoreszieren mehrere Mikrosekunden nach ihrer Anregung durch einen Lichtblitz. Da zeitaufgelöst gearbeitet wird, kann

die Messung zeitverzögert gestartet werden. Hintergrundsignale aufgrund der Autofluoreszenz von Zellbestandteilen halten dagegen nur wenige Nanosekunden an und sind dann bereits abgeklungen. Die Empfindlichkeit der Messungen steigt. So gelang den Forschern, bereits eine einzige Tumorzelle pro Mikrotiterplatten-Vertiefung nachzuweisen.

Tests mit Blutproben von Krebspatienten registrierten bereits 10 Zellen pro Milliliter Blut. 14 von 15 Tumorpatienten konnten mit der neuen Methode identifiziert werden. Die Zahl der Tumorzellen korrelierte dabei stark mit dem Stadium der Krebserkrankung der Patienten. ■■

Autor:

Dr. Karin J. Schmitz,
Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt a. M.
www.gdch.de

Impressum

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, jessen@wiley.com

Freie Redakteurin:
Bettina Baierl, Berlin
Nina Passoth, Berlin

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

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

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

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

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

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

Sonderdruck: 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@wiley.com
www.management-krankenhaus.de
www.gitverlag.com

Bankkonten
J.P. Morgan AG, Frankfurt
Konto-Nr. 6161517443, BLZ: 501 108 00
BIC: CHAS DE 33, IBAN: DE55501108006161517443
Druckauflage: 32.000 (1. Quartal 2019)

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 Unternehmern, 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

EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO)

Der Schutz von Daten ist uns wichtig: Sie erhalten die Zeitung M&K Management & Krankenhaus auf der gesetzlichen Grundlage von Artikel 6 Absatz 1 lit. f DSGVO („berechtigtes Interesse“). Wenn Sie diesen Zeitschriftenentwurf künftig jedoch nicht mehr von uns erhalten möchten, genügt eine kurze formlose Nachricht an Fax: 06123/9238-244 oder wileygit@vusevice.de. Wir werden Ihre personenbezogenen Daten dann nicht mehr für diesen Zweck verarbeiten. Wir verarbeiten Ihre Daten gemäß den Bestimmungen der DSGVO. Weitere Infos dazu finden Sie auch unter unserem Datenschutzhinweis:

<http://www.wiley-vch.de/de/ueber-wiley/impressum#datenschutz>

Index

Abbott	10, 13	Leibniz-Institut für Photonische Technologien, Jena	19
AG Diabetes und Technologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Ulm	20	MIPS Deutschland	19
Axon LAB AG	22	MVZ Labor Passau	5
Bioscientia Institut für Med. Diagnostik	27	Ortho Clinical Diagnostics	21
Deutsches Herzzentrum München	28	Otto-von-Guericke Universität Magdeburg	14
Deutsches Rheuma Zentrum Berlin	18	Referenzinstitut für Bioanalytik	31
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3	Sonic Healthcare Deutschland	27, 32
Dorner GMBH & CO.KG	11	TH Wildau	8
Euroimmun AG	7, 26	Trillium, Medizinischer Fachverlag	5
Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt a.M.	22, 30	Universitätsklinikum Freiburg	12
ISG Intermed Service GMBH	2	Universitätsmedizin Greifswald	6
LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen	23	Vinzenz von Paul Kliniken Stuttgart	5

REFERENCE INSTITUTE FOR BIOANALYTICS

EQAS 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





**SONIC
HEALTHCARE**
GERMANY



**NEU:
Pathologie und
Genetik aus
einer Hand**

65 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 28**
BERLIN

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

 **LABOR STABER**
Medizinische Diagnostik

 **MEDIZINISCHES
LABOR**
BREMEN

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

 **LABOR LADEMANNBOGEN**
MEDIZINISCHE EXPERTISE

 **MVZ TRIER**
Histologie • Zytologie
Molekulare Diagnostik

 **MEDIZINISCHES
LABOR**
OLDENBURG