

Diagnostik im Dialog

Newsletter der Roche Diagnostics GmbH

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



Jürgen Redmann

mit der 23. Ausgabe unseres Newsletters Diagnostik im Dialog begrüße ich Sie herzlich im neuen Jahr – ein Jahr, das mit grundlegenden Änderungen im Gesundheitssystem gestartet ist.

Seit 1. Januar 2009 ist der Gesundheitsfonds in Kraft, der das deutsche Gesundheitssystem auf eine völlig neue Basis stellt. So zahlen erstmals alle gesetzlich Krankenversicherten den gleichen Beitragssatz. Auch werden Beitrags- und Steuergelder zentral an die Krankenkassen verteilt und über Steuerzuschüsse zusätzliche Finanzmittel für das deutsche Gesundheitssystem zur Verfügung gestellt. Das neue Finanzierungssystem macht die Leistungen der Krankenkassen beim Leistungs- und Kostenmanagement transparent. Dies wird zu mehr Wettbewerb im Gesundheitswesen führen und den Gestaltungsspielraum für alle Beteiligten erweitern.

Ein besonders wichtiges Element des Gesundheitsfonds ist der morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich, über den die Krankenkassen für insgesamt 80 vom Bundesversicherungsamt festgelegte Indikationen zusätzlich Gelder aus dem Gesundheitsfonds erhalten, zum Beispiel für Sepsis / Schock und HIV / AIDS. Die Krankenkassen können auf dieser Basis für chronisch Kranke gute und vernünftige Versorgungsverträge abschließen mit Leistungserbringern, die ihnen dafür optimale Angebote bieten. Unter diesen Rahmenbedingungen lassen sich Behandlungsstrategien mit dem Einsatz innovativer Diagnostika entwickeln, die auch unter wirtschaftlichen Aspekten einen medizinischen Mehrwert für Ärzte und Patienten generieren. Ziel ist es, die Behandlungsqualität zu steigern und Kosten einzusparen.

Mit unseren Produkten, Dienstleistungen und Konzepten werden wir die Chancen, die der Gesundheitsfonds insbesondere für die Labordiagnostik bietet, nutzen und mit Ihnen zusammen die Zukunft gestalten.

Ihr Jürgen Redmann

In der heutigen Ausgabe von Diagnostik im Dialog bildet die Infektiologie mit spannenden Neuigkeiten den Schwerpunkt. Im Detail erwarten Sie folgende Themen in dieser Ausgabe:

- Mannheimer „Nacht der Ausbildung“
- Das 1000-Genome-Projekt
- Schnelles und einfaches MRSA-Screening
- COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0
- Kardiale Troponine: Wie wenig ist zuviel?
- Sepsis – Das Immunsystem im Kampf gegen Erreger
- Erste Hilfe für Laboratorien kommt gut an
- Ausgewählte Kongresse und Veranstaltungen bis Mai 2009

Roche Diagnostics Intern

Mannheimer „Nacht der Ausbildung“

[Ausbildung live erleben](#)

Seit drei Jahren ist Roche mit neun weiteren Mannheimer Ausbildungsbetrieben bei der „Mannheimer Nacht der Ausbildung“ vertreten. Diese Großveranstaltung steht unter der Schirmherrschaft des Oberbürgermeisters und wird von der IHK Rhein-Neckar als Kooperationspartner unterstützt. An einem Freitag im September zwischen 18 und 23 Uhr präsentiert sich die Ausbildungsabteilung den Schülern und Eltern mit zahlreichen Aktionen, Informationen über die Ausbildungsberufe bei Roche und wertvollen Bewerbungstipps. Die Jugendlichen und ihre Eltern haben die Möglichkeit, unmittelbar Kontakt zu den Ausbildern und Auszubildenden aufzunehmen und das breite Ausbildungsspektrum in rund



20 Ausbildungsberufen im naturwissenschaftlichen, kaufmännischen, IT und technischen Umfeld kennen zu lernen. Bei einer Laborrallye, beim PC-Basteln oder in der „lebendigen Werkstatt“ können die Besucher eigenhändig Arbeitsprozesse durchführen und somit einen Einblick in den Azubialltag erhalten.

Berufsübergreifend findet außerdem ein Bewerbertraining für alle Ausbildungsplatzsuchenden und interessierten Eltern statt, in dem wertvolle Tipps für Bewerbungen, Einstellungstests und Vorstellungsgespräche gegeben werden. Neben wertvollen Informationen und vielen Eindrücken können die Besucher auch kleine Souvenirs mit nach Hause nehmen, wie etwa die eigenhändig abgefüllte Handcreme oder das Erinnerungsfoto aus dem Fotoshooting.

Die Ausbildungsabteilung freute sich über den regen Betrieb und die positive Resonanz von 1 850 Besuchern im letzten Jahr und ist sehr gespannt auf die vierte „Nacht der Ausbildung“, die voraussichtlich am Freitag, den 25.09.2009 stattfindet.

Weitere Informationen zu der Veranstaltung finden Sie im Internet unter: www.mannheims-nacht-der-ausbildung.de.



Ihre Ansprechpartnerin:
Sandra Kippenhan
06 21 – 759 15 40
sandra.kippenhan@roche.com

Markt und Medizin

Das 1000-Genome-Projekt

Das 1000-Genome-Projekt ist ein internationales Forschungskonsortium, das einen neuen Katalog des menschlichen Genoms erstellen wird, der die biomedizinisch relevanten DNA-Variationen in einer bisher nicht gekannten Auflösung darstellen soll. Zu den Organisationen, die bereits wesentliche Unterstützung zugesagt haben, gehören: Beijing Genomics Institute, Shenzen (China), Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge (England) sowie das National Human Genome Research Institute (USA). Im Sommer 2008 schlossen sich folgende drei Forschungsunternehmen, welche sich bereits bei der Entwicklung neuer Sequenzierverfahren auszeichneten, dem Konsortium an: **454 Life Sciences** (ein Roche-Unternehmen und Entwickler des Genome Sequencer FLX) aus Branford, USA, Applied Biosystems, ein Unternehmen der Applied Biosystems Corp aus Foster City, USA und Illumina Inc. aus San Diego, USA.



Durchführung einer Sequenzierung auf dem Genome Sequencer FLX von Roche

Der genetische Bauplan (Genom) von zwei beliebigen Menschen stimmt zu 99 % überein. Dennoch enthält der verbleibende Bruchteil des genetischen Materials, durch den sich die Menschen unterscheiden, wertvolle Anhaltspunkte über individuelle Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit für Erkrankungen sowie der Reaktion auf Medikamente oder Umweltreize. Das 1000-Genome-Projekt baut auf dem International HapMap Project auf, das einen umfassenden Katalog der menschlichen Genvariationen hervorgebracht hat – Variationen, die als Haplotypen bezeichnet werden. Der HapMap-Katalog bildet das Fundament für die seit kurzem in großer

Zahl ausgeführten Genom-spezifischen Studien, in denen über 130 genetische Varianten identifiziert werden konnten, die im Zusammenhang mit zahlreichen Erkrankungen stehen, darunter Diabetes (Typ 2), Herzkrankheiten, Prostata- und Brustkrebs, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen sowie auch mehrere Geisteskrankheiten.

Der HapMap-Katalog identifiziert jedoch lediglich genetische Varianten, die mit einer Häufigkeit von 5 % oder darüber auftreten. Der vom 1000-Genome-Projekt erstellte Katalog wird dagegen weitaus mehr Details des menschlichen Genoms und seiner Variationen bei Menschen enthalten und genetische Variationen identifizieren, die sogar nur mit einer Häufigkeit von 1 % bei Genomen und sogar nur mit einer Häufigkeit von 0,5 % oder gar darunter bei Genen auftreten. Der Katalog des 1000-Genome-Projekts wird mit dieser hohen Auflösung die Grundlage für die erstrebenswerte Beschleunigung der Ausführung zukünftiger Studien zu spezifischen menschlichen Erkrankungen bilden.

Roche unterstützt die Erstellung eines höchst detaillierten Katalogs menschlicher genetischer Variationen

Jedes der drei Biotechnologie-Unternehmen hat sich im Rahmen der Pilotphase dazu bereit erklärt, die unglaubliche Menge von 75 Milliarden DNA-Basenpaaren zu sequenzieren, womit die Erstellung des 1000-Genome-Projekt-Katalogs wesentlich unterstützt wird. Das menschliche Genom enthält ungefähr 3 Mrd. Basenpaare. Daraus folgt, dass jedes der Unternehmen ca. 25 menschliche Genome und zusätzliche Sequenzierungsinformationen über die voraussichtliche Projektgesamtlaufzeit von drei Jahren bereitstellen wird.

Im Rahmen des Gesamtprojekts geht es um die Sequenzierung der Genome von mindestens 1 000 Personen aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen in aller Welt.

Angesichts der rapiden Entwicklungen auf dem Gebiet der Sequenzierungstechnik ist es nicht einfach, die Kosten für das Gesamtprojekt zu schätzen. Derzeit geht man von Kosten in Höhe von ca. 60 Mio. US\$ aus. Die Ergebnisdaten werden der Öffentlichkeit vom Lenkungsausschuss des 1000-Genome-Projekts zur Verfügung gestellt.

Dieses Projekt stellt unzweifelhaft die ehrgeizigste und umfassendste Studie dar, die je zum menschlichen Genom unternommen wurde und wird einen wichtigen Beitrag zur **personalisierten Medizin** leisten. Ergänzende Informationen über das Projekt finden Sie unter <http://www.1000genomes.org/>.



Ihr Ansprechpartner
Dr. Jörg Kleiber
06 21 – 759 43 54
joerg.kleiber
@roche.com

Produkte und Services

Schnelles und einfaches MRSA-Screening

In den letzten Jahren hat die Anzahl resistenter Krankenhauskeime weltweit und auch in Deutschland stetig zugenommen. Eine besondere Stellung nimmt der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) ein. Aufgrund der leichten Übertragung des Erregers und der schwer zu behandelnden Infektionen stellt MRSA Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen vor besondere Herausforderungen.

Der neue LightCycler®
 MRSA Advanced Test

Hochrechnung der MRSA-KISS-Daten 2007 auf Deutschland		
	Anzahl der MRSA-Fälle pro Jahr	Relativer Anteil des jeweiligen MRSA-Falls an allen MRSA-Fällen
MRSA-Fälle insgesamt	146.587	100%
mitgebrachte MRSA-Fälle	102.663	70,0%
> Kolonisation	76.237	52,0%
> Infektion	26.426	18,0%
noskomiale MRSA-Fälle	43.924	30,0%
> Kolonisation	24.702	16,9%
> Infektion	19.222	13,1%

Abb. 1: Seit 2003 hat das Nationale Referenzzentrum für Surveillance (NRZ) eine Datenbank (MRSA-KISS) zur Erfassung der MRSA-Inzidenz in deutschen Krankenhäusern etabliert (<http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/mrsa.htm>). Dieser Datensatz von zur Zeit 187 Krankenhäusern ermöglicht eine Hochrechnung der MRSA-Zahlen in Deutschland.

MRSA – Epidemiologie und Klinik

Die MRSA-Rate bezeichnet den Anteil der Methicillin-resistenten *S. aureus* an allen *S. aureus* Kulturen. Deutschland liegt mit einer MRSA-Rate von 22 % im europäischen Vergleich im Mittelfeld (EARSS Report 2005). Allerdings mit hohen Zuwächsen in den letzten 10 Jahren. Knapp 1 % der stationären Krankenhauspatienten pro Jahr sind MRSA-Träger, ein Drittel von ihnen entwickeln eine MRSA-Infektion (Abb. 1). Alle *Staphylococcus aureus* Stämme

besiedeln klinisch unauffällig Haut oder Schleimhäute, bevorzugt den Nasenvorhof (Kolonisation). Eine Infektion wird initiiert, wenn *S. aureus* durch eine Verletzung oder einen Katheter ins Gewebe oder den Blutstrom gelangt. Eine persistente *S. aureus*-Bakteriämie kann zu schweren Haut- und Weichgewebsinfektionen, Pneumonien oder einer Sepsis führen. Infektionen mit MRSA sind aufgrund der Resistenz deutlich schwieriger zu therapieren und MRSA-Stämme weisen häufig im Vergleich zu anderen *S. aureus* Stämmen eine höhere Virulenz auf.

MRSA-Surveillance

In den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zur Kontrolle von MRSA wird ein selektives Screening von Risikogruppen empfohlen. Der Nutzen des Screenings ist durch mehrere Studien belegt. In einer kürzlich publizierten Studie der Medizinischen Hochschule Hannover konnte nach Einführung

eines Screeningprogramms die Zahl der nosokomialen (im Krankenhaus erworbenen) MRSA-Infektionen um 57% reduzieren (Chaberny et al. 2008). Um möglichst schnell den MRSA-Status eines Patienten zu erfahren, werden seit einigen Jahren vermehrt PCR-Teste eingesetzt. Während kulturelle Nachweisverfahren 24 h–48 h für einen Befund benötigen, ermöglicht die PCR den MRSA-Nachweis in weniger als zwei Stunden. In einer Vergleichsstudie zwischen Kultur- und PCR-Screening wurde die Anzahl der MRSA-Transmissionen untersucht. Die Rate der Übertragungen beim PCR-Screening lag um 65% niedriger als beim kulturellen Screeningverfahren (Cunningham et al. 2006).

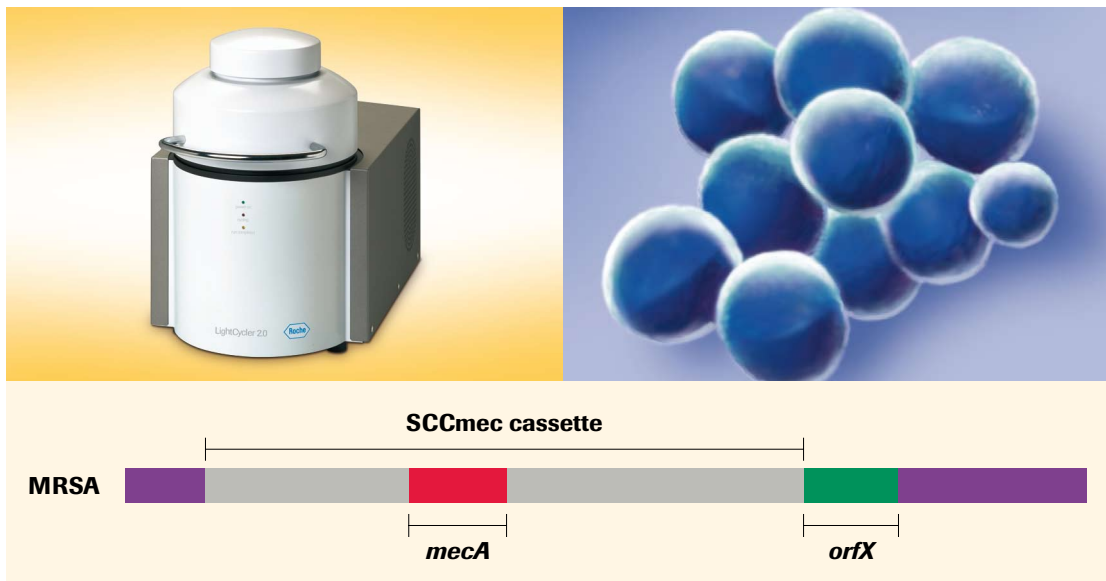


Abb. 2: *Staphylococcus aureus*, LightCycler® 2.0 IVD und Integrationsstelle der SCCmec-Kassette im *S. aureus* Genom (nicht maßstabsgetreu)

LightCycler® MRSA Advanced Test

Ab April 2009 ist der neue LightCycler® MRSA Advanced Test verfügbar. Der Test weist die Insertionsstelle zwischen der resistenzvermittelnden SCCmec-Kassette und dem *orfX*-Gen nach (Abb. 2). Dadurch kann MRSA von Methicilin-sensitiven *S. aureus* und anderen Staphylococccen differenziert werden. In den letzten Jahren sind immer neue MRSA-Stämme isoliert worden. Die Entwicklung der Primer und Sonden für den MRSA Advanced Test wurde mit 2 800 MRSA-Stämmen und 500 Nicht-MRSA-Staphylococccen überprüft. Der Test kann alle sechs bekannten SCCmec-Typen nachweisen.

Entscheidend für einen guten Screeningtest sind Sensitivität, Spezifität, Geschwindigkeit, und ein einfacher und damit ökonomischer Workflow. Bei der Entwicklung des LightCycler® MRSA Advanced Test wurde diesen Aspekten besonders Rechnung getragen. Der gesamte Ablauf vom Abstrich bis zum Befund dauert ca. 100 min. Die Probenvorbereitung beinhaltet wenige Schritte und kann ohne Pipetieren durchgeführt werden. Die erforderlichen Reagenzien sind vorportioniert. Das ermöglicht einen schnellen und kontaminationssicheren Arbeitsablauf. Für einen einzelnen Abstrichtupfer dauert die Probenvorbereitung nur 5–6 min. Es können Ansätze flexibel von einer bis zu 30 Proben ohne Reagenzverlust durchgeführt werden. Zur Qualitätssicherung wird in jeder Probe eine interne Kontrolle mitgeführt. Das bewährte AmpErase System, das verschleppte Amplifikate vor der PCR abbaut, sichert vor falsch-positiven Ergebnissen. Klinische Ergebnisse zur Testperformance im Vergleich zur Kultur stehen demnächst zur Verfügung. Unabhängig davon, ob kleiner oder großer Durchsatz, aufgrund der Geschwindigkeit, der einfachen Durchführung und der Ergebnissicherheit ist der LightCycler® MRSA Advanced Test ein idealer Screeningtest, der mit wenig Aufwand implementiert werden kann.



Ihr Ansprechpartner:
Dr. Achim Haecker
 06 21 – 7 59 93 73
 achim.haecker
 @roche.com

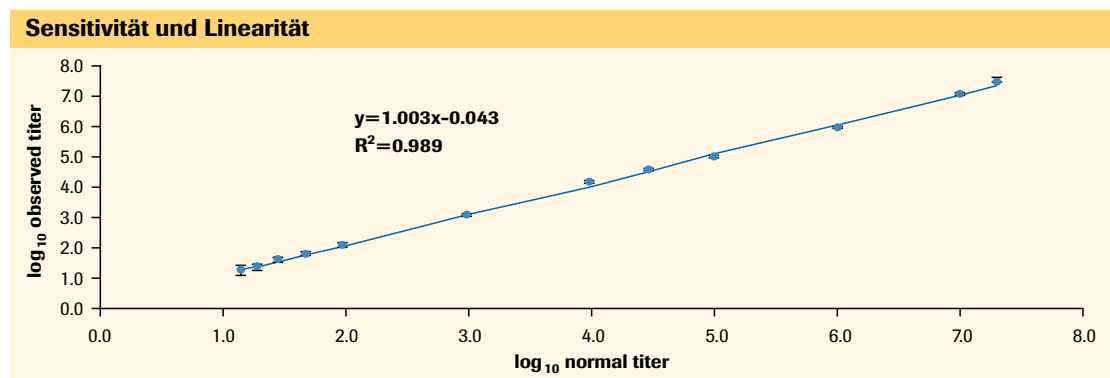
COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0

Was sich bereits bei der neuen Version des COBAS® TaqMan® Chlamydien-Tests als Erfolgskonzept erwiesen hat, wird ab Februar 2009 erstmalig mit einem quantitativen COBAS® TaqMan® HIV-Test verfügbar sein: die **Dual-Target-Detektion**. Grundsätzlich bietet sich die **Dual-Target-Detektion** an, wenn der nachzuweisende Erreger aufgrund seiner biologischen Variabilität häufig genetische Poly-

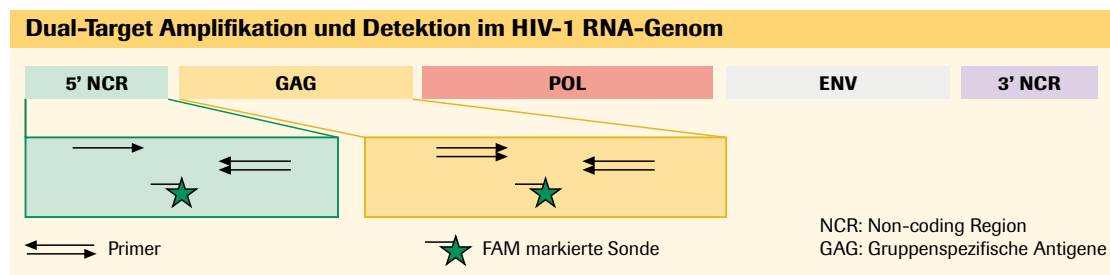
Neu: jetzt mit Dual-Target-Detektion!

morphismen bildet. Retroviren zeichnen sich im Allgemeinen aufgrund der relativ hohen Fehlerrate bei Transkriptionsprozessen durch Variantenreichtum aus, und beim HI-Virus wirken Medikamente und das Immunsystem zusätzlich als starke Selektionsfaktoren. Aus diesen Gründen hat Roche bereits Anfang der 90er Jahre ein **Global Surveillance Programm** etabliert, in dem HIV-Sequenzen der Los Alamos Database erfasst und durch klinische Proben aus internationalen Kooperationen kontinuierlich ergänzt werden. Der Bestand ist bereits auf über 10 000 Sequenzen angewachsen. Parallel dazu wurden die PCR-Reagenzien weiterentwickelt, um nicht nur eine annähernd 100 %-ige Testspezifität, sondern gleichzeitig auch eine hohe Sensitivität zu erreichen. Denn für ein möglichst sicheres Therapiemonitoring der HIV-Infektion fordert die **S3-Leitlinie der AWMF¹⁾** für die quantitative Bestimmung der HIV-RNA den **sensitivsten erhältlichen Test** einzusetzen.

Mit einer **Sensitivität von 20 HIV-1 Kopien/ml** erfüllt COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 als CE-IVD-markierter kommerzieller Test diesen hohen Anspruch. Da der Test einen **linearen Bereich von 20 bis 10⁷ Kopien/ml** aufweist, kann der HIV-1 Titer auch bis zur Nachweisgrenze quantifiziert werden.



Ermöglicht wird diese Testperformance durch das Dual-Target-Prinzip. In der Version 2.0 des COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Testes werden zwei hochkonservierte Regionen der HIV-1 RNA in einer Multiplex-Real-Time-PCR simultan erfasst: 4 Primer amplifizieren ein 154 Bp-Produkt in der GAG-Region und 3 Primer amplifizieren ein 134 bp-Produkt im nicht-codierenden 5'-Ende, der späteren LTR-Region des Provirus. Die targetspezifischen Sonden sind beide FAM-markiert und generieren summiert ein höheres Fluoreszenzsignal als beim Nachweis nur eines Targets.



Da COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Tests auf den 1. Internationalen HIV-1 RNA Standard der WHO standardisiert sind und die höheren Fluoreszenzwerte in neuen Test-Definition-Files (TDF) zur Virustiter-Berechnung berücksichtigt werden, korrelieren quantitative Ergebnisse der Version 2.0 sehr gut mit denen der Version 1.0 ($R^2 = 0,936$). Ein weiterer Vorteil des Dual-Target-Prinzips ist neben der Erfassung der **HIV-1 Gruppe M** (Subtypen A–H) die neue Inklusivität der **HIV-1 Gruppe O** und eine prinzipiell **höhere Testsicherheit** bei genetischer Variabilität des HIV-1. Über die **Mismatch-Toleranz** hinausgehend, die mit mehreren Primern pro Target und über chemische Modifikationen der Nukleotide erreicht wird, erkennt die Dual-Target-Detektion auch HIV-1 Varianten mit bisher unbekanntem Polymorphismen.

Der quantitative HIV-1 Test v2.0 ist auf dem Analysesystem COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® 48 und der vollautomatisierten Hochdurchsatz-Variante COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® einsetzbar. Workflow und Testzeiten bleiben im Vergleich zur Version 1.0 unverändert.

1) AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://www.awmf-leitlinien.de/>



Ihre Ansprechpartnerin:
Dr. Andrea Hülsen
06 21-7 59 86 22
andrea.huelsen
@roche.com

Kardiale Troponine: Wie wenig ist zu viel?

Hoch sensitive Troponin Tests erfordern eine neue Interpretation

Die kardialen Troponine (cTn) sind ein Aushängeschild der modernen Labordiagnostik. Selten hat ein einzelner Laborwert jenen hohen Stellenwert erlangt, wie das cTn in der Diagnostik des Akuten Koronarsyndroms (AKS). Die große diagnostische Aussagekraft der cTn leitet sich aus der hohen Gewebespezifität ab. Damit ist auch die klinische Spezifität für die Diagnose eines Myokardinfarkts unbestritten hoch. Aber wie viel Augenmerk liegt auf der klinischen Sensitivität? Kann der Anstieg der cTn nach Myokardinfarkt früher erfasst werden, indem der Cut-Off abgesenkt wird? So wird von vielen kardiologischen Fachgesellschaften gefordert, **das 99. Perzentil** einer gesunden Referenzpopulation als Cut-Off einer pathologischen Troponin-Erhöhung zu definieren, sofern der eingesetzte Test bei dieser Konzentration eine Gesamt-Impräzision von < 10 % VK aufweist. Alternativ solle der Cut-Off bei der 10 % VK Präzisionsgrenze des jeweiligen Tests liegen. Die Frage ist, ob bei dieser niedrigen Cut-Off-Grenze (99. Perzentil) dann aber auch leicht erhöhte Troponin-Konzentrationen erfasst werden, ohne dass ein akuter Myokardinfarkt vorliegt? Und welche klinische Wertigkeit besitzen diese Werte? Zeigen konstant leicht erhöhte cTn-Werte schon ein Risiko für kardiale Ereignisse an?

Elecsys Troponin T 4. Generation		Elecsys Troponin T high sensitive	
Cut-Off ← WHO	> 0,1 ng/ml	> 0,1 ng/ml	Cut-Off WHO →
Cut-Off ← ESC/AHA	10% VK: 0,03 ng/ml	99. Perzentil, VK < 10%: 14 pg/ml	Cut-Off ESC/AHA →
	99. Perzentil: 0,01 ng/ml		

Um diese Fragen vor der Einführung unseres hochsensitiven Troponin-Tests **Elecsys® Troponin T hs** zu beantworten, luden wir erfahrene Kardiologen und Labormediziner zu einer **Diskussionsrunde** zu uns nach Mannheim ein. Prof. Dr. Baum (Ludwigsburg), Prof. Dr. Bertsch (Nürnberg) und Prof. Dr. Giannitsis (Heidelberg) diskutierten unter Berücksichtigung der neuesten Studienergebnisse mit unseren Testentwicklern und Produktmanagern die Vor- und Nachteile verschiedener Cut-Off-Grenzen bei Verwendung hochsensitiver Troponin-Tests.

Die rege Diskussion führte zu einem deutlichen Ergebnis: Die Verwendung des niedrigen Cut-Offs (99. Perzentil) hat mehr Vor- als Nachteile.

Vorteile:

- Deutlich **früherer Nachweis** einer Erhöhung von cTn bei akutem Myokardinfarkt
- Selbst leichte cTn-Erhöhlungen besitzen eine hohe **prognostische Bedeutung** für einen nachfolgenden Myokardinfarkt / Tod oder Reinfarkt
- Es gibt Hinweise, dass niedrige cTn-Konzentrationen geeignet sein könnten, die Wahl der **Therapiestrategie** (Intervention, Medikation) zu erleichtern

Nachteile:

- Konstant leicht erhöhte cTn-Konzentrationen bei **chronischen Erkrankungen** (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen etc.) erschweren eine Interpretation der cTn-Werte bei Verdacht auf ein akutes Geschehen.

In der Diskussion wurde hervorgehoben, dass bei Verwendung eines niedrigeren Cut-Offs die Interpretation der (niedrigen) Troponinwerte im **klinischen Kontext** von höchster Bedeutung ist. Die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms ergibt sich aus unterschiedlichen Indikatoren wie der Art der Symptome, Zahl der Risikofaktoren, Diabetes mellitus, EKG-Veränderungen und natürlich dem Troponin.

Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass für die Interpretation der cTn-Werte die **Dynamik** (Anstieg/Abfall innerhalb von Stunden) der cTn-Werte beachtet werden muss. Diese Empfehlungen leiten sich aus der „Universal Definition of Myocardial Infarction“ (Thygesen et al. Circulation 2007;116;2634-2653) ab. Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt sind (Auszug): Der Nachweis von **cTn oberhalb der 99. Perzentile** mit einem **Anstieg und/oder Abfall** der Konzentration **und mindestens ein zusätzliches Kriterium**:

- Symptome einer Ischämie
- EKG-Veränderungen, die eine neue Ischämie anzeigen (neue ST-Streckensenkungen, oder neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock)
- Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
- Nachweis eines neuen Infarktareals durch neue Bildgebungsverfahren oder eine neu entstandene regionale Wandbewegungsstörung.

Es wurde ebenfalls diskutiert, ob in kleinen Krankenhäusern ohne kardiologische Facharzt-Unterstützung auch unter Verwendung eines hochsensitiven Troponin-Tests zunächst der bisherige Cut-Off (10 % VK des bisherigen Assays oder nach WHO Empfehlung) beibehalten werden sollte. Die Erfahrungen aus Häusern mit kardiologischem Schwerpunkt könnten dann zu einem späteren Zeitpunkt bei diesen Häusern einfließen. Die Experten kamen überein, dass in Arztpraxen, Stationen und Notaufnahmen die Troponin-Schnelltests weiterhin zur Bestätigung eines klinischen Verdachts auf ACS mit hoher Spezifität verwendet werden können. Insbesondere bei Troponin T bleibt der Vorteil übereinstimmender Patientenwerte von Elecsys® Troponin T und des **cobas h 232** Systems im quantitativen Messbereich des Schnelltests erhalten.

Zusammenfassend ist deutlich geworden, dass die kardiologische Diagnostik durch die Detektion geringgradiger cTn-Erhöhungen ein wertvolles Hilfsmittel hinzugewonnen hat. Wie bei jedem Präzisionswerkzeug ist auch hier die richtige Handhabung der Schlüssel zum Erfolg!

Elecsys® Troponin T high sensitive: Vorstoß in eine neue Dimension

Von den kardiologischen Fachgesellschaften ESC und AHA wird das 99. Perzentil einer gesunden Referenzpopulation als Cut-Off einer pathologischen Troponin-Erhöhung definiert. Die zusätzliche Forderung, dass die Troponin-Tests bei dieser Analytkonzentration eine Gesamtimpräzision von < 10 % VK aufweisen, wird jedoch nur von wenigen Testsystemen erfüllt. **Elecsys® Troponin T high sensitive erfüllt diese hohen Anforderungen an die moderne Labordiagnostik.** Eine neu durchgeführte Referenzbereichsstudie ermittelte mit **Elecsys® Troponin T high sensitive** bei gesunden Blutspendern einen 99. Perzentil von 0,014 ng/ml. Um Rundungseffekte und Fehler zu vermeiden, wird die neue Werte-Dimension pg/ml empfohlen. Somit liegt der 99. Perzentil des Referenzbereichs bei **14 pg/ml**. Die Präzision des **Elecsys® Troponin T high sensitive** ist abhängig vom verwendeten Analysensystem. Maßgeblich für die Definition der Gesamt-Impräzision war für uns die Performance des Systems mit der geringsten Präzision: Elecsys® 2010 / Troponin T STAT. Die Gesamt-Impräzision von 10 % VK liegt hier bei 13 pg/ml.



Ihr Ansprechpartner:
Dr. S. Schneider-Hirsch
 06 21 – 7 59 63 53
 stefan.schneider-hirsch
 @roche.com

Elecsys® Troponin T high sensitive: Zusammenfassung der Spezifikationen	
Referenzbereich 99. Perzentil	14 pg/ml (0,014 ng/ml)
Funktionale Sensitivität (VK = 10%)	13 pg/ml (0,013 ng/ml)
Untere Nachweisgrenze	<5 pg/ml (<0,005 ng/ml)
Testdauer	9 bzw. 18 Minuten

Sepsis – Das Immunsystem im Kampf gegen Erreger

Definition von Sepsis

Man versteht darunter eine schwere systemische Entzündung – meistens als immunologische Antwort des Patienten auf eine Infektion. Das klinische Bild einer Sepsis findet man auch ohne Erregernachweis bei Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen oder bei schweren Verletzungen. Im frühen Stadium oder ohne Nachweis einer Infektion spricht man von einem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“, kurz SIRS genannt. Die Abgrenzung zur Sepsis erfolgt durch mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Hinweise auf eine Infektion.

Neue Parameter zum
 Management von
 Intensivpatienten

Bedeutung der Sepsis

In Deutschland erkranken jährlich etwa 79 000 Menschen an einer Sepsis und etwa 75 000 Menschen an einer schweren Sepsis. Die Mortalitätsrate liegt bei 30 bis 60 Prozent und ist seit Jahrzehnten unverändert hoch.

Aufgrund steigender Lebenserwartung, zunehmendem Einsatz invasiver und aggressiver Therapien sowie weiterer Entwicklung von Resistenzen erwartet man für die Zukunft eine steigende Inzidenz von Sepsis-Fällen.

Ursachen für Sepsis

Bei einer Sepsis bleibt eine Infektion nicht lokal begrenzt, sondern breitet sich z.B. über die Blutbahn systemisch aus. Dadurch kann es zur kaskadenartigen Immunantwort mit systemischer Ausweitung von Entzündungsreaktionen wie verstärkte Durchblutung, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Veränderungen der Gerinnungsreaktionen sowie Freisetzung von Zytokinen und Immunmediatoren kommen. Primär werden diese Prozesse durch den oder die Erreger sowie deren Freisetzungserzeugnisse wie Toxine ausgelöst. Die Stärke und somit der Verlauf einer Sepsis – davon geht man heute aus – hängen jedoch vom Ausmaß der Aktivierung des angeborenen oder unspezifischen Immunsystems ab.

Risikofaktoren

Ältere Patienten haben ein höheres Risiko an einer Sepsis zu erkranken. Man erwartet für die Zukunft, dass die Inzidenz bedingt durch die Zunahme älterer und immun-kompromittierter Patienten steigen wird. Auch der vermehrte Einsatz invasiver und aggressiver Therapien sowie die zunehmende Verbreitung multiresistenter Keime tragen dazu bei.

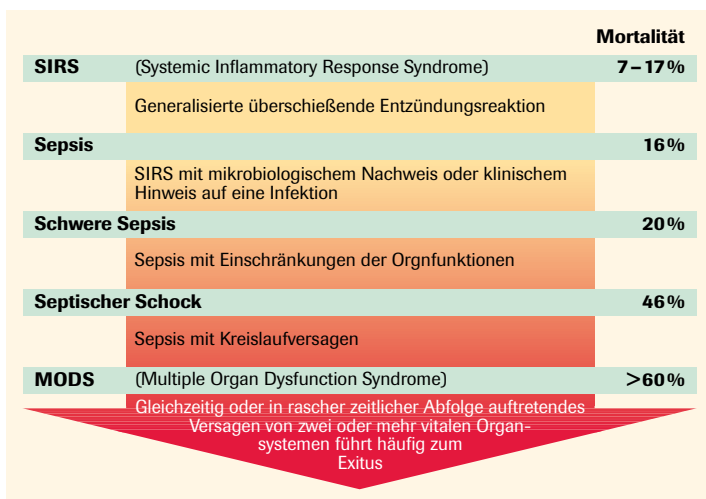


Abb. 1: Die Schweregrade bei Sepsis sind mit zunehmender Mortalität assoziiert

Klinische Stadien bei Sepsis

Die klinischen Stadien bei Sepsis sind als ein Kontinuum zu verstehen, das definiert wird mittels einer Kombination aus Laborwerten, Vitalparametern, hämodynamische Daten und Organfunktion.

Leitsymptome einer Sepsis

Als ein frühes Anzeichen kann Fieber auftreten. Eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) liegt vor, wenn gleichzeitig mindestens zwei der folgenden Kriterien vorliegen:

- Hyperthermie ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$)
- Tachypnoe (Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation
- Leukozytose ($\geq 12\,000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4\,000/\text{mm}^3$)

Die Diagnose „Sepsis“ wird gestellt bei SIRS in Verbindung mit mikrobiologischen Nachweis von Erregern oder klinischem Hinweis auf eine Infektion. Durch erhöhte Permeabilität der Blutgefäße und daraus resultierendem Flüssigkeitsverlust kann es zu einer verminderten Blut- und Sauerstoffversorgung der Organe und damit zu Organversagen (schwere Sepsis) kommen. Außerdem kann der Kreislauf (septischer Schock) versagen. Im Endstadium einer Sepsis mit Multiorganversagen liegt die Mortalitätsrate bei über 60 Prozent.

Labordiagnostische Aspekte

Die Diagnose „Sepsis“ wird aus der Bestimmung von Vitalparametern, Labortests, hämodynamischen Daten und Beurteilung von Organfunktionen gestellt. In den letzten Jahren wurden aus der Vielzahl von Zytokinen und Faktoren, die im Verlauf einer Sepsis freigesetzt werden, einige wenige Parameter in der Routine-Diagnostik etabliert:

a) Interleukin-6

Bereits vor Auftreten der ersten klinischen Symptome einer Sepsis steigt Interleukin-6 (IL-6) an und ist damit einer der frühesten Routine-Marker bei Entzündungen. IL-6 wird bereits 3–4 Stunden nach Antigenkontakt z.B. mit Viren, Endotoxine und andere durch Makrophagen, Lymphozyten und andere Zellen synthetisiert und freigesetzt. Die IL-6 Konzentrationen können bei Sepsis bis zu 1000-fach erhöht sein. Interleukin-6 korreliert mit dem Schweregrad der Sepsis und eignet sich als Prognosemarker. Allerdings ist IL-6 nicht spezifisch für bakterielle Infektionen, sondern steigt bei allen entzündlichen Reaktionen an. Damit eignet sich IL-6 nicht zur Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis.

b) Procalcitonin

Diese Lücke wird durch die Bestimmung des Procalcitonins geschlossen. Procalcitonin steigt später und weniger signifikant an als IL-6, ist jedoch derzeit am besten für die Differenzierung einer bakteriellen von einer nicht-bakteriellen Infektion geeignet.

c) C-reaktives Protein

CRP als Marker der Akute-Phase-Reaktion wird generell mitbestimmt. Er steigt jedoch erst nach IL-6 und PCT (Abb. 2) an.

Beispiel für einen charakteristischen Verlauf von Interleukin-6, Procalcitonin und C-reaktives Protein

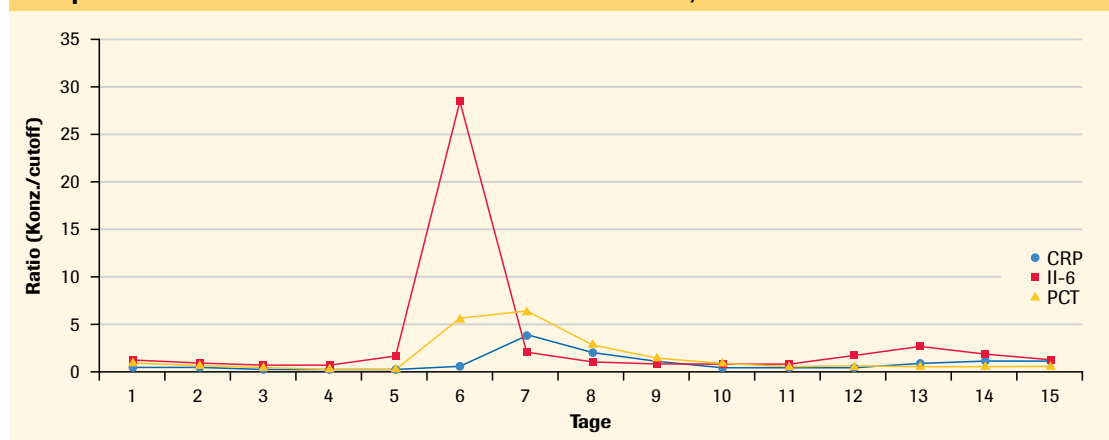


Abbildung 2: Repräsentatives Beispiel für einen zeitlichen Verlauf der Parameter Interleukin-6, Procalcitonin und C-reaktives Protein (Dokumentation, Roche)

d) SeptiFast

Mit dem molekularbiologischen **LightCycler® SeptiFast** auf PCR-Basis (Polymerasekettenreaktion) lassen sich bis zu 25 verschiedene Bakterien und Pilze nachweisen. Der PCR Test erfasst bis zu 90 Prozent aller Sepsis-Erreger und liefert das Ergebnis innerhalb von nur sechs Stunden.

Die Labordiagnostik leistet mit diesen relativ neuen Parametern ihren Beitrag zur Unterstützung der Intensivmediziner bei der Diagnose und beim Management von Intensivpatienten.



Ihre Ansprechpartnerin:
Dagmar Winnefeld
0621 – 759 4820
dagmar.winnefeld
@roche.com

Erste Hilfe für Laboratorien kommt gut an

Im August letzten Jahres informierten wir Sie über das Stufenkonzept von Roche Diagnostics zur Unterstützung beim Aufbau eines Qualitätsmanagement-Systems im medizinischen Labor nach RiliBÄK Teil A. Dies war zur richtigen Zeit das richtige Angebot: Nur so erklärt sich der große Erfolg des von uns entwickelten Musterhandbuchs für Qualitätsmanagement (QM) und des speziell darauf abgestimmten eintägigen Grundlagenseminars. Diese Aktion hat unsere Erwartungen weit übertroffen:

- Über einhundert Handbücher wurden bereits von Kunden erworben.
- Sechs ausgebuchte Seminare wurden seit September 2008 durchgeführt.

Die Resonanz war so groß, dass wir für 2009 zehn weitere Termine für das Grundlagenseminar geplant haben. Darüber hinaus werden ab März 2009 auch Follow up-Termine angeboten, um den Seminarteilnehmern die Möglichkeit zu geben, das erworbene Wissen zu vertiefen. Ein Großteil dieser Seminare war ebenfalls innerhalb weniger Tage ausgebucht.

Musterhandbuch und Seminar zum Thema Qualitätsmanagement

Angesichts der hohen Anforderungen der neuen Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) wurde schnell klar, dass hier dringender Informationsbedarf bei unseren Kunden besteht. Die große Nachfrage hat gezeigt, dass es richtig war, den Labors schnell und zeitnah praktische Unterstützung anzubieten.

Rechtlicher Hintergrund und Anforderungen an medizinische Laboratorien

Seit 1. April 2008 fordert die RiliBÄK von medizinischen Laboratorien außer der internen Qualitätskontrolle und der Teilnahme an Ringversuchen den Aufbau eines QM-Systems. Selbst für Krankenhäuser, die mit dem Thema vertraut sind, bedeutet dies erheblichen Dokumentationsaufwand, wenn das Labor bisher nicht einbezogen war. Einrichtungen, die in die QM-Thematik neu einsteigen, müssen noch wesentlich größeren Aufwand einkalkulieren und dabei beachten, dass bis spätestens April 2010 die interne Qualitätskontrolle auf die neue RiliBÄK umgestellt sein muss – und damit auch ein individuelles QM-Handbuch vorliegen muss.

Das mit internen und externen Experten entwickelte QM-Musterhandbuch erleichtert Laboratorien den Aufbau der Dokumentation. Alle allgemeingültigen Inhalte auf Grundlage der RiliBÄK-Vorgaben Teil A, sind vorgefasst und können den Bedürfnissen des Labors individuell angepasst werden. Das Handbuch enthält weiterhin Muster für Checklisten und Verfahrensanweisungen. Alle Dateien liegen als Word-Dokumente auf einer CD-ROM bei.

Das eintägige Begleitseminar unter Leitung externer und interner QM-Experten vermittelt die Grundlagen zum Aufbau eines QM-Systems und die praktische Handhabung des QM-Musterhandbuchs.

Die ersten sechs stattgefundenen Seminare haben die über einhundert Teilnehmer überzeugt: „Musterhandbuch und Seminar haben mich in die Lage versetzt, jetzt mit dem Aufbau eines eigenen QM-Systems zu starten“, so das exemplarische Urteil einer Teilnehmerin.

Wenn auch Sie Interesse haben, von Handbuch und/oder Seminar zu profitieren, wenden Sie sich bitte an die Autorin.



Ihre Ansprechpartnerin:
Annette Arnold
 0621 – 7 59 47 47
 annette.arnold
 @roche.com

Ausgewählte Kongresse und Veranstaltungen

Kundenveranstaltungen von Roche Diagnostics	Datum	Ort
Laborforum 2009	22. April	Berlin
	17. Februar	Frankfurt
Anwendertreffen 2009: MODULAR	26. Februar	Berlin
	11. März	Dortmund
	12. März	Ulm
MTA – Intensivkurs Hämostaseologie	12.-13. März	Mannheim
	14.-15. Mai	Mannheim
Basis-Seminar Qualitätsmanagement und QM-Handbuch	10. März	Mannheim
	26. März	Mannheim
Follow-up Seminar Qualitätsmanagement und QM-Handbuch	17. März	Mannheim
	24. März	Mannheim

Veranstaltungen verschiedener Organisationen	Datum	Ort
Deutsches Institut zur Weiterbildung Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin e.V. (www.diw-mta.de) Ausbildungskurs zum POCT-Koordinator	02.-06. März	bei Roche Diagnostics, Mannheim
Südwestdeutsches Laborleitertreffen (www.swdlaborleitertreffen.de)	20.-21. März	Darmstadt
Sächsisch-Thüringisches Laborleitertreffen (www.slaek.de)	03.-04. April	Burgstädt
Norddeutsche Labortage	15.-16. Mai	Bremerhaven
Gesellschaft für Laborberatung GmbH (DELAB): Fachtagung für Laborärzte (www.delab-net.de)	27.-28. Februar	Mainz



Ihre Ansprechpartnerin:
Ute Reimann
 06 21 – 7 59 40 78
 ute.reimann
 @roche.com

Kongresse und Messen

Kongress	Datum	Ort	Ausstellungsstand	Satellitensymposium
19. Symposium Intensivmedizin und Intensivpflege Messe	18.-20. Februar	Bremen	Blutgase, Blutzucker, Intensivierte Insulintherapie	
Frühjahrstagung der Ges. f. Virologie (GFV)	18.-21. Februar	Leipzig	Virologie	
Heidelberger Onkologietage – Gynäkologie und Senologie	20.-21. Februar	Heidelberg	Onkologie, HPV-Teste	
Münchener AIDS-Werkstatt	20.-21. Februar	München	Virologie	
Deutscher Chlamydienworkshop	04.-06. März	Lübeck	CT-Teste, HPV-Teste	
Fortbildungsveranstaltung d. Frauenärztlichen Bundesakademie	07.-07. März	Düsseldorf	HPV-Teste	
Jahrestagung der Gesellschaft für Osteologie	05.-07. März	Frankfurt/Main		„Helfen Hormonbestimmungen bei der Risikostratifizierung sowie bei der Therapie-/Kontrolle einer Osteoporose?“
Diabetes-Messe	06.-08. März	Münster	CoaguCheck® XS, cobas h 232 System, Accu-Chek Produkte und Services	
q PCR-Meeting	09.-11. März	Weihenstephan	Systemlösungen und Reagenzien für die Life Science Forschung	
Führungskräftekongress Interdisziplinäre Intensivmedizin (FI)	11.-13. März	Königswinter/Bonn	Blutgase, Blutzucker, Intensivierte Insulintherapie	
Jahrestagung der Dt. Ges. für Infektiologie	12.- 14. März	Freiburg	Molekulare Mikrobiologie	
Frühjahrstagung der Dt. Ges. für Virologie	18.-21. März	Leipzig	Virologie	
Regensburger Meeting f. Angewandte Molekulare Diagnostik	02.-04. April	Regensburg	Molekulare Mikrobiologie	
75. Jahrestagung der Dt. Ges. f. Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	16.-18. April	Mannheim	Produkte für die Gerinnung und die Kardiologie	
115. Kongress der Dt. Ges. f. Innere Medizin (DGIM)	18.-21. April	Wiesbaden	Produkte für die Kardiologie	„Diagnostik und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen: Wie kann der Biomarker NTproBNP Sie unterstützen?“
8. Ulmer Symposium Krankenhausinfektionen, Epidemiologie, Hygienemaßnahmen	21.-24. April	Ulm	Molekulare Mikrobiologie	
9. Bundeskongress Pathologie, Berlin	24.-26. April	Berlin	Färbeautomaten	
Mannheimer Maimarkt	25. April-05. Mai	Mannheim	CoaguCheck® XS, cobas h 232 System, Accu-Chek Produkte und Services	
AREVIR Meeting	27.-28. April	Bonn	Virologie	
44. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)	20.-23. Mai	Leipzig	CoaguCheck® XS, cobas h 232 System, Accu-Chek Produkte und Services	„Strategien und Wege zur Reduktion postprandialer Hyperglykämien“
17. ADH-Jahrestagung	21.-24. Mai	Friedrichshafen	Färbeautomaten	„Neue Perspektiven in der Automation und Labororganisation“

Unseren ausführlichen Kongresskalender 2009 finden Sie unter:
www.roche.de/diagnostics/labor/kalender_kongresse.htm

HERAUSGEBER:

Roche Diagnostics GmbH, Dr. Uwe Oberländer, Marketing Labordiagnostik

CHEFREDAKTION:

Dr. Jörg Kleiber und Henning von Eicke, Konzept-Marketing Labordiagnostik

„Diagnostik im Dialog“ können Sie jederzeit über eine kurze Mitteilung per E-Mail abbestellen. Es fallen selbstverständlich keine weiteren, als die für Sie üblichen

Online-Gebühren an. Nutzen Sie dafür, ebenso wie für mögliche Rückfragen, gerne folgende Newsletter-E-Mail-Adresse:

mannheim.diagnostik-im-dialog@roche.com

Die dargestellten Informationen geben die subjektive Einschätzung der Autoren wieder. Die Roche Diagnostics GmbH übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der im Newsletter dargestellten Informationen. Die Weitergabe der Daten in jedweder Form bedarf der schriftlichen Zustimmung der Roche Diagnostics GmbH.

© 2009 Roche Diagnostics GmbH. Alle Rechte vorbehalten.

ACCUCHEK, COAGUCHECK, TAQMAN, COBAS, ELECSYS, LIFE NEEDS ANSWERS, LIGHTCYCLER und MODULAR sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Straße 116
 D-68305 Mannheim
www.roche.de