

Di News

Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Editorial

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,
der französische Schriftsteller Marcel Proust sagte: „Die eigentlichen Entdeckungsreisen bestehen nicht im Kennenlernen neuer Landstriche, sondern darin, etwas mit anderen Augen zu sehen.“ Entdeckungsreisen sind demnach immer auch Perspektivenwechsel – sie stellen gewohnte Anschauungen und Handlungsmuster infrage und zeigen neue Optionen auf. Jeder von uns sollte von Zeit zu Zeit einmal auf Entdeckungsreise gehen.

Das gilt auch in der Medizin. Denn hier ist es unverzichtbar, die Perspektive des Patienten zu verstehen und zu berücksichtigen – drehen sich doch um ihn letztendlich alle Bemühungen der Forschung, der Behandlung und der Diagnostik. Ohne die Anliegen von Patienten anzuhören und ernst zu nehmen, ist eine verantwortungsvolle Medizin nicht möglich. Dies ist die feste Überzeugung von Roche und deshalb in unseren Unternehmensgrundsätzen verankert.

Wie eine Forsa-Umfrage im Jahr 2006 ergab, wünschen sich viele Patienten eine aktive Rolle: Sie möchten ihre Krankheit verstehen, verschiedene Therapieoptionen kennen und in einen Entscheidungsprozess einbezogen werden. Tatsächlich ist diese Mitarbeit auch für den Behandlungserfolg

wichtig, trägt sie doch maßgeblich zur Therapietreue des Patienten bei. Wettbewerb und Kostendruck machen es allerdings mitunter schwierig, die Patientenbedürfnisse in der täglichen Praxis angemessen zu berücksichtigen. Medizinische Maßnahmen werden dann aus finanzieller Sicht hinterfragt, die Patientenperspektive rückt in den Hintergrund. Würden Maßnahmen und Entscheidungen anders ausfallen, wenn wir selbst der Patient wären?

**Wir wünschen unseren
Leserinnen und Lesern
ein gesundes, hoffnungsvolles
und erfolgreiches Jahr 2011.**

Zum Wohle des Patienten sollten therapeutische Maßnahmen auf einer soliden Diagnostik aufbauen. Die Labordiagnostik leistet hierfür einen wichtigen Beitrag, weil sie zunehmend mit ihren Ergebnissen auch individualisierte / personalisierte Therapien unterstützt. Rund 60 % aller Diagnosen liefert die Labordiagnostik heute. Bei einem Kostenanteil von etwa 2 % am Gesamtbudget lohnt sich die Überlegung auch aus ökonomischer Sicht, ob und wie eine sinnvolle, moderne Labordiagnostik dazu beitragen kann, Patientenbedürfnisse zu befriedigen.

Die Patientenperspektive einzunehmen, heißt sich die Frage zu stellen: Wenn wir persönlich betroffen wären, was würden wir dann wollen und tun, um zur bestmöglichen Behandlungsstrategie zu kommen? Würden wir anders vorgehen, wenn es um unser Kind, unseren Ehepartner, unsere Eltern, Freunde oder um uns selbst ginge? Nehmen wir uns vor, wo immer wir in der Gesundheitswirtschaft tätig sind, gelegentlich „auf Entdeckungsreise“ zu gehen, die Situation mit anderen Augen zu betrachten und den individuellen Patienten in den Fokus unserer Perspektive zu stellen.

Jürgen Redmann
Geschäftsführer der Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Medizin

- Personalisierte Therapieansätze für Hepatitis B Patienten S. 2
- Die korrekte Messung von Wachstumshormon S. 4

Produkte & Services

- Zu groß oder zu klein? S. 6
- Besseres Management der chronischen Hepatitis B S. 8
- Test auf Routinetauglichkeit bestanden S. 9
- „Ausgereift und schnell“ S.10
- Blutgasanalytik – so einfach! S.12
- Swisslab und Universitätsklinikum Heidelberg entwickeln ein IT-Modul für die Krankenhaushygiene S.13
- Produktnews S.15

Labormarkt & Gesundheitspolitik

- Was lange währt ... vergibt auch Chancen! S.16
- Nachrichten aus der Gesundheitspolitik S. 18

Medizin von morgen

- Next Generation Sequencing im Aufbruch S.19

Veranstaltungen & Kongresse

- Trends in virology S. 21
- Veranstaltungen und Kongresse Januar–April 2011 S.23

Medizin

Personalisierte Therapieansätze für Hepatitis B Patienten

Dr. Rainer Günther, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Weltweit sind ca. 350 Millionen Menschen mit dem Hepatitis B Virus infiziert. In Deutschland geht man von bis zu 500 000 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B aus, definiert als Viruspersistenz über einen Zeitraum von länger als 6 Monaten. Unbehandelt führt die chronische Verlaufsform in ca. 30 % der Fälle zur Leberzirrhose mit Komplikationen wie portaler Hypertension, Dekompensation der Leberfunktion oder einem Hepatozellulären Karzinom (HCC). Der klinische Verlauf einer chronischen Hepatitis B Infektion ist sehr variabel, die Indikation zur Therapie muss daher individuell anhand klinischer, biochemischer, virologischer und histologischer Befunde gestellt werden. Aktuelle Erkenntnisse zur quantitativen Bestimmung des HBsAg lassen auf eine zukünftig bessere Therapiesteuerung hoffen.

Langjährige Verlaufsbeobachtungen großer asiatischer Patientenkohorten weisen darauf hin, dass HBV-DNA Spiegel von > 2 000 IU/ml auch bei normwertigen Transaminasen mit einem erhöhten Zirrhose- und HCC-Risiko assoziiert sind.^{1,2} Deshalb ist der Nachweis von > 2 000 IU/ml

HBV-DNA im Serum ein wichtiger Grenzwert für die initiale Therapieentscheidung. Ziel der Medikation ist die dauerhafte und komplette Reduktion der HBV Replikation, um die Entzündung in der Leber und das HCC-Risiko zu reduzieren sowie die Fibroseprogression aufzuhalten.



Therapieoptionen

Aktuell stehen die Wirkstoffe Interferon alpha zur subkutanen Injektion und Nucleosid/ Nucleotid-Analoga zur Verfügung. Nucleos(t)idanaloga hemmen effektiv die HBV-DNA Polymerase. Sie werden oral verabreicht und sind gut verträglich. Allerdings ist ein dauerhaftes Therapieansprechen im Sinne einer anhaltenden HBeAg/ HBsAg Serokonversion selten. Daher handelt es sich prinzipiell um eine Langzeittherapie, mit dem Ziel, die HBV-DNA kontinuierlich zu supprimieren. Nach Absetzen der Medikation kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zur Reaktivierung des Virus mit erneutem Transaminasenanstieg und erhöhter HBV-DNA. Außerdem können resistente Virusstämme auftreten.

Die Verabreichung von Interferon alpha über einen begrenzten Zeitraum hingegen erzielt in einem höheren Prozentsatz einen dauerhaften Therapieerfolg, d.h. die HBeAg/ HBsAg Serokonversion bleibt auch nach Beendigung der Therapie bestehen. Deshalb empfehlen die aktuellen deutschen Leitlinien für Hepatitis B, Interferon alpha als erste Thera-

pieoption zu prüfen. Dabei ist die Gabe des stabileren Peginterferon alpha dem Standard-Interferon alpha vorzuziehen, weil es bei mindestens vergleichbarer Wirksamkeit patientenfreundlicher nur 1-mal pro Woche appliziert werden muss. In Deutschland ist ausschließlich das Peginterferon alpha 2a (Pegasys®) zugelassen. Es kann zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (maximal Child-Pugh A Leberzirrhose*) eingesetzt werden. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten.

HBsAg – „neu entdeckt“

Die *qualitative* Bestimmung des HBsAg war vor dem direkten Nachweis der HBV-DNA der wesentliche Parameter für den Nachweis einer chronischen Hepatitis B. Bereits vor 35 Jahren beschrieben Gerlich und Thomssen in Göttingen eine Methode zur *Quantifizierung* des HBsAg.³⁾ Mit den heute in Deutschland am häufigsten eingesetzten Analysesystemen (ElecSys® System, Firma Roche und Architect™ System, Firma Abbott) ist eine automatisierte und standardisierte Bestimmung der HBsAg Konzentration auch in der Routinediagnostik jederzeit möglich.

1978 wurde erstmalig die Verringerung der HBsAg Konzentration unter Therapie mit Interferon alpha nachgewiesen.⁴⁾ Spätere Ergebnisse bestätigen die HBsAg Clearance als idealen Marker für den klinischen Outcome.

- Große europäische und asiatische Kohortenstudien zeigten, dass bei nicht therapierten HBV Infektionen der dauerhafte Verlust von HBsAg auch ohne Ausbildung von anti-HBs Antikörpern mit einem besseren klinischen Verlauf korreliert war.^{5,6)}
- Untersuchungen der letzten Jahre ergaben, dass nach zeitlich begrenzter Behandlung mit Peginterferon alpha die HBsAg Clearance auch nach Therapieende anhält: Dies gilt sowohl für HBeAg positive als auch für HBeAg negative Patienten.^{7,8)} (Abb.)
- Erste Ergebnisse zum Verlauf der HBsAg Konzentration unter Therapie mit Peginterferon alpha lassen sogar vermuten, dass der HBsAg Abfall nach 12 oder 24 Therapiewochen einen frü-

hen Indikator für die spätere HBsAg Clearance darstellt. Fehlt der Rückgang von HBsAg, ist ein Therapieerfolg zu über 95 % unwahrscheinlich (NPV > 95 %).⁹⁾ Ob umgekehrt ein deutlicher HBsAg Abfall einen relevanten Positiven Prädiktiven Wert darstellt, wird derzeit untersucht.^{10,11)}

Auf Basis dieser Studienlage hat die *quantitative* Bestimmung des HBsAg neben dem Nachweis der HBV-DNA und der HBeAg Serokonversion zur Steuerung der Interferontherapie an Bedeutung gewonnen.

Auch im Kontext mit Nucleos(t)idanaloga gelang kürzlich der Nachweis, dass die Verringerung der HBsAg Konzentration nach erfolgreicher HBV-DNA Suppression mit einer nachfolgenden HBsAg Clearance assoziiert ist.¹²⁻¹⁴⁾ Im Vergleich zu Peginterferon alpha zeigte sich zwar ein signifikant schwächerer HBsAg Abfall, möglicherweise aber können aus größeren prospektiven Studien HBsAg Cut-Offs abgeleitet werden, die eine Beendigung der Nucleos(t)idanaloga ohne erhöhtes Reaktivierungsrisiko ermöglichen.

Ebenso beeindruckend sind ganz aktuelle Daten, die erstmals die Korrelation zwischen der HBsAg Konzentration und den verschiedenen immunologischen Phasen einer chronischen Hepatitis B Infektion zeigen. Damit verbessert sich die Beurteilung des natürlichen Infektionsverlaufs; möglicherweise ergeben sich auch

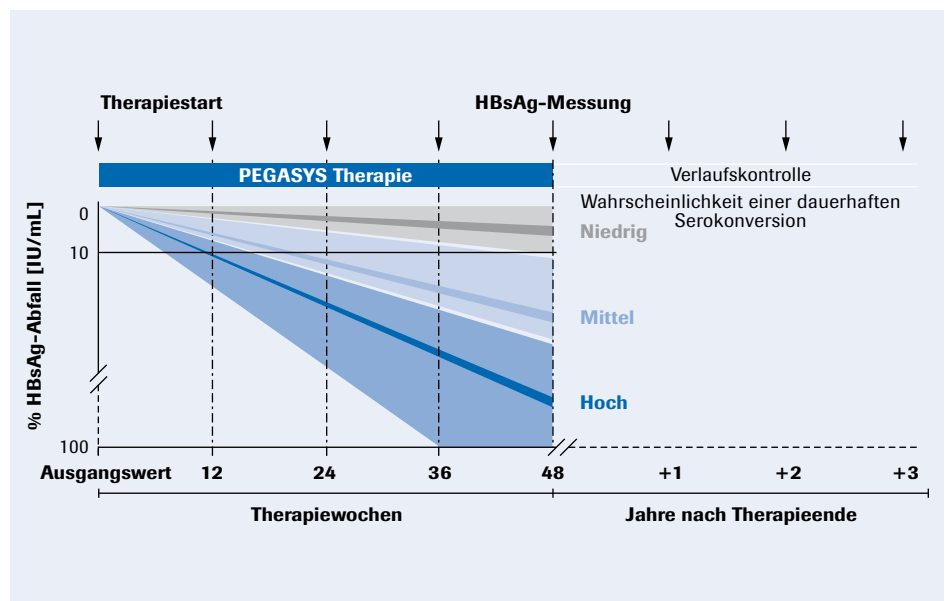
Ansatzpunkte für die Vorhersage einer Virusreaktivierung.¹⁵⁻¹⁷⁾ Die Quantifizierung von HBsAg ist somit auch ohne Therapie sinnvoll.

Ursächlich für den klinisch bedeutsamen Stellenwert der HBsAg Clearance könnten folgende Erkenntnisse der letzten Jahre sein: HBsAg ist nicht nur ein Marker für die virale Replikation sondern auch für die Transkriptionsaktivität der intrahepatischen cccDNA**. Außerdem beeinflusst HBsAg die Dendritischen Zellen und damit direkt die Aktivierung des Immunsystems.¹⁸⁾

HBsAg gesteuerte Interferontherapie

Es zeichnet sich ab, dass die aktuell in prospektiven Studien erhobenen Daten zum HBsAg zukünftig zu einer Individualisierung im Sinne einer „Response guided Interferon Therapy“ beitragen. Je nach HBsAg Wert könnten sich für den Kliniker folgende Handlungsanweisungen ergeben

- Therapieverkürzung bei deutlichem HBsAg Abfall nach 12 bzw. 24 Therapiewochen
- Therapieverlängerung oder Kombination mit Nucleos(t)idanaloga bei mäßigem HBsAg Abfall nach 12 bzw. 24 Therapiewochen
- Therapiebegrenzung bei fehlendem HBsAg Abfall nach 12 bzw. 24 Therapiewochen und nachfolgende Gabe von Nucleos(t)idanaloga



Patienten unter Pegasys®-Therapie: Abfall von HBsAg und Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Serokonversion. (Zusammenstellung verschiedener Studienergebnisse durch Roche Pharma)

Damit bietet die quantitative Bestimmung des HBsAg sowohl für die Beurteilung des natürlichen Verlaufs als auch unter antiviraler Therapie neue Ansatzpunkte für die individualisierte Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virusinfektion.

* Die Child-Pugh-Klassifikation dient der Einschätzung des Ausfalls der Leberfunktion bei Leberzirrhose.

** Die cccDNA (covalently closed circular DNA) ist eine besondere DNA-Struktur, die während der Virusvermehrung im Zellkern auftritt und dort dauerhaft verbleiben kann.

Literatur:

- 1) Chen CJ, et al: 2006, JAMA 295(1), 65-73
- 2) Iloeje UH, et al: 2006, Gastroenterology 130(3), 678-686
- 3) Gerlich W, Thomssen R.: 1975, Dev Biol Stand, 30, 78-87
- 4) Hess G, et al: 1987, Hepatology, 7(4):704-708
- 5) Fattovich G, et al: 1998, Am J Gastroenterol, 93(6), 896-900
- 6) Yang HI, et al: 2002, N Engl J Med, 347(3), 168-74
- 7) Moucari R, et al: 2009, J Hepatol, 50(6), 1084-92
- 8) Marcellin P et al: 2009, Gastroenterology 136(7), 2169-2179
- 9) Sonneveld MJ, et al: 2010, Hepatology, 52(4), 1251-7
- 10) Marcellin P, et al: 2010, 61st Ann. Meeting of the Am. Ass. for the Study of Liver Disease, A408
- 11) Moucari R, et al: 2009, Hepatology, 49(4), 1151-7
- 12) Jaroszewicz J, et al: 2010, 61st Ann. Meeting of the Am. Ass. for the Study of Liver Disease, A395
- 13) Jochum C, et al: 2010, 61st Ann. Meeting of the Am. Ass. for the Study of Liver Disease, A424
- 14) Wursthorn K, et al: 2010, Hepatology, 52(5), 1611-20
- 15) Brunetto MR, et al: 2010, Gastroenterology, 139(2), 483-490
- 16) Nguyen T, et al: 2010, J Hepatol, 52(4), 508-513
- 17) Jaroszewicz J, et al: 2010, J Hepatol, 52(4), 514-522
- 18) Op den Brouw ML, et al: 2009, Immunology, 126(2), 280-9



Korrespondenzadresse:

Dr. Rainer Günther, MaHM
Oberarzt / Bereichsleiter Hepatologie
Facharzt für Innere Medizin – Gastroenterologie
Fellow in Gastroenterology of European Union
of Medical Specialists
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Schleswig Holstein
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 6
24105 Kiel
Tel.: (04 31) 597 13 93
rguenther@1.med.uni-kiel.de

Die korrekte Messung von Wachstumshormon

Dr. Martin Bidlingmaier, Klinikum der Universität München

Wachstumshormon (human growth hormone, hGH) wird von der Hypophyse sezerniert und beeinflusst direkt oder vermittelt über den Insulin-like growth factor I (IGF-I) viele Organe und Stoffwechselwege. Die bekannteste Wirkung ist die Förderung des Längenwachstums bei Kindern vor dem Schluss der Epiphysenfugen. Jedoch bleibt das Hormon auch beim Erwachsenen ein wichtiger Regulator metabolischer Prozesse. Pathologisch sind sowohl der Mangel als auch der Exzess bedeutsam, beide sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Bei der Labordiagnostik ist zu beachten, dass kommerzielle hGH Tests nicht miteinander vergleichbar sind. Sie erkennen verschiedene Teilspektren des „Gesamtwachstumshormons“ und messen somit unterschiedliche hGH Konzentrationen in einer Probe. Ein Verständnis der physiologischen Eigenheiten der Achse Wachstumshormon – IGF-1 und der Besonderheiten der Labordiagnostik ist unabdingbar, um im Kontext methodenspezifischer Entscheidungsgrenzen klinisch sinnvolle Diagnostik zu erreichen.

Parameter zur Diagnostik wachstumshormonassoziierter Erkrankungen

Die klassische „Somatomedin-Hypothese“ (Somatomedin C: alte Bezeichnung für IGF-1) besagt, dass von der Hypophyse sezerniertes Wachstumshormon über membranständige Rezeptoren vor allem an der Leber die Synthese von IGF-1 induziert, welches dann an peripheren Erfolgsorganen die physiologischen Reaktionen auslöst. Inzwischen sind darüber hinaus eine ganze Reihe direkter Effekte von Wachstumshormon beschrieben, z.B. die Stimulation der Lipolyse.

Bei der Diagnostik wachstumshormonassoziierter Erkrankungen ist meist die Messung von Wachstumshormon und IGF-1 erforderlich. Im Gegensatz zum pulsatil sezernierten und in Zirkulation sehr kurzlebigen hGH (Halbwertszeit < 20 Min) hat IGF-1 eine viel höhere Stabilität. Die Messung von IGF-1 erlaubt daher grundsätzlich eine längerfristige Beurteilung des Wachstumshormonstatus. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass auch viele hGH-unabhängige Faktoren



die IGF-1 Konzentration beeinflussen, wodurch sich die IGF-1 Werte von Gesunden und Patienten mit wachstumshormonassozierten Erkrankungen überlappen können. Daher ist für die Diagnose

eines hypophysären Wachstumshormonmangels oder einer exzessiven Mehrsekretion (Akromegalie, im Kindesalter Gigantismus) die Messung der hGH Konzentration weiterhin gefordert.

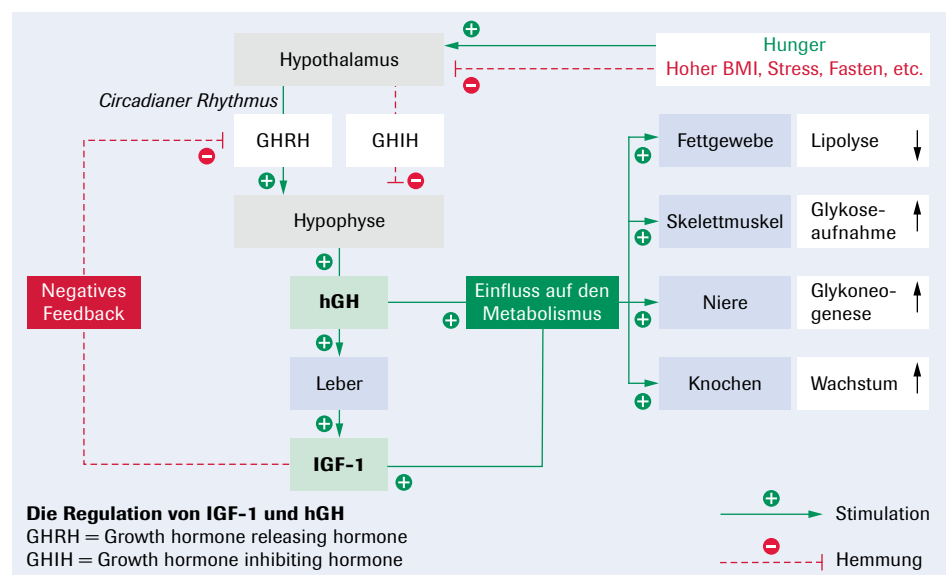
Da Wachstumshormon physiologischerweise pulsatil ausgeschüttet wird und zudem Faktoren wie Schlaf oder Stress starken Einfluss auf die Sekretionshöhe bzw. die Pulsfrequenz haben, ist ein einzelner, zufällig erhobener Wachstumshormonwert ohne große diagnostische Aussagekraft. Vielmehr sind mehrere dynamische Messungen, sog. Stimulations- oder Suppressionstests nötig. Bei Verdacht auf hGH Mangel kommen dafür je nach Alter des Patienten unterschiedliche Tests zum Einsatz. Beim Erwachsenen gelten der Insulin-Hypoglykämie Test sowie der Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)-Arginin Test als Goldstandards. Eine autonome hGH Mehrsekretion wird über die unzureichende Suppression des Hormons nach oraler Glukosebelastung (meist mit 75 g Glukose) diagnostiziert. Die Bewertung dieser Tests erfolgt traditionell nach bestimmten diagnostischen Entscheidungsgrenzen. Im Kindesalter gilt ein hGH Mangel dann als ausgeschlossen, wenn die hGH Konzentration nach Stimulation über 10 ng/ml ansteigt. Beim Erwachsenen sind niedrigere Grenzen etabliert, ein schwerer Hormonmangel wird oft bei einem Spitzenwert nach Stimulation von unter 3 ng/ml begründet. Diese in vielen Publikationen kolportierten Entscheidungsgrenzen sind jedoch aus verschiedenen Gründen sehr kritisch zu sehen. Neben einem starken Einfluss biologischer Variablen – insbesondere der Körperperftmasse – auf die hGH Sekretion und damit auf das Testergebnis gibt es auch rein laboranalytische Gründe.

hGH Labortests liefern heterogene Messergebnisse

Heutzutage werden in klinischen Proben fast ausschließlich Immunoassays eingesetzt. Die mit verschiedenen hGH Assays gemessenen Konzentrationen in ein und derselben Probe differieren jedoch ganz erheblich, was sich z.B. in den entsprechenden Ringversuchen regelmäßig zeigen lässt. Die Gründe dafür sind vielfältig. Ein wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass Wachstumshormon kein homogener Analyt ist, sondern aus einer Mischung

molekularer Isoformen besteht. Die Hauptisoform ist 22kD groß, ca. 10–20 % des Wachstumshormons entfallen auf die kleinere 20kD Variante. Beide Isoformen zirkulieren nicht nur als Monomere, sondern auch als Homo- und Heterodimere bzw. Homo- und Heteromultimere. Zusätzlich existieren eine ganze Reihe weiterer Varianten und Abbauprodukte. Es ist also nicht verwunderlich, dass gerade die neueren monoklonalen Testverfahren in Abhängigkeit von der Spezifität des jeweils verwendeten Antikörpers verschiedene Teilspektren des „Gesamtwachstumshormons“ erkennen und unterschiedliche absolute hGH Konzentrationen in einer Probe messen.

- Ein pharmakologischer Sonderfall ist der neuerdings zur Therapie der Akromegalie eingesetzte Wirkstoff Pegvisomant. Es handelt sich um ein mutiertes hGH Molekül, das den spezifischen Rezeptor blockiert und so den Wachstumshormonüberschuss „neutralisiert“. Das Medikament reagiert – da es sich vom Wildtyp des hGH nur in wenigen Aminosäuren unterscheidet – in vielen hGH Assays mit. Daher kann zur Therapiekontrolle bei diesen Patienten normalerweise nur das IGF-I herangezogen werden.



In diesem Zusammenhang seien auch zwei Sonderfälle erwähnt, in denen physiologische bzw. pharmakologische hGH-Varianten die Analytik erschweren können.

- Während der Schwangerschaft gibt die Plazenta kontinuierlich eine hGH Variante, (plazentares Wachstumshormon) in die maternale Zirkulation ab. Die Konzentration des plazentaren Wachstumshormons steigt mit der Schwangerschaftsdauer an. Im Gegenzug wird über negative Rückkopplungsmechanismen die pulsatile hypophysäre hGH Sekretion weitgehend supprimiert. Auch wenn die Diagnostik hGH-abhängiger Erkrankungen nur in Ausnahmefällen während der Schwangerschaft stattfindet, sollte eine mögliche Kreuzreaktion des plazentaren Hormons in den verschiedenen Immunoassays untersucht und bekannt sein.

Ein weiterer Grund für heterogene hGH Ergebnisse ist der Einsatz unterschiedlicher Standards zur Kalibrierung der Assays. Tests, die mit der alten, aus Hypophysenextrakten gewonnenen Referenzpräparation kalibriert wurden, führen in aller Regel zu deutlich höheren Messwerten als Assays, die sich an der neuen, rekombinanten Präparation orientieren. Im Sinne einer besseren Standardisierung wird die einheitliche Verwendung der rekombinanten Präparation (derzeit 98/574) von verschiedenen Fachgesellschaften energisch empfohlen.

Beurteilung von Wachstumshormonwerten

Aufgrund der massiven Diskrepanzen zwischen den Messwerten verschiedener hGH Assays müssen Testergebnisse besonders vorsichtig interpretiert werden. Historische Publikationen zu Entscheidungsgrenzen – teilweise noch mit

kompetitiven Radioimmunoassays unter Verwendung polyklonaler Antiseren ermittelt – sind nicht adäquat, um Ergebnisse korrekt zu beurteilen, die mit modernen Messverfahren gewonnen wurden. Dies ist insbesondere deshalb ein kritischer Punkt, weil vom Ergebnis eines dynamischen Tests der Wachstumshormonsekretion meistens lebenslängliche Therapieentscheidungen abhängen, die nicht nur mit teuren, sondern auch mit invasiven Therapieoptionen einhergehen. Die klinischen Fachgesellschaften fordern daher einhellig die Anwendung methodenspezifischer Referenzbereiche zur Beurteilung dynamischer Tests, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Hierbei sollte idealerweise an ausreichend großen, gut charakterisierten Kollektiven von gesunden Personen sowie von Patienten mit hGH Mangel oder hGH Exzess in Stimulations- bzw. Suppressions-tests eine für den jeweiligen Assay geeignete klinische Entscheidungsgrenze etabliert werden.

Naturngemäß stößt ein solches Vorhaben in der Praxis auf Schwierigkeiten insbesondere im pädiatrischen Bereich. Umso wichtiger ist es daher, traditionelle Entscheidungsgrenzen durch geeignete Maßnahmen für den aktuell eingesetzten hGH Assay nutzbar zu machen. Hierfür ist eine enge Kollaboration des Labors mit den behandelnden Klinikern unabdingbar. Eine mit methodenspezifischen Referenzbereichen optimierte Diagnostik ist Voraussetzung für die Identifizierung von Patienten mit Wachstumshormonmangel bzw. Akromegalie, die nur so von den heutigen spezifischen therapeutischen Möglichkeiten profitieren können.



Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Bidlingmaier
 Medizinische Klinik – Innenstadt
 Klinikum der Universität
 Ziemssenstraße 1
 80336 München
 (089) 51 60 22 77
 martin.bidlingmaier@med.uni-muenchen.de
 www.endolab.mki.klinikum.uni-muenchen.de

Produkte & Services

Zu groß oder zu klein?

Bei Verdacht auf Wachstumsstörungen unterstützt die Bestimmung von humanem Wachstumshormon (hGH) die diagnostische Abklärung. Mit Elecsys® hGH erweitert Roche sein endokrinologisches Parameterspektrum um ein neues Indikationsgebiet. Der Test läuft auf der cobas® modular platform. Das bedeutet die Konsolidierungsmöglichkeit von über 70 qualitativ hochwertigen Tests auf den immunologischen Systemen von Roche.



Humanes Wachstumshormon ist ein Polypeptid, das von den somatotropen Zellen der Adenohipophyse produziert, gespeichert und sezerniert wird. Physiologische Werte sind essenziell für ein normales Längenwachstum. Darüber hinaus beeinflusst hGH verschiedene Stoffwechselprozesse, z.B.:

- Steigerung der Proteinsynthese (synergistisch mit Insulin)
- Anhebung des Blutzuckerspiegels (antagonistisch zum Insulin)
- Steigerung der Lipolyse

Wachstumshormonstörungen und Einflussfaktoren auf die Hormonkonzentration

Bei Wachstumshormonstörungen treten zunächst unspezifische Symptome wie z.B. Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit sowie Fettzunahme auf. Unbehandelt führt bei Kindern und Jugendlichen ein Wachstumshormonmangel zu Kleinwüchsigkeit, ein Hormonüberschuss zu Riesenwuchs. Bei Erwachsenen wird ein hGH Exzess im fortgeschrittenen Stadium durch die Symptome einer Akro-

megalie offensichtlich. Eine weitere mögliche Ursache von Wachstumsstörungen ist die Wachstumshormon Insensitivität. HGH wirkt nicht direkt auf Zielorgane ein, sondern mobilisiert den Wachstumsfaktor Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). Bleibt diese IGF-1 Stimulation aus, spricht man von einer Wachstumshormon Insensitivität, die genetisch bedingt oder erworben sein kann. hGH Tests unterstützen die Diagnose bzw. Differenzialdiagnose der Wachstumshormon Insensitivität.

Bei Verdacht auf Wachstumshormonstörungen spielt der hGH Test zur Abklärung eine wichtige Rolle. Die Hormonspiegel variieren allerdings beträchtlich, sie sind abhängig

- von der Tageszeit (zirkadianer Rhythmus)
- vom Alter (höchste Werte in der Pubertät)
- vom Geschlecht
- von diversen internen und externen Einflussfaktoren wie z.B. Sport, Stress oder Nahrungszufuhr.

Elecsys® hGH und die Interpretation der Messwerte

Für die Interpretation von Messwerten sind methodenspezifische Referenzbereiche erforderlich. Mit der Einführung von Elecsys® hGH stehen zur Information alters- und geschlechtsspezifische Erwartungswerte zur Verfügung (Abb. 1.)

Bei Verdacht auf Wachstumshormonstörungen werden aufgrund der individuell unterschiedlichen und stark schwankenden hGH Konzentrationen Funktionstests durchgeführt. Für die Stimulation mit Arginin, Clonidin bzw. Insulin / GHRH und für die Suppression mittels oralem Glukose-Toleranz Test (OGTT) wurden

bereits in einer multizentrischen Studie methodenspezifische Daten für Elecsys® hGH erhoben.

Abbildung 2 zeigt die mit Elecsys® hGH ermittelten Konzentrationsbereiche gesunder und erkrankter Personen nach Durchführung verschiedener Suppressions- und Stimulationstests.

Perzentilen	Mädchen (n=43); 0 – 10 Jahre, Median: 5 Jahre	Jungen (n=86); 0 – 10 Jahre, Median: 5 Jahre
5	0,120	0,094
50	0,689	0,814
95	7,79	6,29
Perzentilen	Mädchen (n=38); 11 – 17 Jahre, Median: 15 Jahre	Jungen (n=33); 11 – 17 Jahre, Median: 13 Jahre
5	0,123	0,077
50	0,432	0,322
95	8,05	10,78
Perzentilen	Frauen (n=150); 21 – 77 Jahre, Median: 50 Jahre	Männer (n=149); 20 – 79 Jahre, Median: 50 Jahre
5	0,126	<0,030
50	0,944	0,119
95	9,88	2,47

Abb.1 Alters- und geschlechtsspezifische Erwartungswerte (ng/ml) für Elecsys® hGH bei gesunden Erwachsenen und Kindern.¹⁾



Abb. 2: Konzentrationsbereiche von Elecsys® hGH unter verschiedenen Stimulations- und Suppressionstests bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Wachstumsstörungen²⁾

Zum Ausschluss einer Akromegalie müssen die hGH-Werte nach Suppression durch OGTT unter 1 ng/ml abfallen. Gerade bei dieser Fragestellung kann Elecsys® hGH durch seine gute funktionelle Sensitivität von 0,03 ng/ml überzeugen.

Die hervorragende Präzision des Elecsys® hGH über den gesamten Messbereich fördert eine hohe Zuverlässigkeit bei den Messwerten eines biologisch stark schwankenden Analyten. Präzisionsprofile sind in Abbildung 3 dargestellt. Hohe analytische Spezifität und Robustheit gegenüber Interferenzen tragen ebenfalls zur Qualität der Analytik bei.

Damit unterstützt Elecsys® hGH das Labor und den Arzt sowohl bei der Beurteilung von Messergebnissen, als auch bei der Befundung. Erstklassige Präzision und Reproduzierbarkeit der Werte – dafür steht die Kombination aus Elektrochemilumineszenz- und Biotin-Streptavidin-Technologie seit über 10 Jahren.

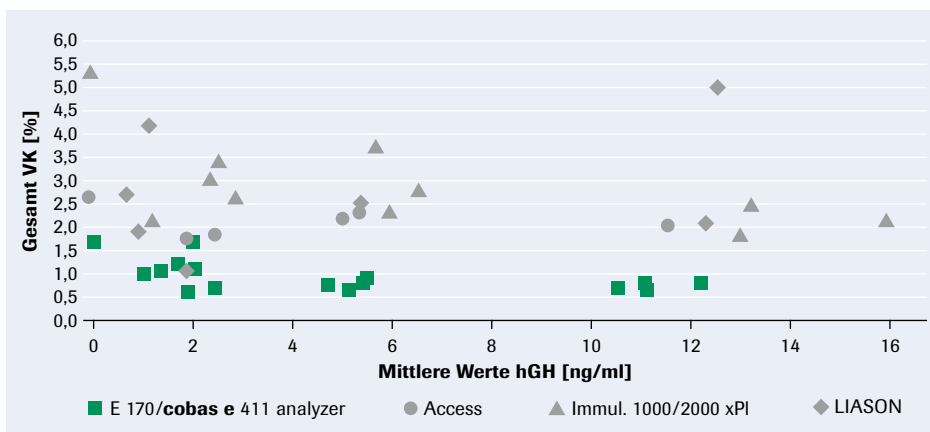


Abb. 3: Reproduzierbarkeit der hGH-Bestimmung mittels verschiedener Methoden. Jedes Symbol stellt den Mittelwert aus n=21 dar. Datenerhebung an 3 Standorten²⁾

Literatur:

- 1) Packungsbeilage Elecsys® hGH
- 2) Roche Multicenter-Evaluierung-Studie (2010)

Ihre Ansprechpartnerin:

Dagmar Winnefeld
Produktmanagement Labordiagnostik
(06 21) 7 59 48 20
dagmar.winnefeld@roche.com



Besseres Management der chronischen Hepatitis B

Die chronische Hepatitis B kann heutzutage vielfältig behandelt werden. Das eröffnet einerseits die Möglichkeit für maßgeschneiderte Therapien, andererseits ist das Patientenmanagement deutlich komplexer geworden. Zur Unterstützung der behandelnden Ärzte sind spezifische Biomarker notwendig, die den Erfolg einer Therapieentscheidung überprüfbar machen. Mit dem neuen Elecsys® HBsAg II Quant Immunoassay verfolgt Roche konsequent den Weg in Richtung Personalisierte Medizin.

Der ideale Endpunkt einer Hepatitis B Therapie ist eine HBsAg Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze unabhängig davon, ob eine Serokonversion zu Anti-HBs erfolgt ist oder nicht (siehe auch Artikel „Personalisierte Therapieansätze für Hepatitis B-Patienten“ in diesem Heft). Ein nicht mehr messbares Antigen ist assoziiert mit

- einer vollständigen Kontrolle des Virus durch das Immunsystem
- der Remission der Aktivität der chronischen Hepatitis B
- einer verbesserten Langzeitprognose für den Patienten.

Für die Überwachung der Therapie mit pegyliertem Interferon alpha schlagen mehrere Studien die Laborparameter HBV-DNA und HBsAg Quantifizierung vor.¹⁻⁶⁾ Die präzise Quantifizierung des HBsAg besitzt das Potenzial zum Indikator für den Therapieerfolg: Liegt die Antigenkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze, prognostiziert dies die vollständige Kontrolle des Virus durch das Immunsystem. Andererseits identifizieren höhere Werte solche Patienten, bei denen die Behandlungsstrategie geändert werden sollte.

Um die HBsAg Quantifizierung wirkungsvoll einsetzen zu können, sind die Eigenschaften von Elecsys® HBsAg II Quant speziell auf die Indikation „Therapiemonitoring“ zugeschnitten:

- Der weite lineare Messbereich deckt die klinisch relevanten HBsAg Titer ab und garantiert eindeutige Quantifizierungsergebnisse



- Die exzellente Präzision bei allen Wertelagen⁷⁾ unterstützt die Ergebnis-sicherheit
- Validiert mit allen global auftretenden Virusvarianten und ist daher geeignet für die Quantifizierung von HBsAg unabhängig vom viralen Genotyp
- Automatisierte on-board Verdünnung reduziert Fehlerquellen, die durch manuelle Arbeitsschritte entstehen können.

Elecsys® HBsAg II Quant ist wirtschaftlich durchführbar:

- Die hohe on-board Stabilität von 8 Wochen (bei 100 Tests pro Flasche) vermeidet Reagenzverfall auch bei niedrigem Durchsatz
- Der weite lineare Messbereich hält die Anzahl an Wiederholungstests niedrig

Elecsys® HBsAg II Quant ist in Kombination mit der ECL-Technologie auf den immunologischen Systemen von Roche ein sehr leistungsstarker HBsAg Test. Neben der bequemen und sicheren Handhabung im Labor bedeutet er für den behandelnden Arzt ein zuverlässiges Werkzeug zur Steuerung der Interferontherapie bei chronischer Hepatitis B. Der Test ist ab Februar 2011 verfügbar.

Literatur:

- 1) Moucari, R., et al.: 2009, Hepatology, 49(4): 1151-7.
- 2) Marcellin, P., et al.: 2009, Gastroenterology, 136(7): 2169-2179.
- 3) Perillo, R.: 2009, Hepatology, Vol. 49, No. 4.
- 4) Brunetto, M., et al.: 2009, Hepatology, 49: 1141-1150.
- 5) Chan, H., et al.: 2007, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 5: 1462-1468.
- 6) Gish, R.G., et al.: 2007, Am J Gastroenterol, 102, 2718-2723
- 7) Roche Studiendaten aus dem CE-Zulassungsverfahren

Ihr Ansprechpartner:

Dr. Marc Böhm
Produktmanagement Labordiagnostik
(0621) 7 59 36 40
marc.boehm@roche.com



Test auf Routinetauglichkeit bestanden

Dr. Gunnar Schalasta, Labor Prof. Gisela Enders & Partner, Stuttgart

Im Rahmen einer zweimonatigen Validierung, in deren Verlauf ca. 1 200 genitale Abstrichproben getestet wurden, hatten wir Gelegenheit, das cobas® 4800 Analysensystem für den HPV Assay unter Routinebedingungen kennen zu lernen. Es war uns besonders wichtig, ein für die alltägliche Diagnostik gedachtes Gerät auch unter möglichst stringenten Routinebedingungen zu testen. Nach unseren Erkenntnissen ist das cobas® 4800 System, bestehend aus den Komponenten cobas x 480 für die Nukleinsäureextraktion und cobas z 480 für die Real-Time-PCR, ein routinetaugliches Präzisionsgerät, welches alle Anforderungen an eine moderne PCR Analytik sehr gut erfüllt.

Routinetauglich, weil leicht bedienbar

Zwei Mitarbeiterinnen mit mehrjähriger Erfahrung in der molekularbiologischen Diagnostik haben die Testreihen parallel zu ihren bereits recht komplexen Routineaufgaben durchgeführt. Nach Installation des Systems folgte eine eintägige Einarbeitung durch einen Applikationspezialisten von Roche. Danach waren die Mitarbeiterinnen in der Lage, das System selbständig zu bedienen. Das ist neben deren Erfahrung auch auf die Qualität der Einarbeitung und die sehr anwenderfreundliche, schnell erlernbare und übersichtliche Bedieneroberfläche des Systems zurückzuführen. Dem Anwender wird, von der Bestückung des Gerätes mit den Primärröhrchen und den Reagenzien bis hin zur Aufforderung, die Mikrotiterplatte (MTP) mit den extrahierten Nukleinsäuren zu versiegeln, um sie dann vom **cobas x 480** auf das **cobas z 480** Modul zu überführen, förmlich die Hand geführt.

Da Primärröhrchen eingesetzt werden, gibt es kaum Aufwand für die Probenvorbereitung. Sehr sinnvoll, da für die alltägliche Praxis äußerst hilfreich, ist die Möglichkeit, Proben transportsysteme verschiedener Hersteller als Primärröhrchen einsetzen zu können.

Routinetauglich, weil die Ergebnisse verlässlich sind

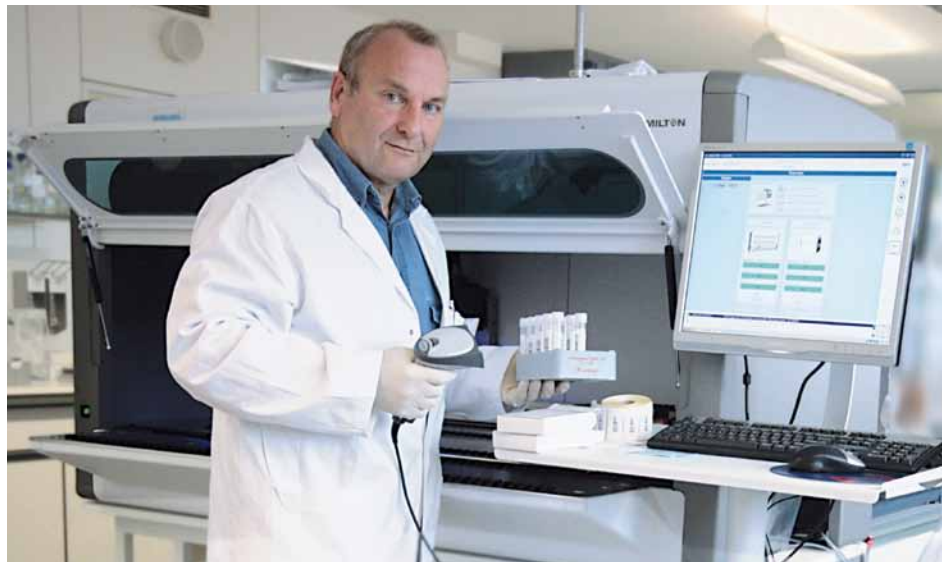
Guter Roche Standard ist das Vorhandensein von Positiv- und Negativkontrollen

sowie einer internen Kontrolle. Die in den Testmischen enthaltene AmpErase, sowie die präzise und durchdachte Führung der Pipettenspitzen während des Extraktionsvorgangs verhindern Kontaminationen. Zumindest konnten wir im Rahmen dieser Validierung, obwohl wir dem „offenen“ MTP-System zunächst etwas skeptisch gegenüber standen, kein einziges kontaminationsbedingtes falsch-positives Ergebnis feststellen. Auch die Qualität der Nukleinsäureaufreinigung, basierend auf Magnetic-Beads Technologie, ist außerordentlich gut, wir hatten kaum invalide Proben. Bei etwas über 1 200 getesteten Abstrichproben fanden wir kein einziges invalides Testergebnis,

System nicht vorgesehen. Die Ct Werte der Patientenproben stehen nach Beendigung des Laufs zur Verfügung, was wir angesichts der hohen Präzision und Leistungsfähigkeit des **cobas® 4800** für ausreichend halten.

Routinetauglich, weil ausreichend schnell

Ein maximaler Tagesdurchsatz von 282 Proben, wie vom Testhersteller im Falle von HPV postuliert, ist unter optimalen Bedingungen möglich. Da solche Bedingungen im Routinebetrieb nicht immer gegeben sind, konnten wir im Verlauf dieser Validierung lediglich 2 Testläufe à 94 Proben in einen Arbeitstag integrieren.



Dr. Gunnar Schalasta am **cobas® 4800** System

welches auf PCR Inhibitoren zurückzuführen gewesen wäre. Ursachen für die dennoch beobachtete sehr geringe Anzahl an invaliden Testergebnissen war der einmalig aufgetretene Pippettierfehler des **cobas x 480** Systems und Klümpchen im Untersuchungsmaterial.

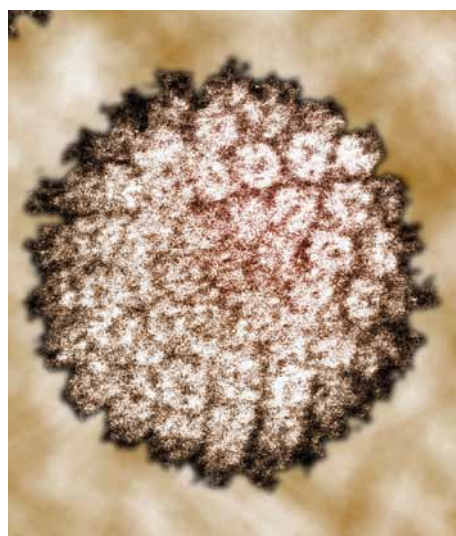
Die frühe Überprüfung der Qualität des PCR-Laufs wird durch die Amplifikationskurven der Kontrollen während des Laufs ermöglicht. Eine zusätzliche Kontrolle der Testergebnisse durch optische Auswertung der Amplifikationskurven, wie er bei anderen Real-Time-PCR Konzepten für den CE-IVD-konformen Workflow existiert, ist beim **cobas® 4800**

Durch geeignete Schichtung der Arbeitszeit ließe sich jedoch auch noch ein dritter Testlauf problemlos anschließen. Es bleibt anzumerken, dass der Einsatz des **cobas® 4800** viel Freiraum auch für andere Tätigkeiten schafft, da die „hands-on-worktime“ erfreulich gering ist.

Viel berechtigtes Lob also für die technische Umsetzung der Kombination aus Nukleinsäure-Extraktion auf der Hamilton-Plattform (**cobas x 480**) und der Real-Time-PCR auf dem **cobas z 480**. Darüber hinaus halten wir das ansprechende Design und die überschaubaren Abmessungen des **cobas® 4800** Systems für erwähnenswert.

Hoher medizinischer Nutzen des cobas® 4800 HPV-Tests

Sehr eindrucksvoll wird der medizinische Nutzen des neuen Tests durch die kürzlich vorgestellten Daten der Roche ATHENA-Studie, aber auch durch die Ergebnisse der hier vorgestellten Validierung bestätigt. Im Rahmen dieser Validierung sollte die Eignung des cobas® 4800 HPV Assays bei Einsatz des DNAPAP Probentransportsystems der Firma Qiagen festgestellt werden. Zur Klärung dieser Frage testeten wir in parallelen Ansätzen sowohl den cobas® 4800 HPV Assay als auch den High-Risk (HR) HC2 HPV Test. Einerseits fanden wir eine hohe Konkordanz der beiden Testverfahren, andererseits



Humaner Papillomavirus

jedoch, nach Analyse der diskrepanten Fälle mit einer Referenzmethode, eine signifikant bessere Performance des cobas® 4800. Wir fanden eine erstaunlich hohe Rate falsch-negativer und falsch-positiver HR HC2 Ergebnisse, letztere auch häufig auf Kreuzreaktivität mit low-risk HPV Typen zurückzuführen.

Der cobas® 4800 HPV Assay lieferte zudem mit der gleichzeitigen Genotypisierung der beiden Hochrisiko Typen 16 und 18 einen Beitrag zur Risikostratifizierung in der Zervixkarzinom Vorsorge.

Optimierungsansätze

Zu Lasten der Anwenderfreundlichkeit gehen die starren Kitgrößen von 240 (10 × 24) und 960 (10 × 96) Tests. Eine optimale Ausnutzung ist nur dann gegeben, wenn die jeweils maximale Anzahl – also 24 oder 96 Patientenproben – vorhanden ist. Für die HPV Routinediagnostik ist dies kein Problem, da die Proben nicht tagesaktuell abgearbeitet werden müssen und daher gesammelt werden können. Dennoch wünschen wir uns, dass sich mehrere Kits, zum Beispiel zwei 24er zur Abarbeitung von 48 Proben, auf dem Gerät kombinieren lassen. Hier arbeitet Roche jedoch an einer mittelfristigen Lösung.

Für einen praktikableren Umgang mit den Reagenzien wäre außerdem eine sim-

ple farbliche Unterscheidung der beiden Kitgrößen hilfreich. Eine farbliche Hervorhebung zur besseren Unterscheidung negativer, positiver und invalider Ergebnisse, sowie generell ein übersichtlicheres Layout des Ergebnisprotokolls wäre empfehlenswert, unabhängig davon, ob die Ergebnisse über einen bidirektionalen LIS Anschluss exportiert werden oder nicht.

Fazit

Zusammenfassend können wir feststellen, dass mit dem cobas® 4800 System insgesamt ein leistungsstarkes und auch für größeren Probendurchsatz geeignetes Präzisionsgerät zur Verfügung steht, welches alle Anforderungen an eine moderne PCR Analytik erfüllt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Gunnar Schalasta
Labor Prof. Gisela Enders & Partner
Rosenbergstraße 85
70193 Stuttgart
Tel.: (07 11) 63 57 0
schalasta@labor-enders.de

„Ausgereift und schnell“

Im MVZ Dr. Stein und Kollegen in Mönchengladbach ist seit Oktober 2010 die deutschlandweit erste cobas® 8000 modular analyzer series im Routineeinsatz, die klinisch-chemische und immun-diagnostische Tests kombiniert. Der Laborleiter Paul Philipsen berichtet im Gespräch mit „Diagnostik im Dialog“ über die Erfahrungen seines Teams mit dem neuen System.

Diagnostik im Dialog: Herr Philipsen, in Ihrem Labor bearbeiten Sie und Ihre Mitarbeiter täglich etwa 75 000 Tests – wie haben Sie diese Mengen bisher bewältigt?

Paul Philipsen: Wir hatten vier Systeme der Produktreihe MODULARANALYTICS von Roche, jeweils in der Kombination



Paul Philipsen

<DPPE>. Die D- und P-Module bearbeiten die klinisch-chemischen Proben, E-Module führen die immunologischen Tests durch. Mit diesen Geräten waren wir

immer sehr zufrieden. Sie waren bei uns acht Jahre lang im Einsatz und haben tagtäglich einen sehr hohen Durchsatz abgearbeitet. Nach so langer Zeit mit dieser starken Beanspruchung zeigen selbst die besten Geräte Abnutzungserscheinungen. Deswegen haben wir sie in den letzten Wochen komplett durch drei cobas® 8000 Systeme ersetzt.

Diagnostik im Dialog: Warum haben Sie sich für diese Plattform entschieden?

Philipsen: Mit Roche sind wir bisher immer sehr gut gefahren – für mich war deshalb klar, dass wir bei Roche-Produkten bleiben. Unsere Wahl fiel auf die cobas® 8000 Systeme, weil sie für Hochdurchsatzlabore, wie wir eines sind,

ausgelegt sind. Die klinisch-chemischen und immunologischen Tests laufen wie bei **MODULAR ANALYTICS** zusammen auf einer Plattform, was den Arbeitsaufwand reduziert. Beispielsweise erfolgt die Probenvorbereitung und -archivierung automatisch und die Tests müssen nicht per Hand auf unterschiedliche Systeme verteilt werden. Außerdem konnten wir die einzelnen Module ganz nach unseren Anforderungen zusammenstellen.

Diagnostik im Dialog: Welche Anforderungen sind das?

Philipsen: Aus den eben genannten Gründen wollten wir auf jeden Fall wieder klinisch-chemische und immunologische Tests auf einer Plattform kombinieren.

Handgriffen bestücken. Außerdem sind es dieselben Reagenzien wie bei **MODULAR ANALYTICS**, deshalb sind die Ergebnisse eins zu eins vergleichbar. Alles in allem kann ich sagen, dass das **cobas® 8000** System sehr ausgereift und schnell ist. Es funktioniert einfach einwandfrei. Das mag banal klingen, ist für einen reibungslosen Ablauf im Labor aber das Wichtigste.

Diagnostik im Dialog: War es für die Mitarbeiter schwierig, sich auf das neue System einzustellen?

Philipsen: Nein. Die Bedienung ist ähnlich wie bei **MODULAR ANALYTICS**, deshalb konnten sich alle schnell einarbeiten und auf aufwendige Trainingsmaßnahmen verzichten.



Frau Margot Standau beim Laden von Proben am **cobas® 8000** System

ren. Daneben ist für uns die Geschwindigkeit entscheidend. Sämtliche Proben müssen innerhalb von sechs bis sieben Stunden durchlaufen, damit den Ärzten die Befunde noch am selben Tag vorliegen. Für die klinisch-chemischen Tests verwenden wir jetzt jeweils zwei **cobas c 701** Module und für die immundiagnostischen Tests haben wir jeweils ein **cobas e 602** Modul. Diese Zusammenstellung liefert genau den Durchsatz, den wir erwartet haben – und das bei nur drei **cobas® 8000** anstatt wie früher mit vier **MODULAR** Systemen. Das bedeutet eine deutliche Platzersparnis. Und auch mit dem neuen Reagenzkassettenkonzept sparen wir viel Platz – und Aufwand: Die Reagenzien sind gebrauchsfertig und der Analyzer lässt sich mit nur wenigen

Diagnostik im Dialog: Wie verlief der Austausch der Maschinen?

Philipsen: Wir haben die **cobas® 8000** Systeme schrittweise aufgestellt. Dass die Umstellung problemlos funktioniert hat, verdanken wir vor allem der hervorragenden Gesamtorganisation von Roche. Von der Kalkulation über die Erstellung des Anforderungsprofils bis hin zu Anlieferung, Aufbau und Inbetriebnahme der Geräte wurden wir sehr gut betreut. Alle drei neu installierten Systeme liefen bereits eine Woche nach Installation in der Routine, so dass unsere Kunden den Austausch der Maschinen überhaupt nicht bemerkt haben.

Diagnostik im Dialog: Vielen Dank für das Gespräch.

Laborgemeinschaft Dr. Stein und Partner

Das MVZ Dr. Stein und Kollegen in Mönchengladbach bearbeitet Proben für etwa 3 000 Ärzte aus 1 500 Praxen im Umkreis von 70 Kilometern. Die Laborgemeinschaft führt alle zugelassenen Standard-Tests durch, darunter klinische Chemie, Hämatologie und Gerinnung. Täglich werden etwa 60 000 klinisch-chemische Tests durchgeführt, in Spitzenzeiten bis zu 90 000. Hinzu kommen unter anderem etwa 9 000 hämatologische Proben und 4 000 Gerinnungsproben.

Ihre Ansprechpartnerin:

Wienhilde Pruin
Produktmanagement Labordiagnostik
(06 21) 7 59 39 87
wienhilde.pruin@roche.com



Blutgasanalytik – so einfach!

„cobas b 123 – so einfach!“ Dieses Motto beschreibt das neue Blutgassystem von Roche. Das Gerätekonzept, basierend auf der Kassettentechnologie, verbindet die einfache Handhabung des Gerätes mit hoher Ergebnissicherheit. Das System ist mit und ohne Oxymetrie / Bilirubin erhältlich, kann mit unterschiedlich großen Flüssigkeitsbehältern bestückt werden und ist flexibel bei der Definition der Parameterprofile. Somit kann jeder Anwender mit kleinem bis mittlerem Probenaufkommen bei cobas b 123 die für ihn wirtschaftlichste Systemversion wählen.

Einfache Handgriffe genügen für den Routinebetrieb

Das cobas b 123 System benötigt keine vorbeugenden Wartungstätigkeiten. Auch für den Routinebetrieb sind nur wenige Handgriffe notwendig. Folgende Verbrauchsmaterialien und das Druckerpapier sind bei Bedarf auszutauschen – jeder Wechsolvorgang ist bildschirmgeführt und dauert weniger als eine Minute.

- **Fluid Pack:** Das Fluid Pack ist ein Behältnis, in dem alle Flüssigkeiten enthalten sind, inklusive der Kalibrierlösung. Integriert sind auch Schlauchwege, Einfüllmund, Geräte Luftfilter und Abfallgefäß sowie – bei Bedarf – die Oxymeter-Küvette. Das geschlossene Fluid Pack bietet Sicherheit, da der Anwender nicht mit kontaminierten Teilen in Verbindung kommt. Drei Flüssigkeitsfüllmengen (200 ml, 400 ml und 700 ml) stehen zur Verfügung, der Anwender wählt bedarfsadaptiert die für ihn wirtschaftlich sinnvollste Variante. Ein praxisrelevanter Vorteil ist der beleuchtete Einfüllmund, der eine sichere Probenzufuhr auch auf abgedunkelten Intensivstationen oder im Nachtdienst garantiert.
- **Sensor Cartridge:** Dieses Gerätemodul enthält die Mess-Sensoren. Mit der Auswahl der Sensor Cartridge werden die Parameterpanels definiert. Es gibt vier Alternativen:
 - Blutgase + Hämatokrit
 - Blutgase + Hämatokrit + Elektrolyte
 - Blutgase + Hämatokrit + Elektrolyte + Glukose
 - Blutgase + Hämatokrit + Elektrolyte + Glukose + Laktat



Nach dem Wechseln des Sensors schließt sich, wie bei jedem Kassettensystem, eine automatische Kalibration an.

- **Auto QC Pack:** Die Qualitätskontrollen befinden sich ebenfalls in einem geschlossenen Behälter. Im Gegensatz zu anderen im Markt befindlichen Kassettensystemen bietet das cobas b 123 System mit insgesamt 24 Glasampullen in drei unterschiedlichen Messbereichen eine weite Reichweite der Qualitätskontrollen an, d.h. unter Berücksichtigung der RiliBÄK reichen die Kontrollen über 12 Arbeitstage. Die Qualitätskontrolle erfolgt automatisch.

Dank der Kassettentechnologie können bei Bedarf alle Verbrauchsmaterialien zwischen einzelnen cobas b 123 Systemen ausgetauscht werden. Dies erlaubt eine auslastungsorientierte Steuerung.

Die Software: benutzerfreundlich und sicherheitsorientiert

cobas b 123 verfügt über eine grafisch unterstützte Benutzerführung. Das Gerät ist intuitiv bedienbar und der Einarbeitungsaufwand beim Anwender minimal. Der Übersichtsbildschirm

zeigt alle relevanten Informationen auf einen Blick:

- Die aktuelle Reichweite der Verbrauchsmaterialien
- Die Auswahl individuell programmierbarer Parameterpanels
- Den Bereitschaftszustand einzelner Parameter

Vom Übersichtsbildschirm aus kann die Messung mit einem einzigen Knopfdruck gestartet werden.

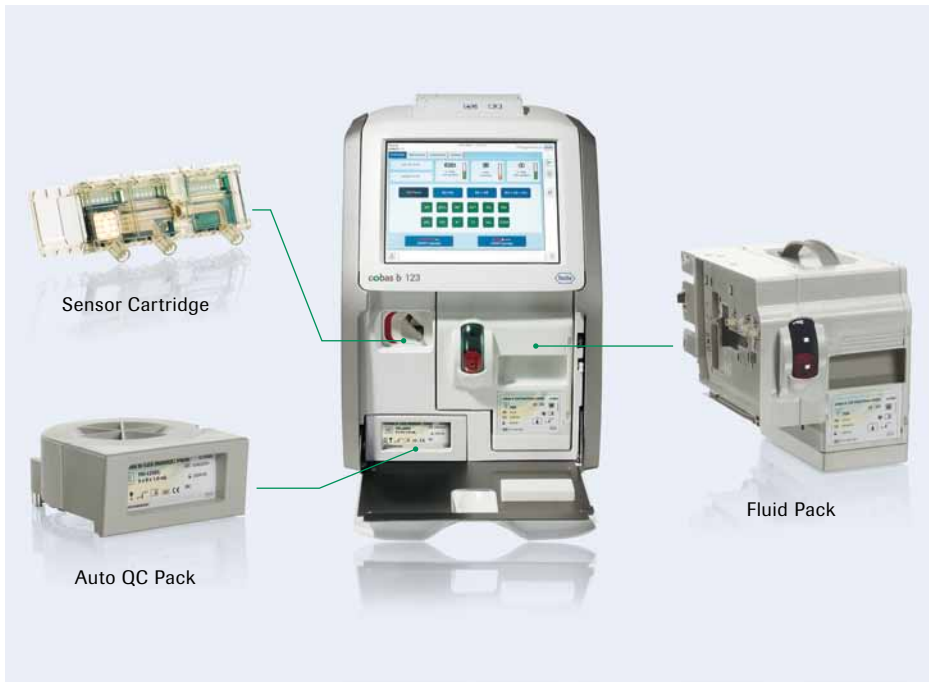
Sicherheit spielt beim Datenmanagement eine wichtige Rolle und ist essenziell für die adäquate Therapie der Patienten und für die Routinetauglichkeit eines Systems, das von vielen verschiedenen Anwendern bedient wird. Die Software des cobas b 123 Systems bietet die Möglichkeit, Anwender in bis zu vier verschiedene Sicherheitsstufen einzuordnen. Damit ist gewährleistet, dass nur autorisierte Personen tiefgreifende Geräteeinstellungen oder Einstellungsänderungen vornehmen können.

Alle Tätigkeiten am System werden durch ein sogenanntes **Audit-Trail** festgehalten. Dies bedeutet, Konfigurations-, Patienten- und Messdaten können über die Software ausgelesen und im Falle eines Gerätedefektes mit Hilfe einer integrierten CF Speicherkarte auf ein Austausch- oder Back-up-Gerät übertragen werden. Ohne Informationsverlust sind die bisherigen Daten auf dem alternativen System verfügbar und die gemessenen Werte nachvollziehbar.

POC-Vernetzung aus einer Hand

Die Schnittstelle vom cobas b 123 System zur offenen POC-Software cobas IT 1000 ist verfügbar. Zusammen mit anderen vernetzbaren POC-Systemen, z.B. dem Blutzuckermessgerät Accu-Chek® Inform II und dem cobas h 232 System zur Messung kardialer Marker, ermöglicht dies eine umfassende patientennahe Diagnostik.

Die optionale Software **cobas bge link** gestattet Fernwartung und Screen Sharing. Anwender können sich so bei Bedarf durch ihr Labor, die hausinterne Medi-



cobas b 123 Blutgasanalyzer

zintechnik oder durch den Roche Service unterstützen lassen.

Mobiler Einsatz

Roche bietet für das **cobas b 123** System einen speziellen Rollwagen, das **cobas b 123 Mobility-Set** mit unterbrechungsfreier Stromversorgung und WLAN Anbindung, an. Auf diese Weise können Blutgasbestimmungen innerhalb des OP-Bereichs unmittelbar beim Patienten durchgeführt werden.

Mit **cobas b 123** hat Roche sein Blutgasportfolio um ein drittes System erweitert und deckt den gesamten Anwenderbedarf ab:

- **cobas b 121** bei geringen Probenzahlen (bis zu 20 Proben/Tag)
- **cobas b 123** bei geringen bis mittleren Anforderungszahlen (bis zu 50 Proben/Tag)
- **cobas b 221** bei mittlerem bis hohem Probenaufkommen (bis zu über 100 Proben/Tag)

Ihr Ansprechpartner:

Bernd Stöbel
Leiter Produktmanagement Hospital POC
(06 21) 759 62 00
bernd.stoebel@roche.com



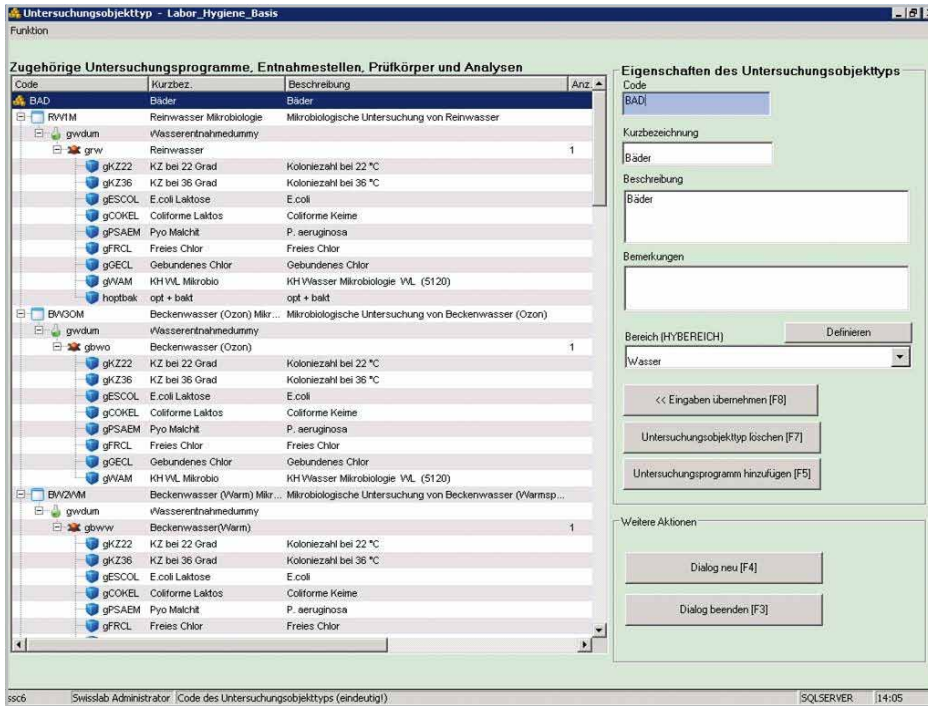
Swisslab und Universitätsklinikum Heidelberg entwickeln ein IT-Modul für die Krankenhaushygiene

Eine zentrale Aufgabe der Hygieneverantwortlichen im Krankenhaus ist die kontinuierliche Kontrolle und Untersuchung potenziell infektiöser Arbeitsbereiche. Oft erfolgen die zur Organisation der Kontrolluntersuchungen erforderlichen Arbeitsschritte noch manuell oder – bei mehreren hygieneverantwortlichen Stellen im Haus – über gewachsene, nicht aufeinander abgestimmte Einzellösungen. Dieses Vorgehen ist personalintensiv und potenziell fehlerbehaftet. Das SWISSLAB Hygienemodul führt die Arbeitsorganisation und die ermittelten Daten abteilungsübergreifend in einer einzigen IT-Lösung zusammen.

Der Anstoß für ein IT-Modul Hygiene kam vom Hygieneinstitut der Universitätsklinik Heidelberg. Denn die Bearbeitung der Hygieneaufträge von der Planung bis zur Befundung ging durch zu viele Hände, war zeitaufwendig und fehleranfällig. Mitunter gab es Probleme bei der Auffindbarkeit der Befunde oder – wegen handschriftlicher Vermerke – der eindeutigen Zuordnung. Der Auftrag für die Entwicklung einer umfassenden IT-Lösung ging an Swisslab, da die Universitätsklinik seit 2005 mit den Swisslab Laborinformationssystemen arbeitet. Basierend auf den Spezifikationen der Hygienespezialisten haben die

IT-Experten von Swisslab die bestehende Softwarelösung für die Mikrobiologie um ein eigenständiges Modul erweitert.

Im SWISSLAB Hygienemodul sind alle Arbeitsschritte, relevanten Informationen und erzeugten Daten zusammengefasst und per Mausklick verfügbar. Laufende Aufträge können über Abteilungsgrenzen hinweg eingesehen und bearbeitet werden. Die IT-Lösung verringert einen großen Teil der manuellen Arbeiten und hilft, die Abläufe im Labor effizienter zu gestalten. Es müssen jetzt viel weniger Daten von Hand eingegeben werden, da zum Beispiel Geräte, die auf Keimbelas-



SWISSLAB Hygienemodul (Screenshot)

untersucht werden, voretikettiert sind und ein Scanner selbstständig den „Prüfkörper“ erkennt. Susanne Horner von der Universitätsklinik Heidelberg, die an der Entwicklung beteiligt war, bestätigt, dass sich seit dem Routinestart 2009 die tägliche Arbeit in den Hygieneabteilungen verbessert hat, da die neuen Abläufe Zeit sparen und das Fehlerrisiko erheblich senken.



Das SWISSLAB Hygienemodul umfasst sowohl die klinische und technische Hygiene als auch die Wasserhygiene. Es erlaubt z.B.

- die Festlegung unterschiedlich gearteter Prüfkörper, zum Beispiel Wasserproben oder medizinische Geräte
- die Definition aller relevanten Untersuchungsparameter, wie Entnahmestelle, Prüfkörper, Untersuchungsobjekt und Zeitpunkt
- die Dokumentation bewährter Arbeitsabläufe im Labor, von der Planung der Hygieneuntersuchung, inklusive der Festlegung der Untersuchungszyklen mit automatischer Terminerzeugung, bis zum Druck des Probenentnahmeprotokolls und des Prüfkörperversandscheins
- die Validierung der Befunde im System
- den Ausdruck der Befunde
- die Auftragsarchivierung
- die Auftragsabrechnung.

Hygieneverantwortliche im Krankenhaus sollen und wollen durch vorbeugende Maßnahmen Infektionen verhindern bzw. aufgetretene Infektionen rasch erkennen und zeitnah bekämpfen.

Das SWISSLAB Hygienemodul ist eine IT-Lösung, die Arbeitsabläufe automatisiert, standardisiert und beschleunigt und damit die Hygienebeauftragten in ihrer wichtigen Aufgabe unterstützt.

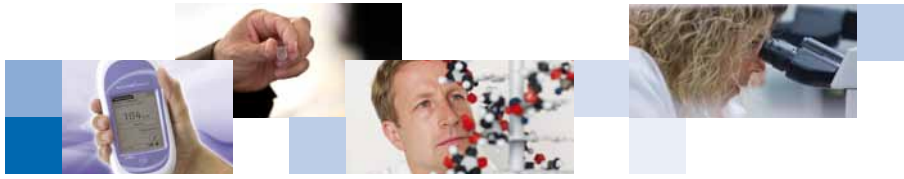
Ihre Ansprechpartnerin:

Beate Kießling
Marketing & Sales SWISSLAB
(030) 62 60 11 36
beate.kiessling@swisslab.roche.com
Besuchen Sie uns im Internet unter
www.swisslab.com



Produktnews

Übersicht über Neueinführungen und Produktverbesserungen



Produktlinie	Produkt	Geräte	Anwendungszweck / Produktverbesserung	N / U*	Status
Klinische Chemie	IgG (Urin)	cobas [®] modular platform: cobas c 311 / cobas c 501 / cobas c 502, cobas c 701	Urinapplikation zur Bestimmung von IgG	N	verfügbar
Immunologie	Elecsys [®] HBsAg quant.	cobas [®] modular platform: cobas e 411 / cobas e 601 MODULAR [®] <E 170> Elecsys [®] 2010	Quantitative Bestimmung von HBs-Antigen	N	verfügbar Februar 2011
	Elecsys [®] HSV-1 IgG und Elecsys [®] HSV-2 IgG		Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Herpes-Simplex Virus 1 bzw. 2	N	verfügbar
	Elecsys [®] hGH		Bestimmung von humanem Wachstumshormon bei Verdacht auf Wachstumsstörungen	N	verfügbar
	Elecsys [®] CMV Aviditätstest		Differenzialdiagnose bei Verdacht auf CMV-Infektion	N	verfügbar März 2011
	Elecsys [®] HIV combi PT		Bestimmung von HIV-1 p24 Antigen und Antikörpern gegen HIV-1, einschließlich Gruppe O und HIV-2	N	verfügbar März 2011
Gerinnung	STA [®] -Liquid Anti-Xa	STA-R Evolution [®] STA Compact [®]	Flüssigreagenz zur Bestimmung der Anti-XA Aktivität von UFH, LMWH und Fondaparinux, inklusiv spezifischer Kalibratoren und Kontrollen	N	verfügbar
Molekulare Diagnostik	cobas [®] TaqScreen DPX Test	cobas s 201 System	Blutspendentestung: Duplex-Test für HAV-RNA qualitativ und Parvovirus-B-19 DNA quantitativ aus Plasma	N	verfügbar
Hospital POCT	cobas b 123	cobas b 123 System	Blutgassystem mit Kasettenteknologie	N	verfügbar
	<i>Accu-Chek</i> [®] Inform II Teststreifen	<i>Accu-Chek</i> [®] Inform II <i>Accu-Chek</i> [®] Performa	Längere Haltbarkeit des Teststreifens, bessere Performance	U	verfügbar
IT-Lösungen	Swisslab Modul Hygiene	SWISSLAB LIS	Modul zur Unterstützung des gesamten Workflows in der Hygiene	N	verfügbar
	Swisslab Modul Pathologie		Modul zur Unterstützung des gesamten Workflows der Pathologie	N	verfügbar
	cobas IT 1000 Software V 1.14	cobas IT 1000 Software	Verbessertes RiLiBÄK-Modul	U	verfügbar
Gewebe-diagnostik	HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay	BenchMark <i>GX</i> , BenchMark <i>XT</i> , BenchMark <i>ULTRA</i>	Simultaner Nachweis von HER2 Gen und Genkopien auf Chromosom 17	N	verfügbar

* N = Neueinführung / U = Umstellung

HERAUSGEBER:

Roche Diagnostics Deutschland GmbH,
Harald Bormann, Leiter Vertrieb Labordiagnostik

CHEFREDAKTION:

Ute Reimann und Henning von Eicke, Marketing Professionelle 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 Deutschland 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 Deutschland GmbH.

© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

ACCUCHEK, BENCHMARK, COBAS, COBAS C, COBAS E, COBAS S, COBAS and TAQSCREEN, ELECSYS, GS FLX, LIFE NEEDS ANSWERS, MODULAR und PEGASYS sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

Was lange währt ... vergibt auch Chancen!

Die Einführung eines HPV Primärscreenings im Rahmen der Vorsorge für Gebärmutterhalskrebs ist seit 9 Jahren in Vorbereitung. Dabei ist die Datenlage zum Nutzen des HPV Screenings umfangreich und eindeutig positiv. Die HPV Bestimmung ist nicht nur medizinisch vorteilhaft, sondern auch gesundheitsökonomisch sinnvoll. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt seit 2008 auf Basis der überzeugenden Studiendaten in ihrer S2K-Leitlinie die HPV Testung im Primärscreening ab 30 Jahren. Trotzdem könnte es noch bis Ende 2012 dauern, bis bei der Vorsorgeuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs der Paradigmenwechsel von der Pap-Zytologie hin zum HPV-Nachweis gesetzlich vollzogen ist.

Folgende Fakten zum Gebärmutterhalskrebs sind etabliertes Wissen

- in Deutschland erkranken jährlich 12–14 von 100 000 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs
- bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren ist das Zervixkarzinom weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache
- Auslöser des Karzinoms ist zu fast 100 % eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren (HPV)
- für 70 bis 75 % aller Tumore sind allein die HPV Hochrisikotypen 16 und 18 verantwortlich, 11–14 weitere sind inzwischen bekannt
- werden Tumorstufen rechtzeitig erkannt, lässt sich ein Karzinom zu fast 100 % verhindern.

Ebenfalls bekannt ist der limitierte Nutzen der Pap-Zytologie, die 1971 im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt wird

- die Zahl der Todesfälle und Krebserkrankungen ist seit den 1990-er Jahren annähernd konstant geblieben
- ein Drittel aller Tumorfälle sind auf falsche negative Ergebnisse beim Pap-Test zurückzuführen.

Die diagnostische Aussagekraft von HPV Tests ist seit etlichen Jahren unbestritten.



Bereits Ende 2002 empfahl die American Cancer Society in ihren Richtlinien bei Frauen ab 30 Jahren den Virusnachweis zusätzlich zum Pap-Test.¹⁾ Die folgenden Ausführungen beschreiben den langen Weg der HPV-Bestimmung bis zur Zulassung zum Primärscreening.

Ab 1983

1983 und 1984 wies die Arbeitsgruppe um Harald zur Hausen die HPV Typen 16 und 18 in Tumorzellen von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs nach^{2,3)}, nachdem sie bereits Jahre zuvor HPV als Krebsauslöser postuliert hatte. Weitere Studien belegten den kausalen Zusammenhang zwischen HPV Infektion und Krebs, sowie die diagnostischen Schwächen der Zytologie. Die 2010 vorgestellten Ergebnisse der ATHENA-Studie, mit rund 47 000 Frauen im Alter von 30 Jahren und älter, bestätigten erneut die Notwendigkeit der HPV Bestimmung. 1 von 10 Frauen, deren Testergebnis auf die HPV Genotypen 16 und 18 positiv war (gemessen mit dem cobas® 4800 HPV Test), litten an einer Vorform des Gebärmutterhalskrebses, obwohl ihr Pap-Test normal war.

2003

Ende 2003 stellte der Bundesverband der Innungskrankenkassen (IKK) einen Beratungsantrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Es sollte geprüft werden, ob die Krebsfrüherkennungsrichtlinien bei Gebärmutterhalskrebs

noch den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechen.

2004 – 2006

Die Überprüfung durch den G-BA begann Anfang 2004. Gegenstand war bereits die Fragestellung, ob HPV Tests für das Primärscreening in Frage kommen und in den Leistungskatalog aufgenommen werden sollten. Fast drei Jahre später – Ende 2006 – war der vorläufige Beschluss gefasst: Man einigte sich darauf, noch weitere Studienergebnisse abzuwarten – zu diesem Zeitpunkt stand schon der erste kommerzielle Impfstoff gegen HPV zur Verfügung!

2008

Mitte 2008, im gleichen Jahr, in dem Harald zur Hausen für seine bahnbrechenden Forschungsergebnisse den Nobelpreis für Medizin erhielt, ergriff die Ärzteschaft die Initiative. Die DGGG aktualisierte ihre S2K Leitlinie und empfiehlt seitdem HPV für das Primärscreening bei Frauen ab 30 Jahren. Frauen, die dieser Empfehlung folgen, müssen die Testkosten derzeit aus eigener Tasche bezahlen.

2010

Im Februar dieses Jahres beauftragt der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), eine Nutzenbewertung von HPV-Tests im Primärscreening

durchzuführen. Der vorläufige IQWiG Berichtsplan liegt seit August 2010 vor. Interessierte Personen oder Gesellschaften können Stellungnahmen über das IQWiG abgeben, welche gegebenenfalls zur Änderung und/oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan erstellt.

Entscheidenden Einfluss auf die endgültige IQWiG Entscheidung wird vermutlich die im Mai 2010 vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) publizierte Bewertung haben. In diesem sogenannten HTA-Verfahren (Health Technology Assessment) wurde die medizinische Langzeit- und die Kosten-Effektivität möglicher Screening Strategien berechnet. Überprüft wurden unterschiedliche Screening Algorithmen in Abhängigkeit von den verwendeten Tests, den Untersuchungsintervallen und dem Lebensalter der Frauen. Bewertungsbasis war das sog. *inkrementelle Kosten-Effektivitäts-*

Verhältnis (IKEV). Dieses sollte den üblichen Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr ähneln (Kosten für Tests, Ausschabungen, Krebstherapien, Nachsorgemaßnahmen bei aktuellem Vorsorgeprogramm) und zwischen 50.000 und 100.000 Euro liegen.

Die wichtigsten Ergebnisse und Empfehlungen des HTA sind:

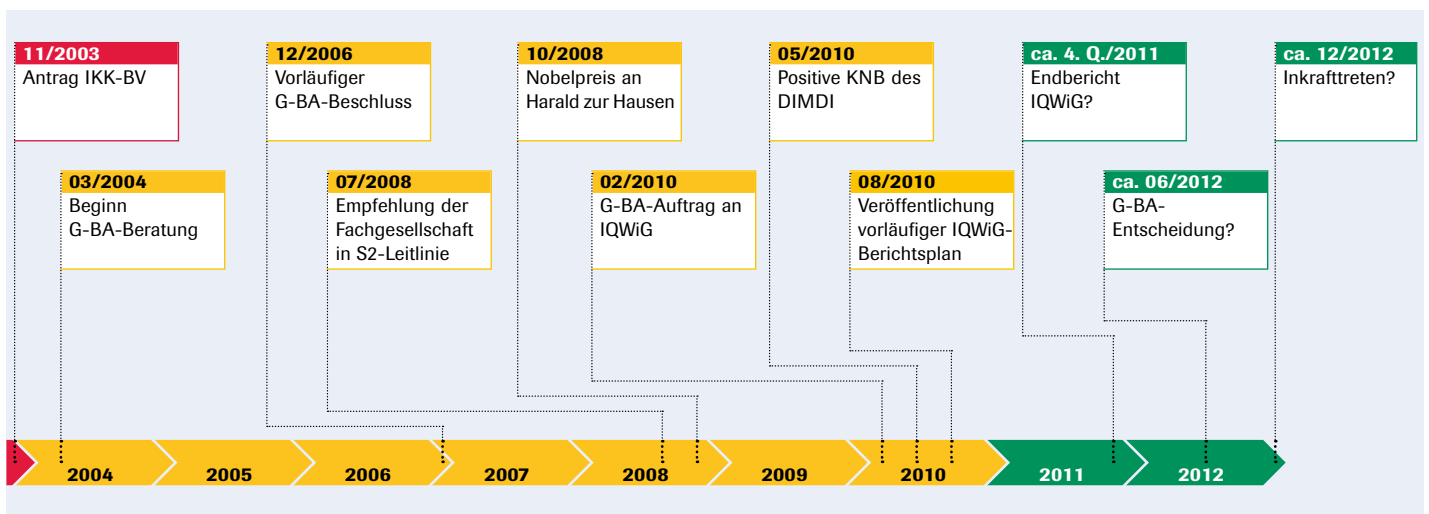
- Eine Anhebung des Alters für den Screeningbeginn von 20 auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge, spart aber Ressourcen.
- Die Verlängerung des Screeningintervalls von einem auf zwei Jahre verursacht kein höheres Krebsrisiko.
- Die optimale Strategie für den deutschen Screeningkontext ist das HPV Primärscreening ab einem Alter von 30 Jahren und die primäre Zytologie im Altersbereich 25–29 Jahren jeweils im 2-Jahres Intervall. Dieses Kombinationsmodell liegt bei einem IKEV von 23.400 Euro / Lebensjahr.

2011, 2012, ...?

Die Datenlage zum Thema HPV und Primärscreening ist mengen- und qualitativ überwältigend. Bis alle bürokratischen Hürden genommen sind, werden allerdings vermutlich noch einmal fast zwei Jahre ins Land gehen, ehe eine neue Vorsorgepraxis für Gebärmutterhalskrebs gesetzlich verankert ist.

Fazit

Was lange währt, vergibt auch Chancen. Anders ausgedrückt: Keine Entscheidung ist auch eine Entscheidung, in diesem Beispiel zu Lasten all der Frauen, bei denen die gängige Vorsorgepraxis den Gebärmutterhals übersehen hat. Im Sinne der Frauen bleibt zu hoffen, dass ab jetzt alle Anstrengungen für eine zügige Entscheidung unternommen werden. Für weitere Laborparameter, deren medizinischen Nutzen sich so deutlich abzeichnet, lohnen sich Überlegungen, wie der Zulassungs- und Vergütungsprozess beschleunigt werden kann.



HPV Primärscreening in der Schweiz (Dr. Martin Walger, Geschäftsführer VDGH)

Literatur:

- 1) D. Saslow et al.: 2002, CA Cancer J Clin, 52, 342-362
- 2) H. Ikenberg, H. zur Hausen et al.: 1983, Int. J. Cancer, 32, 563-564
- 3) M. Boshart, H. zur Hausen et al.: 1984, EMBO J. 1151-1157

Ihr Ansprechpartner:

Henning von Eicke
 Leiter Marketing Labordiagnostik
 (06 21) 7 59 20 47
henning.von_eicke@roche.com



Nachrichten aus der Gesundheitspolitik

Am 11.11.2010 wurde im Bundestag das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) und am 12.11.2010 das GKV-Finanzierungsgesetz (GKV-FinG) beschlossen, die zum 1.1.2011 in Kraft getreten sind. Die wichtigsten damit verbundenen Änderungen sind:



Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)	<ul style="list-style-type: none">• Der GKV-Spitzenverband und Pharmahersteller verhandeln künftig über Preise für neue Arzneimittel, sofern diese Medikamente einen Zusatznutzen aufweisen. Ob dies der Fall ist, wird über eine frühe Nutzenbewertung, durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, ermittelt. Dafür sind drei Monate vorgesehen.• Eine Rechtsverordnung regelt die Details der Schnellbewertung. Diese Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung legt Einzelheiten im Rahmen von Erstattungsvereinbarungen nach Paragraph 130 b SGB V fest.• Je nach Ausmaß eines belegbaren Zusatznutzens werden Preis- (Rabatt-) Verhandlungen durch den GKV-Spitzenverband mit dem Hersteller auf höherem (EU-Level) oder niedrigerem Level (zweckmäßige Vergleichstherapie) geführt. Bei vergleichbaren Arzneimitteln erfolgt – wie bisher – die Zuordnung in eine Festbetragsgruppe.• Die Rechtsverordnung regelt, wie ein Herstellerdossier den Zusatznutzen seines Arzneimittels in Relation zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat.• Für „Orphan Drugs“ (Medikamente für seltene Erkrankungen) muss dann ein Nutznachweis belegt werden, wenn der Hersteller mit dem Medikament mehr als 50 Millionen Euro Umsatz im Jahr erwirtschaftet.
GKV-Finanzierungsgesetz (GKV-FinG)	<ul style="list-style-type: none">• Der Beitragssatz zur GKV steigt von 14,9% auf 15,5%. Arbeitgeber zahlen jetzt 7,3%, Arbeitnehmer 8,2% des Bruttoeinkommens. Der Arbeitgeberbeitrag wird bei 7,3% eingefroren, d.h. zukünftige Beitragserhöhungen gehen allein zu Lasten des Arbeitnehmers.• Die Krankenkassen können allein entscheiden, welchen zusätzlichen einkommensunabhängigen Beitrag sie erheben. Übersteigt der durchschnittliche Zusatzbeitrag 2% des beitragspflichtigen Einkommens, wird er über Steuermittel sozial ausgeglichen.• Für Hausarztverträge, die bis zum Kabinettsbeschluss am 22.9.2010 unterschrieben wurden, ist der Bestandsschutz bis 30. Juni 2014 verlängert. Bei neuen Hausarztverträgen muss der Grundsatz der Beitragsstabilität beachtet werden. Über KV-Niveau liegende Honorare können dann zwischen Kassen und Hausärzten vereinbart werden, wenn sie sich durch Einsparungen und Effizienzsteigerungen an anderer Stelle ausgleichen lassen.

Ihr Ansprechpartner:

Dr. Fank Deickert
Leiter Gesundheitsmarkt
(06 21) 7 59 31 39
frank.deickert@roche.com



Next Generation Sequencing im Aufbruch

Dr. Ralph Oehlmann, IMGM Laboratories GmbH, München

Seit Entwicklung des ersten Next Generation Sequencing (NGS) Systems im Jahre 2005 durch die Firma 454 Life Sciences (heute Roche 454)¹⁾, ist der Siegeszug dieser revolutionären Technologie ungebrochen. Mit enormer technologischer Innovationskraft werden derzeit immer leistungsfähigere NGS-Systeme entwickelt und auf den Markt gebracht. Bislang konnten jedoch nur Großforschungseinrichtungen oder Sequenzierungszentren das enorme Potenzial dieser Systeme nutzen. Mit der Verfügbarkeit kleiner, leistungsfähiger und auch günstiger NGS-Systeme, wie etwa dem GS Junior (Abb. 1), ändert sich das nun und NGS hält Einzug in die Labore von Universitäten, Kliniken und Industrieunternehmen. Es ist schon heute absehbar, dass der Bereich der molekularen Diagnostik künftig maßgeblich von dieser zukunftsweisenden Technologie profitieren wird. Die nun entstehenden neuen Möglichkeiten sollen anhand einer Hauptapplikation, dem Amplikon-basierten Targeted Resequencing, dargestellt werden.

Bei vielen NGS-Anwendungen steht nicht die umfassende Analyse des Gesamtgenoms im Vordergrund, sondern die detaillierte Analyse ausgewählter Genregionen. Durch Target Enrichment Verfahren werden zunächst die interessierenden Zielsequenzen spezifisch angereichert und anschließend der Sequenzierung zugeführt. Neben einer Kostenreduktion und einem Geschwindigkeitsgewinn bietet diese Methode auch den Vorteil, mehrere Proben gemeinsam in einem Ansatz analysieren zu können (Multiplexing bzw. Sample Indexing).

Target Enrichment

Die Sanger-Sequenzierung gilt heutzutage in der Molekulargenetik als Goldstandard für die Sequenzanalyse, sie weist jedoch auch einige Limitierungen auf. So ist zum Beispiel die Identifizierung und Charakterisierung von Varianten spezifischer Gene, die mit komplexen Syndromen oder Phänotypen assoziiert sind, mit hohem Aufwand verbunden.



Abb. 1: 454 GS Junior System

Dadurch ist eine schnelle molekulare Diagnostik solcher Gen-Sets, basierend auf der Sanger-Sequenzierung nicht möglich. Im Gegensatz dazu stellt die Kombination aus NGS und Anreicherung der Zielsequenzen einen vielversprechenden Ansatz dar. Kommerziell sind dafür heute zwei verschiedene Prinzipien etabliert. Der eine Ansatz basiert auf der Amplifikation durch PCR (Polymerase Chain Reaction), Anbieter ist z.B. Fluidigm (Access ArrayTM). Der andere basiert auf der Hybridisierung von Zielsequenzen an Oligonukleotid-Sonden (z.B. Roche NimbleGen). Eine ausführliche Zusammenfassung verschiedener Target Enrichment Methoden und NGS Techniken bietet ein Übersichtsartikel von Metzker.²⁾

Der Workflow für Amplikon-basiertes Targeted Resequencing gliedert sich in 6 Module (Abb. 2). Die Module „DNA Preparation“, „Sequence Generation“ und „Primary Data Analysis“ können für verschiedene Projekte weitgehend unverändert eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu müssen die Module „Assay Development“, „Library Preparation“ und „Secondary Data Analysis“ auf die jeweilige Fragestellung angepasst werden.

Assay Development

Beim Assay Development steht die Entwicklung und Validierung von spezifischen und robusten PCR Reaktionen im Vordergrund, mit denen die kodierenden Anteile (Exons) und angrenzenden

Bereiche (Splice Sites) der interessierenden Gene amplifiziert werden sollen. Das Primer Design erfolgt hierbei in der Regel nach so genannten „Amplicon Design Guidelines“, die sicherstellen, dass alle PCR Reaktionen unter identischen Reaktionsbedingungen erfolgen können. Um spätere Schwankungen bei der Abdeckung der Zielsequenzen (Coverage) so gering wie möglich zu halten, sollte die Effizienz der jeweiligen PCR Reaktionen möglichst hoch und in einem engen Bereich liegen. Bei IMGM Laboratories wurde ein leistungsfähiger Primer Design Workflow entwickelt, der optimal auf das Target Enrichment System der Firma Fluidigm abgestimmt ist. Beispielhaft ist in Abbildung 3 die Amplikon Verteilung für einen Teilbereich des humanen BRCA1 Gens wiedergegeben.

Library Preparation

Eine elegante und zugleich einfache Methode der Probenvorbereitung für das Amplikon-basierte Targeted Resequencing bietet die Firma Fluidigm mit ihrem Access ArrayTM System an. Der 48.48 Access Array IFC (Integrated Fluidic Circuit) (Abb. 4) ermöglicht das



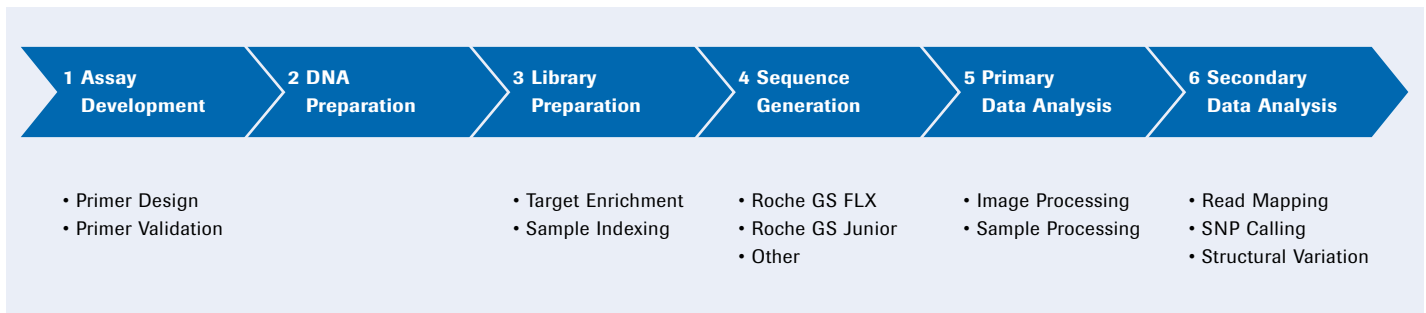


Abb. 2: **Modularer Aufbau des NGS Workflows für Amplikon-basiertes Targeted Resequencing**

parallele Target Enrichment in bis zu 48 Proben. Dieses Microfluidic-Instrument kombiniert jede gDNA-Probe mit bis zu 48 Target-spezifischen Primerpaaren. Die daraus resultierenden 2304 Einzel-PCR Reaktionen laufen parallel in einem Volumen von nur wenigen Nanolitern ab. In

erforderlichen Abdeckung pro Amplikon (Coverage) ab. Die Verwendung des Fluidigm Access Array Systems ist vor allem für probenreiche Projekte, mit dem Ziel, relativ kleine genomische Regionen anzureichern, sinnvoll. (z.B. alle Exons eines kleinen Gen Sets).

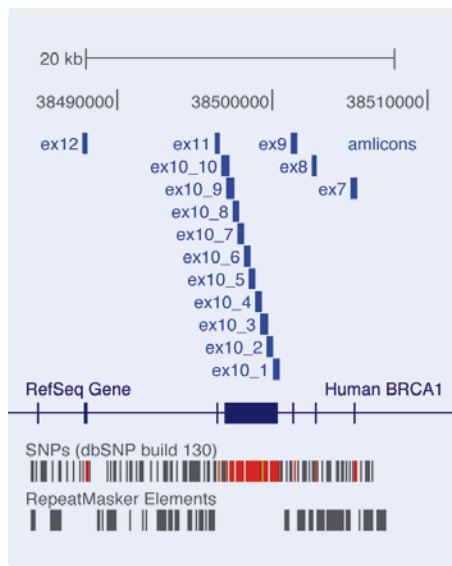


Abb. 3: **Detail des Primer Designs für das humane BRCA1 Gen.**

Die Abbildung zeigt die Amplikon-Verteilung für einen Teilbereich des humanen BRCA1 Gens im Genome Browser der UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>). Für das Primer Design wurde die automatisierte Assay Development Pipeline von IMGM Laboratories verwendet.

einem pfiffigen „4 Primer Ansatz“ werden darüber hinaus gleichzeitig eindeutige MID-Sequenzen (Multiplex Identifier oder Barcodes) und die zur Sequenzierung notwendigen Adaptorsequenzen in die entstehenden PCR Produkte eingeführt. Nach Abschluss der Amplifikation werden für jede Probe die erzeugten Amplikons vereinigt und dann einzeln oder in Kombination auf dem GS Junior sequenziert.³⁾ Die Entscheidung darüber, ob und wie viele Proben gleichzeitig in einem Sequenzierungslauf analysiert werden können, hängt von der Zahl der zu sequenzierenden Amplikons und der

Secondary Data Analysis

Der Lieferumfang des GS Junior Systems umfasst leistungsfähige Software-Pakete (z.B. GS Reference Mapper, GS Amplikon Variant Analyzer), die eine einfache und schnelle Analyse der generierten Sequenzdaten ermöglichen. Eine weiterführende Interpretation der Daten, z.B. in Bezug auf die diagnostische Relevanz von detektierten SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), Insertionen oder Deletionen (INDELs), obliegt natürlich auch weiterhin der Fachkenntnis des verantwortlichen Wissenschaftlers.

Anwendungsbereiche

Bereits heute zeichnet sich ab, dass das Amplikon-basierte Targeted Resequencing nicht nur in der akademischen Forschung, sondern auch im Rahmen von klinischen Studien und vor allem in der medizinischen Diagnostik eine Zukunft hat. Hier wird die lange Leseweite der Long-Read Plattform GS Junior gegenüber alternativen Short-Read Plattformen (Illumina, Life Technologies) sehr geschätzt. Sie ermöglicht nicht nur eine bessere Anordnung der Sequenzen zur Erkennung von großen Insertionen, speziell auch bei repetitiven Sequenzen, sondern sie vereinfacht auch die Zuordnung der generierten Reads bei stark homologen Sequenzen.^{4,5)} Weitere Vorteile liegen in dem adäquaten Durchsatz des Systems, der vergleichsweise sehr kurzen Laufzeit (ca. 10 h pro Lauf) und der Möglichkeit, durch Multiplexing die Kosten zu reduzieren.

Herausforderungen

Im Vergleich zu Forschungsprojekten stellt die Diagnostik weit höhere Ansprüche an die Datenqualität und -auswertung. Neben weiteren Verbesserungen in der Genauigkeit, der Geschwindigkeit und der Leichtigkeit der Datenauswertung, sind hier vor allem Lösungsansätze für die sichere Interpretation der Ergebnisse gefragt. Des Weiteren gibt es ethische Überlegungen über das Ausmaß der zu erhebenden Datenmenge und eine bisher unklare Umsetzung im Rahmen des Gendiagnostikgesetzes. Die routinemäßige Verwendung von NGS in molekular-diagnostischen Laboratorien bedarf daher eindeutig definierter Qualitätskriterien und allgemein akzeptierter Richtlinien für die Erkennung von SNPs und INDELs. Umfangreiche Validierungen und ein hoher Grad an Automatisierung werden der NGS-Technologie in der Diagnostik zukünftig sicher zum Durchbruch verhelfen

Die nächsten Schritte

Next Generation Sequencing muss sicherlich auch heute noch als eine anspruchsvolle Technologie bezeichnet werden. Durch die fortschreitende Entwicklung, zum Beispiel in den Bereichen Proben-



Abb. 4: **Fluidigm 48.48 Access Array™**

vorbereitung oder Datenauswertung, ist sie jedoch einfacher, robuster und damit auch beherrschbarer geworden. Dennoch stellen die erfolgreiche Integration eines NGS Systems in die Laborroutine, sowie die Etablierung und Standardisierung der Workflows eine besondere Herausforderung dar. Gerade hier bietet sich die Zusammenarbeit mit einem professionellen Service Provider, wie z.B. IMG M Laboratories, an. Hier werden standardisierte Verfahren entwickelt, die es Jedem ermöglichen, schnell und effizient in das NGS-Zeitalter einzutreten. Ob Projektplanung, Assay Design, Target Enrichment, Sequenzierung oder Datenauswertung – als leistungsfähiger Outsourcing Partner hält IMG M maßgeschneiderte Lösungen bereit.

Literatur:

- 1) Margulies M. et al.: 2006, Nature 437, 376–80
- 2) Metzker ML., 2010, Nat Rev Genet 11, 31–46
- 3) Meyer M., et al., 2007, Nucleic Acids Res 35, e97
- 4) Gnirke A., et al., 2009, Nat Biotechnol. 27, 182–9
- 5) Chou LS., et al., 2009, Clin Chem 56, 62–72



Korrespondenzadresse:

Dr. Ralph Oehlmann
 Director Business Development
 IMG M Laboratories GmbH
 Lochhamer Straße 28
 D-82152 Martinsried – Germany
 Tel.: (089) 89 55 78 40
 Fax: (089) 89 55 78 41
 ralph.oehlmann@imgm.com
 www.imgm.com

Veranstaltungen & Kongresse

Trends in virology

Über 400 Spezialisten aus 50 Ländern versammelten sich vom 30.9. – 1.10. 2010 beim Internationalen Infektionssymposium in Wien, um sich untereinander und mit den 14 Referenten über aktuelle und zukünftige Aspekte zur Diagnose, zum Monitoring und zur Therapie von Infektionskrankheiten auszutauschen. Einer von drei Themenblöcken trug den Titel „Trends in virology“. Fokus hier waren „brandaktuelle“ Themen, wie z.B. das Potenzial der Pyrosequenzierung in der Infektiologie und Strategien zur Vorhersage von Pandemien.

Prof. W. Ian Lipkin vom Northeast Bio-defense Center der Columbia Universität in New York referierte zum Thema „The role of pyrosequencing in virology“. Laut Lipkin gibt es immer noch eine riesige Anzahl unentdeckter Viren. Ein Grund für deren limitierte Identifizierung in der Vergangenheit sei die Tatsache, dass viele Viren nicht künstlich vermehrt oder gezüchtet werden können. Sequenzierungstechnologien haben die Zahl iden-



Ian Lipkin

tifizierter Viren erhöht; mit der Pyrosequenzierung (Technologie der Systeme Genome Sequencer FLX und GS Junior) könnten sich die Erfolgsraten aber nochmals deutlich verbessern. Denn mit dieser hoch sensitiven Methode der DNA Sequenzierung kann eine Probe in kurzer Zeit auf ein sehr breites Spektrum an Sequenzen (bis über 100 000) gescreent

werden. Unbekannte Abschnitte werden anschließend weiter untersucht. Die Herausforderung besteht dann darin, herauszufinden, welche dieser unbekannt Sequenzen klinisch relevant sind.

Lipkin zeigte zwei eindrucksvolle Beispiele, wie die Pyrosequenzierung neue medizinische Erkenntnisse unterstützt hat. Die Technologie wurde angewandt, um die Ursache für eine grippeähnliche Erkrankung 2004–2005 in New York zu finden. Neben vielen bekannten Grippeviren entdeckte man ein bis dato unbekanntes Rhinovirus. Dieses Virus, nun bekannt unter dem Namen HRV C, wurde anschließend auch in Zusammenhang mit Lungenentzündung, Asthma und Mittelohrentzündung gebracht, obwohl es bis heute noch nicht erfolgreich gezüchtet werden konnte. Die Pyrosequenzierung verhalf auch zur Erkenntnis, dass die gastrointestinale Mikroflora bei autistischen Kindern unterschiedlich ist zu der von Kindern ohne diese Störung. Darauf folgende Untersuchungen zeigten, dass Feten von Schwangeren, die

einem Grippevirus ausgesetzt waren, gastrointestinale Veränderungen aufweisen können, die mit Autismus assoziiert sind. Der Zeitpunkt der Virusexposition war ein kritischer Faktor dafür, ob das Kind Autismus entwickelte – für Lipkin ein deutliches Zeichen, dass Schwangere gegen Grippe geimpft werden sollten.

„Emerging infections“ war der Vortragstitel von **Prof. Nathan Wolfe** von der Stanford Universität, USA. Er ist auch Direktor der „Global Viral Forecasting Initiative“, einer weltweiten Einrichtung, die sich damit beschäftigt, wie Pandemien durch Vorhersagen verhindert werden können. Wolfe fesselte das Auditorium mit der Beschreibung seiner Forschungsarbeiten zur Entdeckung neu entstehender Infektionskrankheiten. Er erklärte, dass die Mehrzahl der Erkrankungen mit relevanten Auswirkungen auf die Menschen das Resultat viraler Transfers vom Tier auf eine menschliche Population war (Abb. 1). Seine Hypothese ist, dass die exakte



Nathan Wolfe

Suche nach neuen Viren konzentriert sich auf Gebiete, die als „Hotspots“ für Virusübertragung gelten. In Zusammenarbeit mit lokalen Einrichtungen sammelt er Blut und stattet Labore aus, um Proben möglichst effizient zu screenen. Eine seiner Entdeckungen in den letzten

Wolfe betonte, seine Untersuchungen würden dadurch erschwert, dass die einzig verfügbaren Proben meist getrocknete Blutstropfen sind – nicht gerade das am besten geeignete Material für einen Virusnachweis. Konservierungsmittel, die eine Lagerung anderer Probenmaterialien erlauben, seien zu giftig, um in isolierten Gemeinschaften eingesetzt zu werden. Auch Wolfe ist sich sicher, dass neue Technologien das Potenzial besitzen, die Sensitivität seiner Feldforschungsmethoden weiter zu verbessern.

Wie bereits das erste Infektionssymposium in Barcelona 2009, fand auch die Veranstaltung in Wien viel Beachtung. Die Ausrichtung dieser internationalen Plattform zur Erleichterung interdisziplinärer, wissenschaftlicher Diskussionen unterstreicht das Engagement von Roche, sich auch weiterhin offener Fragestellungen bei der Diagnose und der Therapie von Infektionskrankheiten anzunehmen. Ziel ist, individualisierte Behandlungsstrategien weiter voran zu treiben, um den Nutzen einer Therapie für den Patienten zu optimieren.

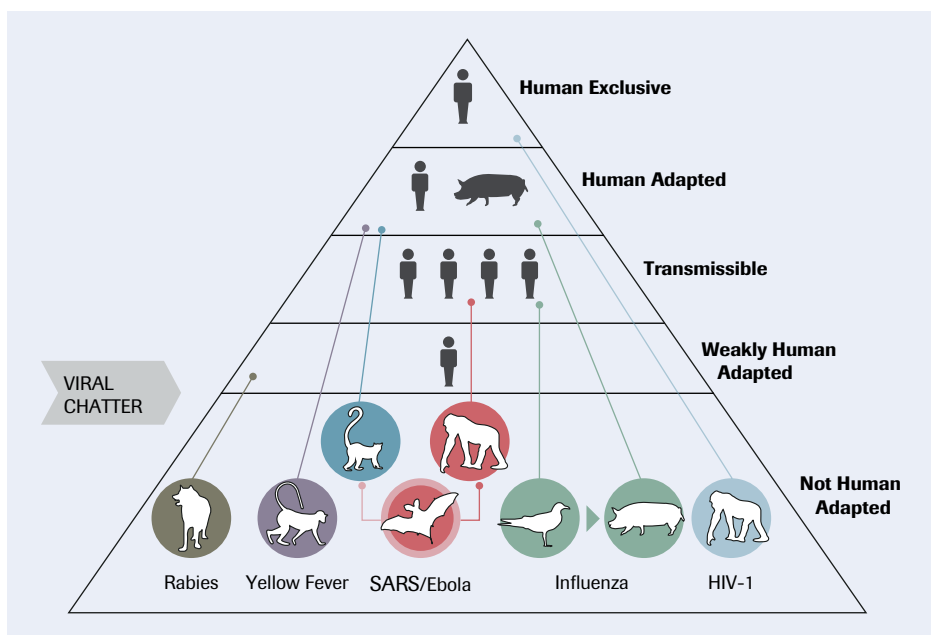


Abb. 1: Die unterschiedlichen Quellen für Viruskrankheiten beim Menschen

Verfolgung dieser viralen Übertragungswege zukünftige Bedrohungen vor ihrem Ausbruch kontrollierbar macht. Wolfe's Forschung fokussiert sich auf Patienten, die beruflich in Kontakt mit Tieren kommen und daher am wahrscheinlichsten infiziert werden. Am Beispiel von Jägern wildlebender Tiere in Kamerun verdeutlichte er, wie leicht es für ein potenziell gefährliches Virus sein kann, vom Tier auf den Mensch zu springen. Seine

Jahren war, dass sich die Malaria beim Menschen nach einer Übertragung des Erregers vom Gorilla entwickelt hat. Er hat auch gezeigt, dass die Häufigkeit der Affenpocken in bestimmten menschlichen Populationen steigt – ein Resultat der nachlassenden Impfung, nachdem das verwandte Pockenvirus ausgerottet war. Dies sollte weiter verfolgt werden, um zu verhindern, dass ein potenzieller Ausbruch außer Kontrolle gerät.

Ihr Ansprechpartner:

Dr. Marc Böhm
Produktmanagement Labordiagnostik
(0621) 7 59 36 40
marc.boehm@roche.com



Januar – April 2011

Kundenveranstaltungen von Roche Diagnostics	Datum	Ort
Anwendertreffen Roche Laborsysteme	9. Feb.	Dortmund
	10. Feb.	Frankfurt
	22. Feb.	Hamburg
	23. Feb.	Stuttgart
	24. Feb.	München
	16. März	Berlin
	17. März	Erfurt
Intensivkurs Hämostaseologie	17. – 18. März	Mannheim
Innovation & Kompetenz in der Gewebediagnostik	März	Raum Köln/ Düsseldorf
5. LightCycler 480 Anwendertreffen	5. April	Fulda

Ihre Ansprechpartnerin

Ute Reimann
Marketing Labordiagnostik
(06 21) 7 59 40 78
ute.reimann@roche.com



Veranstaltungen verschiedener Organisationen	Datum	Ort
Gesellschaft für Laborberatung GmbH (DELAB): Fachtagung für Laborärzte (www.delab-net.de)	25. – 26. Feb.	Mainz
Deutsches Institut zur Weiterbildung Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin e.V. (www.diw-mta.de) Ausbildungskurs zum POCT-Koordinator	21. – 24. März	bei Roche Diagnostics, Mannheim
Südwestdeutsches Laborleitertreffen (www.swdlaborleitertreffen.de)	1. – 2. April	Darmstadt
Sächsisch-Thüringische Konferenz für Labormedizin (www.slaek.de)	8. – 9. April	Burgstädt

Unseren ausführlichen Kongresskalender 2011 finden Sie unter: www.roche.de/diagnostics/labor/kalender_kongresse.htm

Ausgewählte Kongresse & Messen	Datum	Ort	Roche Ausstellungsstand	Roche Satellitensymposium
Bamberger Morphologietage	21. – 23. Jan.	Bamberg	•	Histologie / Zytologie
5. Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin	7. – 9. Feb.	Aachen	•	Präeklampsie-Angiogenesemarker sFlt-1 und PlGF
55. Jahrestagung der GTH	16. – 19. Feb.	Wiesbaden	•	Brisante Fragen an das Gerinnungslabor
47. Internationale Akademie für Pathologie	18. – 20. Feb.	Bonn		Histologie / Zytologie
Diabetes Messe Münster	18. – 20. Feb.	Münster	•	
Diagnostik Update Labormedizin	11. – 12. März	Mannheim	•	
21. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Humangenetik	16. – 18. März	Regensburg		
MTA Kongress	16. – 18. März	Kassel	•	
4. Münchener AIDS Werkstatt	17. – 19. März	München	•	Diagnostik als Weg zu neuen Therapieerfolgen
21. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie	23. – 26. März	Freiburg	•	
Osteologie Kongress	24. – 26. März	Fürth		Knochenmarker
Interdisziplinäre Gruppe für Labor und Durchflusszytometrie	25. – 27. März	Hamburg	•	
Bad Lippspringer Tuberkulosestag	26. März	Bad Lippspringe	•	
Leipziger Symposium Geburtsmedizin	26. März	Leipzig		Präeklampsie-Angiogenesemarker sFlt-1 und PlGF
Jährliches Meeting der Dt. Physiologischen Gesellschaft	26. – 29. März	Regensburg	•	
46. Tagung Deutsche Dermatologische Gesellschaft	30. März – 2. April	Dresden	•	
11. Bundeskongress Pathologie	8. – 10. April	Berlin	•	
Remmdi 2011	14. – 16. April	Regensburg	•	
77. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Kardiologie	27. – 30. April	Mannheim	•	

Die Welt der Labormedizin trifft sich 2011 in Berlin!

Roche Diagnostics:
Driving healthcare innovation
with laboratory medicine



IFCC-WorldLab and EuroMedLab • Berlin 2011 • 15-19 May

Sonntag, 15. Mai	Montag, 16. Mai	Dienstag, 17. Mai	Mittwoch, 18. Mai	Donnerstag, 19. Mai
8:00	7:30 – 16:30 Kongress- programm	7:30 – 16:30 Kongress- programm	7:30 – 16:30 Kongress- programm	7:30 – 16:30 Kongress- programm
9:00				
10:00	10:00 – 17:00 Ausstellung Roche Stand	10:00 – 17:00 Ausstellung Roche Stand	10:00 – 17:00 Ausstellung Roche Stand	
11:00	• Erleben Sie innovative Systemlösungen und Labortests	• Erleben Sie innovative Systemlösungen und Labortests	• Erleben Sie innovative Systemlösungen und Labortests	
12:00	• Treffen Sie Experten / Expertengespräche	• Treffen Sie Experten / Expertengespräche	• Treffen Sie Experten / Expertengespräche	
13:00				
14:00				
15:00			14:15 – 15:15 Roche Symposium „PHC“	
16:00		15:30 – 16:30 Roche Symposium „Cardiac“		
17:00	16:45 – 17:45 Roche Symposium „Infectious Diseases“	16:45 – 17:45 Roche Symposium „Automation“		
18:00	17:30 – 19:30 Eröffnungsfeier			17:30 – 19:30 Abschlussfeier
19:00		19:30 Roche Expertenabend		

**Roche
Ausstellungs-
stand
Halle 15 Nr. 15.02**

Roche scientific symposia – Passion for Medical Sciences

Next generation in cardiac biomarkers: Laboratory medicine's contribution to individualized treatment in ACS and heart failure

- Troponin Ths: Applying the guidelines to hospital's daily life,
Prof. H. Katus, Heidelberg, Germany
- Future calls: Can GDF-15 be added value to cardiovascular disease management?
Prof. K. Wollert, Hannover, Germany
- NT-proBNP guided heart failure therapy,
Dr. J. Januzzi, Boston, Germany



Personalised therapies for chronic hepatitis B and C: The leading role of virological markers

- Real-time PCR based viral load assay and the increasing complexity of HCV patients management,
Prof. Ch. Sarrazin, Frankfurt, Germany
- Molecular and serological HBV markers as drivers of individualised patients' care,
Prof. M. Brunetto, Pisa, Italy



Efficient lab organisation from pre- to post analytic

- Overview Roche **cobas**® solutions,
C. Brown, Rotkreuz, Switzerland
- Optimizing a University Lab,
Dr. U. Steigerwald, Würzburg, Germany
- The evolution of a hands-on towards a hand-free laboratory,
F. Winnock, Aahlst, Belgium



Personalized Healthcare as a key driver for present and future diagnostic / therapeutic strategies

- Roche's strategy für PHC,
Dr. T. Gutjahr, Basel, Switzerland
- Biomarkers for management of breast cancer and other tumors,
Prof. J. Rüschoff, Kassel, Germany



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