

Dia News

Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH



Beilage

DIAGNOSTIKUPDATE 2012

2. Labormedizin-Update-Seminar

Editorial

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

Roche Diagnostics prägt seit Jahrzehnten als Marktführer die In-vitro-Diagnostik und investiert stetig in das Ziel, den Workflow im Labor effizienter zu gestalten. Unser Selbstverständnis ist, Anbieter und Entwickler von Komplettlösungen zu sein. Ein Meilenstein 2011 war die Akquisition der PVT Probenverteiltechnik GmbH, die uns ermöglicht, prä- und postanalytische Komponenten „aus einem Guss“ in einen stimmigen Gesamtprozess zu integrieren.

2012 läuten wir eine neue Ära in unserer Gerinnungsdiagnostik ein! Roche Diagnostics und Diagnostica Stago haben sich mit Wirkung zum 1.1.2012 einvernehmlich getrennt. Alle derzeitigen Gerinnungsanwender von Roche in einem entsprechenden Vertragsverhältnis erhalten unverändert Zugang zu Stago-Reagenzien und den gewohnten Serviceleistungen.

Roche hat bereits in sein neues, eigenes Gerinnungsportfolio investiert. Noch dieses Jahr werden wir zwei Geräte mit spezifischen Systemreagenzien auf den Markt bringen. Ab 2014 stehen drei weitere Sys-

teme zur Einführung an. Die Entwicklung orientiert sich an den erfolgreichen Konzepten von Roche für die Klinische Chemie und die Immunologie. Wir vereinfachen die Realisierung wirtschaftlicher Gesamtlösungen im Labor, denn die neuen Gerinnungsgeräte lassen sich unkompliziert in andere Arbeitsbereiche integrieren. Identische Reagenzien für alle Gerätetypen sind selbstverständlich und eine Voraussetzung für die Ergebnisvergleichbarkeit in Labornetzwerken mit Probentransfers, da die Patientenergebnisse vom jeweiligen Reagenz abhängen.

Um das Portfolio in der Gerinnung weiter auszubauen, haben wir Ende 2011 die Firma Verum Diagnostica GmbH, ein führendes Unternehmen in der Thrombozytendiagnostik, übernommen. Die Testergebnisse unterstützen Ärzte z.B. in der Wahl geeigneter Antikoagulanzen bei Patienten nach Herzinfarkt oder nach Stent-Implantation.

Die Hämostaseologie ist ein fachlich anspruchsvoller Bereich. Dem werden wir uns unvermindert annehmen. So erweitern wir beispielsweise 2012 unsere bewähr-

ten Gerinnungsseminare um einen Grundkurs Hämostaseologie und richten erneut ein Gerinnungssymposium aus. Auch diese Zeitschrift wird immer wieder Gerinnungsthemen aufgreifen. Für das aktuelle Heft konnten wir Prof. Carl-Erik Dempfle, Mannheim und Prof. Dirk Peetz, Berlin gewinnen, die Ihnen wichtige klinische Aspekte der Hämostaseologie verständlich und interessant vermitteln.

Roche investiert in die Gerinnungsdiagnostik, denn sie ist ein unverzichtbarer Bestandteil von Gesamtlösungen im Labor!



Jürgen Redmann
Geschäftsführer der
Roche Diagnostics
Deutschland GmbH

Inhalt

Medizin

Neue Antikoagulanzen.....	S. 5
DIC: Ein Symptom – viele Ursachen	S. 8
Roche Infektionssymposium 3.0.....	S. 12
Optimierte Zervixkarzinomvorsorge: Kombination von HPV-Test und Biomarkern.....	S. 14
Akuter Myokardinfarkt: Aktualisierte Leitlinien NSTEMI und Troponine.....	S. 17

Produkte & Services

Die neue Ära in der Gerinnungsdiagnostik von Roche	S. 3
Gerinnungswerte richtig interpretiert!.....	S. 11
Lebensbedrohliche Nebenwirkungen vermeiden	S. 18
cobas IT 5000 – kompetent vernetzt	S. 19
Produktnews.....	S. 20

Medizin von Morgen

Hoffnung für Schwangere mit Präeklampsie.....	S. 21
---	-------

Labormarkt & Gesundheitspolitik

HICARE – mit vereinter Kraft gegen multiresistente Bakterien.....	S. 23
Wir bekommen die Keime in den Griff!.....	S. 25

Veranstaltungen & Kongresse

Professionelles POCT: „Hier, mach mal“ funktioniert nicht.....	S. 26
Ausgewählte Kongresse & Veranstaltungen Februar 2012 – Mai 2012.....	S. 28

Die neue Ära in der Gerinnungsdiagnostik von Roche

Die Messung von Gerinnungsparametern ist fester Bestandteil des diagnostischen Portfolios von Laboren jeder Größenordnung. Das Spektrum reicht von wenigen präoperativen Routineparametern im Notfall bis hin zu einem umfangreichen Testpanel zur Abklärung angeborener oder erworbener hämorrhagischer und thrombophiler Diathesen sowie zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen. Im Rahmen von Konsolidierungsbestrebungen wurden und werden Gerinnungsarbeitsplätze in Zentrallaboren integriert und gehören dann wie z.B. die Klinische Chemie und die Heterogene Immunologie zum „Routinebereich“, wo die Prozesseffizienz arbeitsorganisatorisch und ökonomisch eine besonders große Rolle spielt. Größere Labore benötigen oft ein umfangreicheres Portfolio an automatisierten Methoden sowie die Möglichkeit, auch seltenere Anforderungen wirtschaftlich zu bearbeiten. Roche Diagnostics hat begonnen, eine eigene System- und Reagenzlinie für die Gerinnung aufzubauen, die den unterschiedlichen Anspruchsgruppen gerecht wird.



Warum ein Roche-eigenes Gerinnungsportfolio nach vielen Jahren der erfolgreichen Zusammenarbeit mit Diagnostica Stago? Wir verstehen uns als Anbieter sowie als Entwickler und Gestalter kompatibler Gesamtlösungen, die sich bei verändernden Rahmenbedingungen den neuen Anforderungen flexibel anpassen können. Dafür wollen und müssen wir uns von Beginn an konzeptionell in die Planung von System- und Reagenzlösungen einbringen. Roche sieht die Gerinnungsdiagnostik als unverzichtba-

ren Bestandteil von Gesamtlösungen im Labor und hat bereits beachtliche Investitionen in sein eigenes Gerinnungsportfolio getätigt.

Für unsere derzeitigen Kunden mit STA- und Coasys® Plus C-Systemen in einem aktuellen Vertragsverhältnis ergeben sich durch die neue Ausrichtung keine Änderungen! Sie erhalten bis zum jeweiligen kundenindividuellen Vertragsende bzw. bis 31.12.2014 in unveränderter Weise Zugang zu STAGO-Reagenzien sowie zu allen gewohnten Serviceleistungen von Roche.

Diese erfolgreichen Konzepte werden wir auch für die Gerinnung berücksichtigen.

- Systeme der **cobas®** coagulation analyzer series werden sich einfach in andere Arbeitsbereiche mit Roche Systemen integrieren lassen – ein wichtiger Aspekt für die Realisierung erweiterter Gesamtkonzepte in Ihrem Labor.
- Das komplette Systemportfolio deckt ein sehr breites Durchsatzspektrum mit unterschiedlichen Systemanforderungen ab (Abb. 1). Alle Geräte arbeiten mit identischen Reagen-

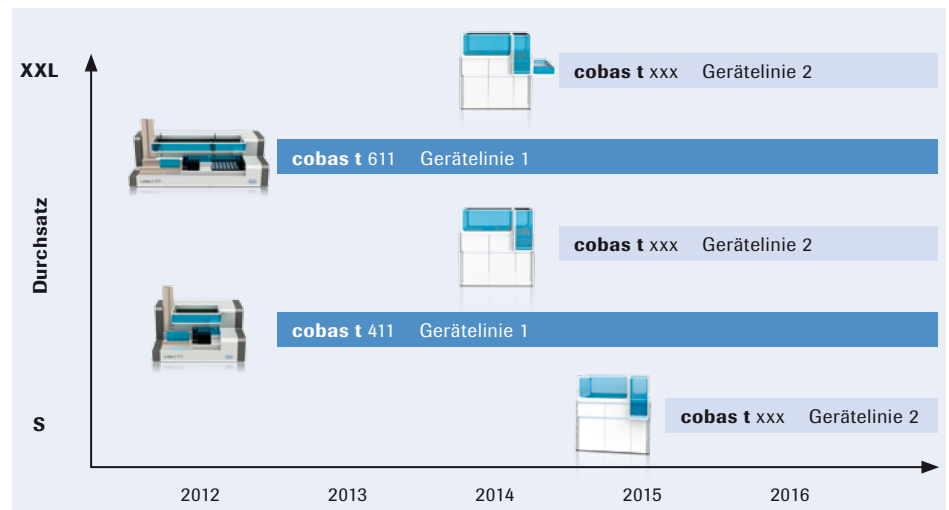


Abb. 1: Die Systeme der Roche-eigenen cobas coagulation analyzer series decken ein Durchsatzspektrum von unter 100 bis über 400 Tests/h ab

Was können Sie erwarten?

In der zweiten Jahreshälfte 2012 werden wir zwei Analyser (Gerätelinie 1), sowie spezifische Systemreagenzien einführen. 2014–2015 stehen drei weitere Systeme der Gerätelinie 2 zur Verfügung. Diese fünf Systeme bilden die neue „cobas® coagulation analyzer series“.

- Die Entwicklung unseres Gerinnungsportfolios profitiert von unseren profunden Kenntnissen aus der Klinischen Chemie und der Immunologie. Unsere modularen Systeme mit einheitlichem Reagenzkonzept sind weltweit erfolgreich im Markt.
- Prozesseffizienz, Flexibilität, Bedienerfreundlichkeit und Ergebnissicherheit bei den Systemen und dem Reagenzkonzept kennzeichnen die Roche-Lösungen für den Serumarbeitsplatz.

zuen. Dadurch eignen sich die **cobas®** coagulation analyzer series für die Ausstattung von Labornetzwerken, denn hier spielen bedarfsadaptierte Systemlösungen und standortübergreifend vergleichbare Ergebnisse eine sehr wichtige Rolle. Die Werte etlicher Gerinnungsparameter, die auch Therapien entscheidend mitbestimmen, hängen vom jeweiligen Reagenz ab. Verbünde mit Probentransfers benötigen daher essenziell identische Reagenzien.

- Das finale Testportfolio wird Systemreagenzien für alle gebräuchlichen Parameter zum Therapiemonitoring sowie zur Abklärung angeborener oder erworbener thrombophiler und hämorrhagischer Fragestellungen erhalten (Abb. 2). Ein neuartiges Reagenzkonzept ermöglicht die wirt-

schaftliche Bearbeitung auch seltener Anforderungen und die hohe Photometerqualität der Systeme reduziert mögliche Störeinflüsse bei hämolytischen, ikterischen und lipämischen Proben.

Die erste Stufe 2012

Die beiden ersten Systeme, **cobas t 611** und **cobas t 411** sind probenselektive Tischgeräte für koagulometrische, chromogene und immunologische Methoden (Abb. 3). Das ausgeklügelte Proben- und Reagenzmanagement (Abb. 4), kombiniert mit einer intuitiv bedienbaren Software, sowie der geringe Platzbedarf machen die Systeme interessant für kleine bis mittlere Labore mit dem Parameterspektrum Gerinnungsroutine und Thrombophiliediagnostik. Die Systeme stehen für

- effektiven Workflow durch minimales Probenhandling, vorrangige Notfallbearbeitung, hohe on-board Ressourcen und kontinuierliches Beladen
- komfortables und sicheres Arbeiten durch barcodierte Systemreagenzien und die intelligente Reagenzerrfassung und -verwaltung
- analytische Sicherheit durch das pa-

tentierte optomechanische Messprinzip mit automatischer Anpassung der Lichtintensität und kontinuierlicher Verlaufskontrolle während der Messung

- robuste Software mit intuitiver Bedienung und der Möglichkeit zur vollständigen Ergebnisrückverfolgung

Blick in das Jahr 2014

Die Standgeräte werden das Systemportfolio sowohl hinsichtlich Durchsatz und Prozessautomation als auch hinsichtlich Bearbeitung komplexer Testanforderungen vervollständigen (Abb. 1). Mit einem neuartigen Reagenzkonzept und der umfassenden Qualitätsprüfung jeder Probe erreicht die Laborgerinnung ein neues Niveau an Sicherheit und Bedienkomfort. Das Probenhandling wird durch das Rack- und Traykonzept, einer automatischen Ausrichtung der Proben-Barcodes im Rack sowie der selbstjustierenden Cap Piercing-Einheit auf ein Minimum reduziert. Hohe on-board-Ressourcen für Reagenzien und Proben, kombiniert mit dem kontinuierlichen Laden von Proben, Reagenzien und Verbrauchsmaterialien ermöglichen eine lange Walk-away-Zeit und die flexible Gestaltung der Arbeitsabläufe.

Parameter	cobas t Gerätelinie	
	1	2
Globaltests		
TPZ/Quick ¹⁾	•	•
aPTT	•	•
Fibrinogen (Claus)	•	•
Thrombinzeit	•	•
Fibrinolyse		
D-Dimer	•	•
Heparin		
UHF	•	•
LMWH	•	•
Thrombophilie		
Antithrombin	•	•
Protein C ²⁾	•	•
Protein S ³⁾	•	•
APC-R	•	•
DRWT screen	•	•
DRWT confirm	•	•
Faktoren		
Einzelfaktoren ⁴⁾	•	•
vWF Antigen	•	•
vWF Aktivität	•	•

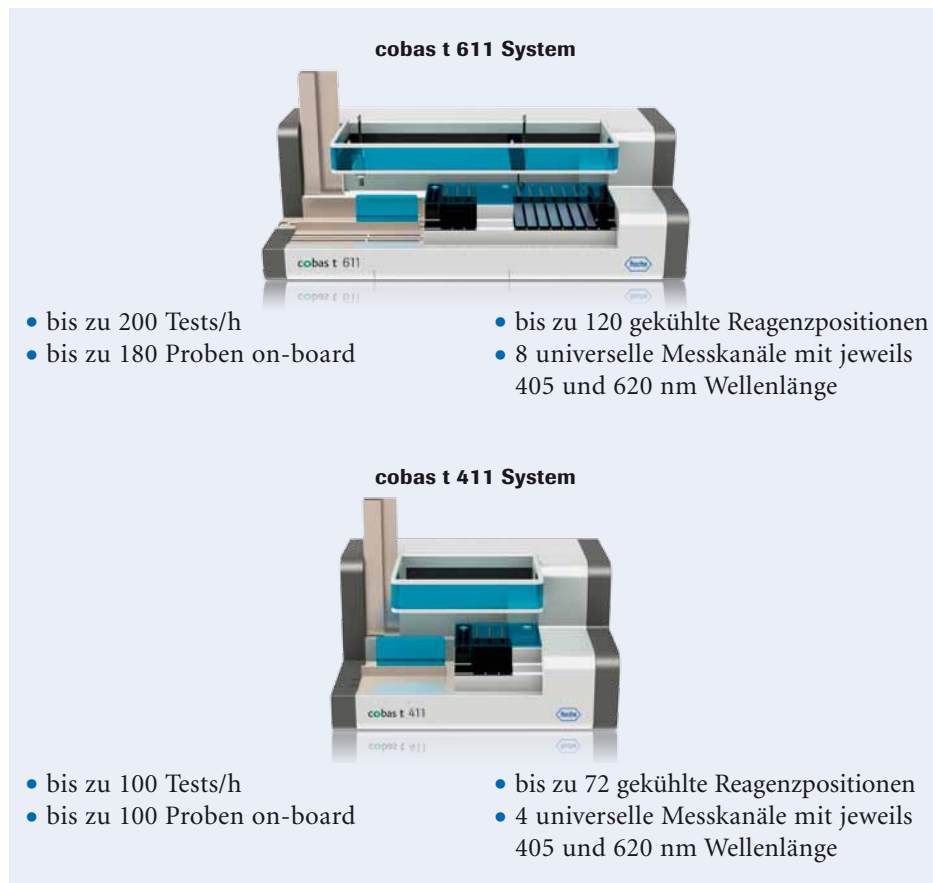
- Reagenzapplikation mit CE
- Applikationsvorschläge

Abb. 2: Geplante Parameter des kompletten Portfolios an cobas t Systemreagenzien

1) Zwei Tests: Konventionelle Methode und Methode nach Owren 2) Chromogene Methode; 3) Clotting Methode; 4) Clotting bzw. immunologische (FXIII) Methode

Die Gerätegeneration 2014 mit einer an die **cobas**[®] modular platform für den Serumarbeitsplatz angelehnten Softwarelogik erlaubt die einfache Integration in andere Kernbereiche der Labordiagnostik. Die Anbindung an **MODULAR PRE-ANALYTICS** ist möglich. Dadurch werden arbeitsintensive Schritte der Prä- und Postanalytik wie Zentrifugation, Proben-splittung, Probenverteilung für weitere Arbeitsplätze und Archivierung automatisiert. Auf diese Weise entsteht eine hocheffiziente integrierte Gesamtlösung für die Serum- und Gerinnungsanalytik.

Die Gerinnung gehört für Roche Diagnostics zu den wichtigsten Investitionsbereichen der nächsten Jahre. Bitte kontaktieren Sie mit all Ihren Fragen die Roche-Mitarbeiter im Außendienst, im Produktmanagement oder im Kunden-Service-Center.



cobas t 611 System

- bis zu 200 Tests/h
- bis zu 180 Proben on-board

- bis zu 120 gekühlte Reagenzpositionen
- 8 universelle Messkanäle mit jeweils 405 und 620 nm Wellenlänge

cobas t 411 System

- bis zu 100 Tests/h
- bis zu 100 Proben on-board

- bis zu 72 gekühlte Reagenzpositionen
- 4 universelle Messkanäle mit jeweils 405 und 620 nm Wellenlänge

Abb. 3: Die Gerätelinie 1 der cobas coagulation analyzer series

Probenmanagement

- Roche Diagnostics 5-er Rack/Racktray
- Separate Rackzuführung für Eilproben
- Kontinuierliches Laden von Proben während der Routine
- Positive Probenidentifikation
- Multimode Cap-Piercing
- Automatisches Rerun-, Reflex- und Dilution/Redilution-Management

Reagenzmanagement

- Erfassung aller Reagenzdaten über Flaschenbarcode
- Komplette Produktverwaltung über die Software
- Sichere Identifikation der Reagenzracks durch das RFID-Tracking
- Kontinuierliches Laden von Reagenzien und Verbrauchsmaterialien

Abb. 4: Produktmerkmale der Gerinnungsanalyser cobas t 611 und cobas t 411



Kersten Wöhrle
Produktmanagement
Gerinnung
(06 21) 7 59 20 30
kersten.woehrle@roche.com

Medizin

Neue Antikoagulanzen

Prof. Dr. med. Carl-Erik Dempfle, Gerinnungspraxis Mannheim

„Orale Antikoagulation“ war jahrelang ein Synonym für die Therapie mit Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin und der Begriff „Thromboseprophylaxe“ bezeichnete die ein- oder mehrmalige tägliche subkutane Injektion eines Heparins. Nun sind zusätzliche gerinnungshemmende Medikamente verfügbar, die die zuverlässige Pharmakodynamik der niedermolekularen Heparine mit einer oralen Anwendung vereinigen. Der Artikel gibt einen umfassenden Überblick über den Status, die Vorteile und Limitationen, die Handhabung und die Kontrolle dieser neuen Wirkstoffe. Für das Gerinnungslabor und die behandelnden Ärzte ist besonders auch die Kenntnis darüber, welche Tests in welcher Weise beeinflusst werden, von hoher Relevanz für eine sichere Patientenführung.

„-tran“ und „-xaban“

„-tran“ ist die Endsilbe der Medikamente, die als direkte Thrombin-Antagonisten wirken. Aus dieser Gruppe ist derzeit nur das Dabigatran verfügbar, das als Prodrug (Dabigatranetexilat) verabreicht und *in vivo* zum aktiven Thrombin-Inhibitor metabolisiert wird. Die Gruppe „-xaban“ ist wesentlich umfangreicher und umfasst Substanzen wie z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Betrixaban. Es handelt sich um direkte Faktor Xa-Inhibitoren. „-xaban“ steht für „Xa-bannend“. Gemeinsam ist all diesen Antikoagulanzen, dass sie ihr Ziel-Enzym direkt hemmen – im Gegensatz zu den Heparinen, die dafür „Unterstützung“ durch Antithrombin benötigen.

Und ebenfalls anders als Heparine wirken die direkten Faktor Xa-Inhibitoren sowohl gegen freien FXa wie auch gegen FXa im Prothrombinase-Komplex.



Vorteile

Für die praktische Handhabung sehr positive Eigenschaften der neuen Wirkstoffe sind deren zuverlässige Bioverfügbarkeit und die klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das bedeutet: Eine individuelle Dosisfindung, wie sie bei den Vitamin K-Antagonisten erforderlich ist, entfällt. Weder in der Einstellungsphase, noch während der Therapie sind regelmäßige Kontrollen der gerinnungshemmenden Wirkung notwendig.

Ein weiterer Vorteil ist die kurze Wirkdauer. Damit ist ohne Umstellung der Therapie auf andere gerinnungshemmende Präparate ein perioperatives Management möglich. Das bei Einnahme von Vitamin K-Antagonisten erforderliche perioperative „Bridging“ mit Heparinen entfällt. In

Abhängigkeit von der jeweiligen Wirkdauer wird der direkte Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitor kurze Zeit vor operativen Eingriffen ausgesetzt. In der frühen postoperativen Phase kann das Präparat in reduzierter Dosierung wieder eingenommen werden, als Richtwert dient die für die Thromboseprophylaxe angegebene Dosis. Zudem ermöglicht die orale Anwendung eine postoperative Thromboseprophylaxe, ohne ein- oder mehrmalige tägliche subkutane Injektionen (wie bei Heparinen erforderlich).

Aus medizinischer Sicht vorteilhaft gegenüber allen Heparinen und Heparin-Abkömmlingen wie dem Fondaparinux ist die Wirkunabhängigkeit von Antithrombin. Dies ist klinisch relevant für Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel, besonders aber für die häufigeren Fälle von erworbenem Mangel. Vorübergehend verminderte Antithrombin-Spiegel können beispielsweise bei akuten thrombotischen Ereignissen, bei septischen Zustandsbildern und nach größerem Blut- und Plasmaverlust bestehen. Auch eine Antikörper-bedingte Heparin-induzierte Thrombocytopenie (HIT-2) ist wegen der andersartigen Wirkstoffe nicht zu erwarten. Somit könnten auch Patienten mit früherer HIT-2 behandelt werden, Erfahrungen dazu gibt es jedoch bisher nicht.

Limitationen

Die direkten Thrombin- und FXa-Inhibitoren werden in unterschiedlichem Umfang renal eliminiert:

- Pharmakologisch wirksames Dabigatran zu nahezu 100 %
- Rivaroxaban zu ca. 66 %, davon nur ca. 1/3 als Wirksubstanz, der Rest als unwirksame Metabolite
- Edoxaban zu 33 %, der Rest erscheint im Faeces
- Apixaban zu ca. 25 %, der Rest erscheint im Faeces



Abhängig von der renalen Elimination bestehen Einnahmelimitationen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Laut Herstellerangaben soll Dabigatran ab einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min nicht gegeben werden, Rivaroxaban und Apixaban ab einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min. Bei weniger stark eingeschränkter Nierenfunktion besteht die Möglichkeit einer reduzierten Dosierung. Für Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung sind regelmäßige Messungen der Nierenfunktionsparameter hilfreich, um Überdosierungen und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Auch eine Kontrolle der Wirkspiegel der Substanzen bietet sich an (Details zu den Laborparametern s. unten).

Leberfunktionsstörungen verringern das Hämostasepotenzial, weil weniger Gerinnungsfaktoren, inklusive Prothrombin und Faktor X, produziert und in der Folge auch weniger aktiver Faktor X und Thrombin generiert wird. Die Einnahme von Wirkstoffen, die eben diese Enzyme inhibieren, führt durch einen höheren Substanz-Überschuss bei der kompetitiven Hemmwirkung zur Wirkungsverstärkung. Daher muss man bei der Anwendung von direkten Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren auch auf die Leberfunktion Rücksicht nehmen und ggf. die Dosis der Medikamente reduzieren. Zu beachten ist weiterhin, dass z.B. Betrixaban ausschließlich und Apixaban

vorwiegend hepatisch eliminiert werden, sodass eine Leberfunktionsstörung auch direkt zu einer Wirkungsverstärkung durch erhöhte Blut-Spiegel der Substanzen führen kann.

Studienlage

Neue gerinnungshemmende Substanzen durchlaufen in der Regel ein ausgedehntes klinisches Studienprogramm zur Dosisfindung und zum Wirksamkeitsnachweis (Phase III-Studien). Standard ist die klinische Prüfung in der elektiven Hüft- und Kniegelenks-Chirurgie. Hier ist die Ausgangssituation der Patienten relativ einheitlich und die postoperative Thromboseprophylaxe durch Leitlinien klar definiert. Da aber auch unter optimaler Prophylaxe thrombotische Ereignisse häufig sind, ist der Wirksamkeitsnachweis für antikoagulatorische Wirkstoffe relativ einfach und schnell zu erbringen. Entsprechende Studienergebnisse liegen mittlerweile für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban vor. Es zeigte sich eine „Nichtunterlegenheit“, bzw. Überlegenheit der evaluierten Wirkstoffe im Vergleich zur üblichen Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin (im europäischen Schema von 1 × täglich 40 mg s.c. bzw. in der amerikanischen Dosierung von 2 × täglich 30 mg s.c.). Auf Basis dieser Studiendaten erfolgte die Zulassung von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban nach folgenden Schemata:

- Dabigatran: 1–4 Stunden nach OP 110 mg, dann 1 × täglich 220 mg oral ab dem ersten Tag post-op^{1,2)}
- Rivaroxaban: 10 mg täglich, beginnend 6 Stunden nach OP^{2–5)}
- Apixaban: 2 × täglich 2,5 mg oral, beginnend am Morgen des ersten postoperativen Tages, also 12–24 Stunden nach OP^{6–8)}

Andere Anwendungsbereiche in der operativen Medizin, beispielsweise in der Abdominal-, Thorax-, oder Wirbelsäulen-Chirurgie sind derzeit nicht durch publizierte Studien oder Zulassungen abgesichert.

Für die Untersuchung zur Langzeitanwendung der neuen Antikoagulanzen dienen die akute venöse Thrombose und Lungenembolie sowie das Vorhofflimmern als zentrale Indikationen.

- In einer Studie wurden die Patienten

nach Abschluss der bis zu einer Woche dauernden Initialtherapie mit einem Heparin entweder mit Dabigatran 2 × 150 mg täglich oder mit Warfarin (Ziel-INR 2,0–2,5) weiter behandelt. Beide Wirkstoffe konnten thromboembolische Rezidive gleich gut verhindern, hinsichtlich Vermeidung von Blutungskomplikationen zeigte Dabigatran bessere Ergebnisse⁹⁾

- In einer weiteren Studie wurden die Patienten bereits ab Diagnosestellung entweder mit Rivaroxaban (2 × täglich 15 mg über die ersten drei Wochen, dann 1 × täglich 20 mg) oder mit Enoxaparin und anschließend Warfarin (Ziel-INR 2,0–2,5) behandelt. Hier ergab sich bei identischer Blutungsrate eine Überlegenheit von Rivaroxaban hinsichtlich der Prävention neuer thrombotischer Ereignisse.¹⁰⁾

Für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban liegen inzwischen zahlreiche publizierte Studien zur Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern vor. Eine weitere Studie mit Edoxaban befindet sich in der Abschlussphase.

- Für Dabigatran wurden die Dosierungen 2 × täglich 110 mg und 2 × täglich 150 mg bei Patienten mit allen klinischen Schweregraden (CHADS2-Score* ≥ 1) geprüft. Die höhere Dosis ergab eine Überlegenheit, die niedrigere eine Gleichwertigkeit mit Warfarin hinsichtlich der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern. In beiden Fällen lag das Blutungsrisiko niedriger als bei Warfarin, insbesondere intrakranielle Blutungen traten unter Dabigatran deutlich seltener auf.¹¹⁾
- Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg täglich wurde ebenfalls mit Warfarin und der Ziel-INR 2,0–2,5 verglichen – ausschließlich bei Patienten mit hohem klinischen Schweregrad (CHADS2-Score* ≥ 2). Die Ergebnisse waren eine Nichtunterlegenheit in der „intention to treat“-Analyse** und eine Überlegenheit in der „on-treatment“-Analyse***.¹²⁾
- Zwei Studien für Apixaban (2 × täglich 5 mg) verglichen den direkten Faktor Xa-Inhibitor einmal mit Warfarin und einmal mit Acetylsalicylsäure (ASS).

Gegenüber Warfarin war Apixaban sowohl bei der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien als auch bei der Senkung des Blutungsrisikos überlegen.¹³⁾ Die zweite Studie zielte auf Patienten mit Kontraindikationen für Vitamin K-Antagonisten, die bisher üblicherweise ASS bekamen. In der Untersuchung erhielten Patienten mit Vorhofflimmern entweder 81 – 325 mg ASS täglich oder Apixaban in der therapeutischen Dosis von 2 × täglich 5 mg. Wie erwartet zeigte Apixaban eine deutliche Überlegenheit bei der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Erstaunlich war allerdings, dass sich die beiden Wirkstoffe hinsichtlich Blutungsrisiko nicht signifikant unterschieden.¹⁴⁾

Labor

Direkte Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren wirken (im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux) auf die Globaltests der Hämostase so, dass es abhängig von der Plasmakonzentration der Substanz zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten bei Prothrombinzeit (PT) und aPTT kommt. Der Effekt ist jedoch je nach verwendetem Reagenz variabel und eine Gerinnungszeit im Normalbereich schließt relevante Spiegel der Substanzen im Blut nicht aus! Der Effekt auf Einzelfaktoren-Tests ist geringer, weil sich durch die Probenverdünnung auch die Konzentration der antikoagulatorischen Substanz im Messansatz vermindert.

Empfindlicher als PT und aPTT auf direkte Thrombin-Inhibitoren ist die Thrombinzeit (TZ). Sie kann daher bei Hämorrhagien unter Dabigatran-Antikoagulation therapiebedingte Blutungen von anderen unterscheiden und das Abklingen der Substanz überwachen. Direkte Faktor Xa-Inhibitoren beeinflussen sehr stark Anti-Xa-Tests, die zur Überwachung der Therapie mit niedermolekularen Heparinen verwendet werden. Diese Tests sind in der Regel allerdings mit einem niedermolekularen Heparin kalibriert, sodass eventuelle Konzentrationsangaben (in Anti-Xa-Einheiten) nicht aussagekräftig sind. Ähnlich wie die konventionelle TZ für Dabigatran können solche Tests jedoch für den

Notfall zum Nachweis einer Faktor Xa-Hemmwirkung dienen.

Ein reguläres Monitoring mit genauen Konzentrationsangaben der Wirkstoffe ist nur bei Verwendung einer jeweils substanzspezifischen Eichung möglich. Für Dabigatran sind modifizierte TZ- oder Ecarinzeit-Methoden, für Rivaroxaban modifizierte chromogene und koagulometrische Anti-Xa-Tests verfügbar. Wichtig sind diese Methoden für Patienten mit Störungen der Substanzelelimination (z.B. Nieren- und Leberfunktionsstörungen), bei akuten Blutungskomplikationen sowie perioperativ bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko.

Die direkten Thrombin- und Faktor Xa-Antagonisten wirken sich auch deutlich auf die Tests für Antithrombin, Protein C und Protein S aus. Der Effekt auf die funktionelle Antithrombin-Bestimmung variiert, je nach verwendetem Aktivator-Reagenz (Thrombin oder FXa): Direkte Thrombin-Inhibitoren beeinflussen die Thrombin-basierten, direkte Faktor Xa-Inhibitoren die FXa-basierten Tests. Bei

therapeutischen Wirkspiegeln weisen die funktionellen Tests „falsch zu hohe“ Spiegel der Gerinnungsinhibitoren aus. APC-Resistenztests, sowie Autoimmun-Hemmkörperperstests (Lupus-Antikoagulans) werden ebenfalls gestört.

Relevant ist auch der Effekt auf die Ergebnisse von Fibrinogen: Beim Gerinnungstest mit Thrombin-Reagenz (Methoden nach Clauss und davon abgeleitete Verfahren) sind „falsch zu niedrige“ Fibrinogenwerte unter therapeutischen Spiegeln von Thrombin-Inhibitoren zu erwarten. Das im Rahmen der PT abgeleitete Fibrinogen (derived fibrinogen) hingegen ergibt bei direkten Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren tendenziell „zu hohe“ Fibrinogenspiegel. Hintergrund ist, dass die Medikamente die Fibrinbildung verzögern und das so gebildete Fibrin eine höhere optische Dichte aufweist als Fibrin, das mit normaler Geschwindigkeit polymerisiert. Eine große Diskrepanz zwischen der Clauss-Methode und abgeleitetem Fibrinogen kann auf einen direkten Thrombin-Inhibitor in der Probe hinweisen.

	Dabigatran (Anti-IIa)	Rivaroxaban (Anti-Xa)	Apixaban (Anti-Xa)	Edoxaban (Anti-Xa)	Betrixaban (Anti-Xa)
Bioverfügbarkeit	6%	80 – 100 %	66%	45%	47%
Peakspiegel nach	2 – 3 h	2,5 – 4 h	1 – 3 h	1 – 1,5 h	
Halbwertszeit	12 – 14 h	5 – 9 h	8 – 15 h	9 – 11 h	19 h
Renale Elimination	100%	66%	25%	33%	0%
Prophylaxe-Dosis	1 × 150/220 mg	1 × 10 mg	2 × 2,5 mg		
Therapie-Dosis	2 × 110/150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg	1 × 30/60 mg	
Dialysierbar?	Ja	Nein	Nein		

Tab. 1: **Pharmakologische Eigenschaften neuer Antikoagulanzen**

Labortest	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte Faktor Xa-Inhibitoren
PT (sec)*	verlängert	verlängert
Quick %*	vermindert	vermindert
INR*	erhöht	erhöht
aPTT	verlängert	verlängert
Thrombinzeit	verlängert, empfindlichste Messmethode	nicht verlängert
Einzelfaktoren-Analysen	„falsch“ zu niedrige Werte	
Fibrinogen (Clauss)	eventuell „falsch“ zu niedrige Werte (bei hohen Wirkspiegeln)	kein Effekt
Fibrinogen (derived)	eventuell „falsch“ zu hohe Werte	
Antithrombin	abhängig von Messmethode (Anti-Xa oder Anti-IIa) „falsch“ zu hohe Werte	
Protein C, Protein S funktionell	eventuell „falsch“ zu hohe Werte	

Tab. 2: **Beeinflussung verschiedener Labortests durch neue Antikoagulanzen**

* Nicht zum Therapiemonitoring: Normaler PT-, Quick- bzw. INR-Wert beweist nicht das Nichtvorhandensein relevanter Plasmakonzentrationen

Die Aussagekraft von Gerinnungsanalysen unter laufender Antikoagulation mit direkten Thrombin- oder Faktor Xa-Antagonisten sind am besten, wenn die Blutentnahme am Ende des Dosierungsintervalls, d.h. unmittelbar vor der nächsten Einnahme erfolgt – es sei denn, der Wirkspiegel selbst soll kontrolliert werden. In diesem Falle ist eine Abnahme ca. 2–3 Stunden nach Einnahme (Peak-Spiegel) am aussagekräftigsten, bei hohem Blutungsrisiko kann eine zusätzliche zweite Abnahme am Ende des Dosisintervalls (Talspiegel) hilfreich sein.

Zusammenfassung

Die direkten Thrombin- und Faktor Xa-Antagonisten sind eine Chance, vor allem die praktische Handhabung der oralen Antikoagulation im Vergleich zu den Vitamin K-Antagonisten zu verbessern. Der Verzicht auf eine regelmäßige Laborkontrolle ist für Ärzte und Patienten gleichermaßen attraktiv. Dennoch – es gibt Patienten, für die eine „standardisierte“ orale Antikoagulation mit den neuen Wirkstoffen ohne Monitoring zur Gefahr werden kann. Die Kenntnis, welcher Patient ein Risiko trägt, ist daher essenziell

für ein sicheres Patientenmanagement (Tab. 1). Jetzt da die neuen Präparate zunehmend häufiger zur Anwendung kommen, müssen sich Kliniker auch mit der erheblichen Beeinflussung der Labortests auseinander setzen, um aus den „verfälschten“ Ergebnissen keine falschen Entscheidungen abzuleiten (Tab. 2).

Literatur:

- 1) Eriksson BI et al: J. Thromb. Haemost. (2007); 5: 2178-2185
- 2) Eriksson BI et al: Lancet (2007); 370: 949-956
- 3) Lassen MR et al: New England J. Med. (2008); 358: 2776-2786
- 4) Eriksson BI et al: New England J. Med. (2008); 358: 2765-2775
- 5) Kakkar AK et al: Lancet (2008); 372: 31-39
- 6) Lassen MR et al: New England J. Med. (2010); 363: 2487-2498
- 7) Lassen MR et al: New England J. Med. (2009); 361: 594-604
- 8) Lassen MR et al: Lancet (2010); 375: 807-815
- 9) Shulman S et al: New England J. Med. (2009); 361: 1139-1151
- 10) The EINSTEIN investigators: New England J. Med. (2010)
- 11) Connolly SJ et al: New England J. Med. (2009); 361: 1139-1151
- 12) Patel MR et al: New England J. Med. (2011)
- 13) Granger CB et al: New England J. Med. (2011)
- 14) Eickelboom JW et al: Am. Heart J. (2010); 159: 348-353

Abkürzungen:

* **CHADS2-Score:** Klinische Einteilung zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos, das bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns besteht.

** **Intention-to-treat-Analyse:** Verfahren der medizinischen Statistik, bei dem in der Ergebnisauswertung alle Patienten, die zu Beginn einzelnen Untersuchungsgruppen zugeteilt wurden, berücksichtigt sind.

*** **On-treatment-Analyse:** Verfahren der medizinischen Statistik, bei der nur die Ergebnisse derjenigen Patienten berücksichtigt werden, die bis zum Ende der Studie im Rahmen der Studie zu prüfende Medikation tatsächlich erhalten haben.



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Carl-Erik Dempfle
Gerinnungspraxis Mannheim
Belchenstraße 1–5
68163 Mannheim
(06 21) 8 1910 60
mail@gerinnungspraxis-mannheim.de
www.gerinnungspraxis-mannheim.de

Medizin

DIC: Ein Symptom – viele Ursachen

Prof. Dr. med. Dirk Peetz, HELIOS Klinikum Berlin Buch

Die disseminierte intravasale Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation, DIC) ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern eine Komplikation verschiedenster Grunderkrankungen mit einer Gemeinsamkeit: Es entwickelt sich – vermittelt durch unterschiedliche Auslösemechanismen – eine generalisierte Gerinnungsaktivierung. Häufig ist die Beherrschung dieser Komplikation das vorherrschende akute klinische Problem. Deshalb gilt für die Therapie: Grunderkrankung und DIC schnell, aggressiv und individuell angepasst behandeln. Gerinnungsparameter spielen für die Diagnose und Verlaufskontrolle eine zentrale Rolle, müssen allerdings kompetent im klinischen Kontext interpretiert werden.

Zu den Erkrankungen mit besonders hohem DIC-Risiko zählen schwere Trau-

mata und die Sepsis. Organdestruktionen (z.B. schwere Pankreatitis), Gefäßanomalien (z.B. große Hämangiome), Malignome (z.B. akute Leukämien), Toxinwirkungen (z.B. Schlangenbiss), Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Abruption placentae) oder Transfusionszwischenfälle (z.B. ABO-Inkompatibilität) sind weitere Ursachen (Abb.).



Circulus vitiosus

Bei der DIC wird eine grundlegende Prämisse der physiologischen Hämostase aufgehoben: Die lokal begrenzte Gerinnungsaktivierung und Fibrinbildung. Die Aktivierungstrigger führen über den Tissue Factor / Faktor VIIa-Pathway vielmehr zu einer anhaltenden, massiven und vor allem generalisierten („disseminierten“) Thrombolyse. Eine zentrale Rolle dabei spielen proinflammatorische Zytokine, bei der Sepsis zusätzlich Endotoxine und andere bakterielle Mediatoren. Sie vermitteln die Expression von gerinnungsaktivierendem Tissue Factor auf mononukleären Zellen und dem Endothel. Bei malignen Erkrankungen können die Tumorzellen selbst die Quelle der Tissue Factor-Expression sein, während bei Schlangenbiss oder Abruption placentae direkt prokoagulatorische Substanzen ins Blut gelangen.

Parallel zur Gerinnungsaktivierung verringert sich die Effizienz der antikoagulatorischen (Antithrombin, Protein C) und fibrinolytischen Gegenregulation. Dies basiert

- auf dem Verbrauch der Gerinnungsinhibitoren im Gerinnungsgeschehen (Synonym der DIC: *Verbrauchskoagulopathie*)
- auf der verminderten Synthese von Antithrombin, das zusätzlich durch Neutrophilenelastase degradiert wird
- auf der verminderten Synthese von Protein C, das außerdem in seiner Wirkung durch Zytokin-vermittelte Down-Regulation des Thrombomodulins und verminderte Verfügbarkeit von freiem Protein S eingeschränkt ist
- auf einem starken Anstieg des Plasminogen Aktivator Inhibitors Typ 1 (PAI-1), wodurch die Fibrinolyse deutlich supprimiert und dann, das in den Gefäßen abgelagerte Fibrin vermindert abgebaut wird.

Die klinische Folge dieser dysregulierten Abläufe, die sich im Sinne eines Circulus vitiosus gegenseitig immer weiter verstärken, ist die konsekutive Fibrinablagerung vor allem in der Mikrovaskulatur und – dadurch bedingt – eine zunehmende Organdysfunktion. Gleichzeitig führt der permanente Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren auch zur Blutungsneigung. Die DIC ist mit fortschreitenden Krankheitsstadien daher durch die Kombination von thrombotischer Organdysfunktion und schwer kontrollierbaren Blutungen gekennzeichnet.

Daran denken und konsequent messen

Als wichtigste therapeutische Maßnahme muss die anhaltende Gerinnungsaktivierung gestoppt werden. Dies gelingt durch

- suffiziente Behandlung der Grunderkrankung
- adäquate Antikoagulation in den frühen Krankheitsstadien

Die wichtigste Voraussetzung dafür wiederum ist, an die Möglichkeit einer DIC überhaupt zu denken! Das bedeutet: Bei „DIC-typischen“ Grunderkrankungen auf mögliche Symptome zu achten und regelmäßig das Gerinnungssystem labor-diagnostisch zu überprüfen. Da kein Gerinnungstest allein in der Lage ist, eine DIC zu diagnostizieren, hat die

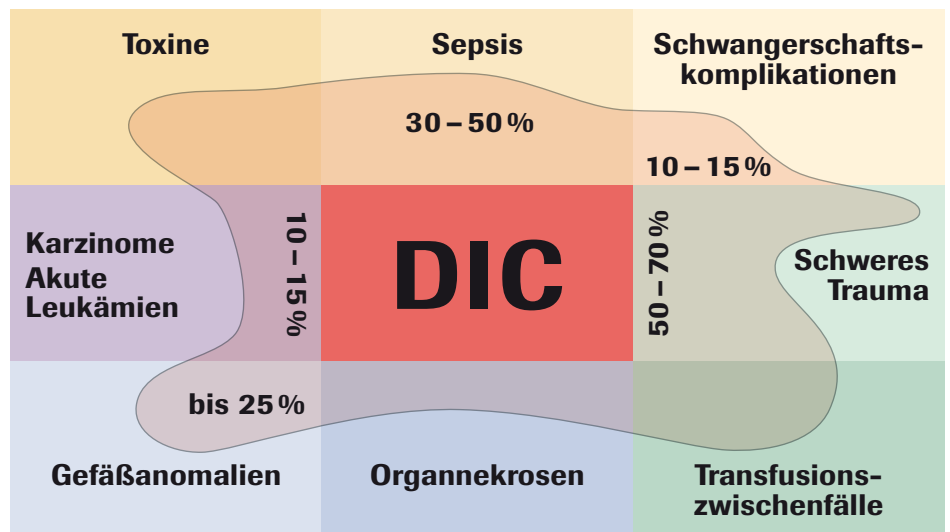


Abb.: Die disseminierte intravasale Gerinnung als Komplikation verschiedener Grunderkrankungen. Die Prozentzahlen bezeichnen die DIC-Häufigkeit bei Patienten mit der entsprechenden Grunderkrankung.

International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) aus der Kombination von Standard-Gerinnungstests ein Scoring-System entwickelt (Tab.). Bewertet werden die Parameter Thrombozytenzahl, Fibrin-Spaltprodukte, Prothrombinzeit (Quick) und Fibrinogen.

den analoge Empfehlungen für die INR entwickelt.

Der ISTH-Score unterscheidet mit einem Punktesystem zwischen „offenkundiger“ DIC (Overt-DIC) und „möglicher“ DIC (Non-Overt-DIC) und gibt entsprechende Handlungsempfehlungen:

	Punkte			
	0	1	2	3
Trombozyten [$\times 10^9/L$]	> 100	100 – 50	< 50	-
D-Dimer [Anstieg] Vielfaches des Cut-off	kein < 1-fach	-	moderat 1 – 4-fach	stark > 4-fach
Prothrombinzeit [Verlängerung in sec] INR	< 3 < 1,4	3 – 6 1,4 – 2,3	> 6 > 2,3	-
Fibrinogen [mg/dL]	≥ 100	< 100	-	-

Summe	0	1	2	3	4	5	6	≥ 7
	Non-Overt-DIC Scoring nach 1-2 Tagen wiederholen				Overt-DIC Scoring täglich wiederholen			
28-Tage-Mortalität		17%	14%	11%	19%	34%	41%	63%

Tab.: Scoring-System der ISTH bei Vorliegen einer „Overt-DIC“-assoziierten Grunderkrankung und Korrelation zur Prognose²⁾

In der Laborpraxis wird zum Nachweis von Fibrin-Spaltprodukten größtenteils der Parameter „D-Dimer“ eingesetzt. Der Original-Score bewertet die Prothrombinzeit anhand einer Verlängerung in Sekunden. Da die Ergebniseinheit „Sekunden“ in Deutschland nicht üblich und zudem Reagenz-abhängig ist, wur-

- Bei einer Summe ≥ 5 Punkten ist von einer DIC auszugehen (Overt-DIC) und die Gerinnungssituation des Patienten täglich anhand des Scores zu evaluieren
- Bei < 5 Punkten liegt möglicherweise eine DIC vor und das Scoring soll nach 1 – 2 Tagen wiederholt werden.

Alternativ kann in diesem Fall ein ISTH Scoring-System eingesetzt werden, das die zeitliche Dynamik der Laborwerte berücksichtigt (Details in Lit. 2).

Die engmaschige Kontrolle mit den Parametern des Scores ist essenziell, da es sich bei der DIC um ein dynamisches Krankheitsgeschehen handelt. Die Punktzahl korreliert mit der Mortalitätsrate. Bei < 5 Punkten liegt die 28-Tage-Mortalität zwischen 10 und 20 %, bei Werten von 7 und höher bei über 60 %! (Tab.)

Kompetent interpretieren

Die genannten Laborparameter sind bei DIC deutlich unterschiedlich häufig pathologisch:

- **Thrombozytenzahl:** Der Thrombozytenabfall mit Thrombopenie besitzt eine hohe Sensitivität, er lässt sich bei 98 % der Patienten mindestens einmal im Krankheitsverlauf beobachten. Bei 50 % der Patienten fallen die Thrombozyten sogar auf < 50/nl. Allerdings ist die Spezifität dieses Parameters gering, da viele der potenziell DIC-auslösenden Grunderkrankungen, wie z.B. die Sepsis oder eine akute Leukämie, auch per se mit Thrombopenien einhergehen.
- **D-Dimere:** Ähnlich wie bei der Thrombozytenzahl verhält es sich auch mit der Aussagekraft der Spaltprodukte: hohe Sensitivität und moderate Spezifität, bedingt durch andere Ursachen oder eine Komplikation der Grunderkrankung. Beispielsweise können Thromboembolien, Traumata oder Operationen für einen D-Dimer-Anstieg verantwortlich sein. Eine gewisse Schwäche des ISTH-Scores ist, dass es für die vorgegebenen Kategorien „D-Dimer moderat erhöht“ bzw. „D-Dimer stark erhöht“ keine Definition der Wertelage gibt. Andere Autoren haben daher eine Einteilung anhand des Vielfachen des Cut-off-Wertes für D-Dimer vorgeschlagen: 1–4-facher Cut-off für „moderat erhöht“ und größer 4-fach für „stark erhöht“.
- Die Verlängerung der Prothrombinzeit hat eine geringe Sensitivität, nur ca. 50–60 % der DIC-Patienten weisen eine verlängerte Gerinnungszeit auf.
- Die geringste Sensitivität wird für Fibrinogen beobachtet, das bei deutlich

weniger als 50 % der Patienten vermindert ist. Trotz Verbrauchs liegen die Konzentrationen oft im Normalbereich, da Fibrinogen als Akut-Phase-Protein im Krankheitsgeschehen meist verstärkt von der Leber (nach synthetisiert wird).

Aggressiv therapieren

Bei DIC muss, wenn immer möglich, die Grunderkrankung aggressiv und schnell behandelt werden. Das bedeutet z.B. eine adäquate Antibiose bei Sepsis oder die operative Entfernung eines Tumors oder Entzündungsherdes. Die effektive Beseitigung der auslösenden Ursache führt in vielen Fällen zum Stillstand und zur Rückbildung der DIC.

Häufig ist eine supportive Gerinnungstherapie notwendig und hilfreich. Kritisch kranke, nicht blutende Patienten mit DIC sollten eine Thromboseprophylaxe, vorzugsweise mit niedermolekularem Heparin, erhalten. Bei Patienten mit DIC, bei denen jedoch thrombotische Komplikationen im Vordergrund stehen, ist eine therapeutische Heparinisierung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin angezeigt. Hierzu gehören auch Mikrothrombosierungen in der kapillären Endstrombahn von Organen, die sich als Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (MODS) ohne typische Symptome einer lokalisierten Thrombose manifestieren können.

Liegt gleichzeitig ein hohes Blutungsrisiko vor, muss die Heparindosierung der individuellen Situation angepasst werden. Die Entscheidung zur Gabe von Thrombozyten oder Plasma ist ebenfalls für jeden Einzelfall zu treffen. Eine prophylaktische Gabe bei nicht blutenden Patienten ist selten indiziert und nur bei hohem Blutungsrisiko oder zur Vorbereitung einer Intervention in Erwägung zu ziehen.

Der Nutzen einer Antithrombin-Substitution bei DIC wird immer wieder diskutiert. In Studien konnte nur für eine Subgruppe von Patienten ohne gleichzeitige Heparintherapie eine verbesserte 28-Tage-Überlebensrate gezeigt werden. Grundsätzlich ist die Antithrombin-Substitution eine pathophysiologisch begründete Maßnahme, entsprechende

Studien zur Identifikation von Patientenkollektiven, die davon profitieren könnten, stehen jedoch noch aus.

Dagegen wurde das vor zehn Jahren eingeführte Sepsis-Medikament Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C) im Oktober 2011 weltweit vom Markt genommen. Die in der ursprünglichen Untersuchung berichtete Verbesserung der 28-Tage-Überlebensrate ließ sich in der Folgestudie nicht bestätigen. Somit konnte für das Medikament kein zusätzlicher Nutzen gezeigt werden.

Zusammenfassung

Die DIC ist ein diagnostisch und therapeutisch komplexes Krankheitsbild. Die Betreuung von Patienten mit „verdächtigen“ Grunderkrankungen erfordert einen hämostaseologisch erfahrenen Arzt und die Beachtung der folgenden Grundsätze:

- Bei mit DIC assoziierten Grunderkrankungen an DIC denken
- ISTH-DIC-Scoring anwenden und regelmäßig wiederholen
- Bei manifester DIC Grunderkrankung aggressiv behandeln
- Supportive Gerinnungstherapie der individuellen Patientensituation anpassen

Literatur:

- 1) Bakhtiari K et al: Crit Care Med (2004); 32: 2416-2421
- 2) Levi M: Crit Care Med (2007); 35: 2191-2195
- 3) Levi M et al: Br J Haematol. (2009); 145: 24-33
- 4) Levi M et al: Blood Reviews (2011); 25: 33-37
- 5) Toh CH, Hoots WK: J Thromb Haemost (2007); 5: 604-606
- 6) Wiedermann CJ, Egi M: Intensivmed (2008); 45: 205-211



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dirk Peetz
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Institut für Labormedizin
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
(030) 9 40 15 53 00
dirk.peetz@helios-kliniken.de
www.helios-kliniken.de/berlin

Gerinnungswerte richtig interpretiert!

Die Hämostaseologie ist ein medizinisch sensibles Fachgebiet mit großem Erklärungsbedarf. Die physiologischen Abläufe sind äußerst komplex. Gleichzeitig aber ist ihr Verständnis Voraussetzung für die Erkennung und Therapie von Gerinnungsstörungen, die die Gesundheit oft schwer beeinträchtigen – bis hin zu akut lebensbedrohlichen Zuständen. Die Gerinnungsdiagnostik bestimmt entscheidend Behandlungsstrategien in der Klinik und – wie im Fall der oralen Antikoagulation – auch den Alltag von Patienten mit. Quick-Test und aPTT gehören seit Jahrzehnten zum Routineportfolio jedes klinischen Labors und werden pro Jahr in Deutschland millionenfach durchgeführt. Dennoch erreichen uns täglich Anfragen zur Interpretation der Ergebnisse. Roche Diagnostics bietet daher in diesem Jahr erstmals neben dem bereits etablierten „Intensivkurs Hämostaseologie“ auch einen „Grundkurs Hämostaseologie“ an, in dem Basisfragen ausreichend Raum zur Beantwortung finden.

Der „Grundkurs Hämostaseologie“

Fachexperten aus dem Produktmanagement und dem Kunden Service Center von Roche Diagnostics widmen sich ausführlich den potenziellen Fallstricken bei der Quick- und der PTT-Bestimmung sowie der sensiblen Präanalytik. Fehler oder fehlinterpretierte Ergebnisse können sich unmittelbar negativ auf die Patientengesundheit auswirken – Grund genug, sich für diese Themen einen Tag Zeit zu nehmen! Ein praktischer Teil rundet das Programm ab und verdeutlicht die Inhalte der Vorträge. Das Seminar richtet sich an alle interessierten LabormitarbeiterInnen (Tab. 1).

Der „Intensivkurs Hämostaseologie“

Dieses 2-tägige Seminar thematisiert klinische Fragestellungen, die das Gerinnungslabor und seine Kompetenz in besonderer Weise fordern. Sowohl Frau Dr. Sabine Ziemer, Berlin als auch Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle, Mannheim leisten mit ihren Vorträgen einen wesentlichen Beitrag zum Erfolg dieses Kurses. Sie schlagen auf Basis ihrer eigenen langen klinischen Erfahrung eine direkte Brücke

Vorabend	Anreise bis 19:00 Uhr	Termine 2012: 27. Juni 19. September 17. Oktober
9:00 Uhr	Begrüßung	Dr. Frank Gast, Produktmanagement
9:15 Uhr	Das neue, zellbasierte Modell der Hämostase (Einleitungsvortrag)	Dr. Frank Gast
10:00 Uhr	Quick- und aPTT-Bestimmung mit verschiedenen Reagenzien (Praktikum)	Helga Brune, Kunden Service Center
10:45 Uhr	Pause	
11:00 Uhr	Quick: Unterschiede zwischen %-Werten und INR (Vortrag)	Dr. Stefan Schneider-Hirsch, Kunden Service Center
11:30 Uhr	aPTT: Verschiedene Reagenzien, trotzdem gleiche Ergebnisse (Vortrag)	Dr. Schneider-Hirsch
12:00 Uhr	Mittagspause	
13:30 Uhr	Basisdiagnostik aus Sicht des Kliniklers (Vortrag)	Dr. Frank Gast
14:30 Uhr	Pause	
14:45 Uhr	Die Bedeutung der Präanalytik im Gerinnungslabor (Vortrag)	Dr. Frank Gast
15:30 Uhr	Ende	

Tab. 1: Programm „Grundkurs Hämostaseologie“

vom Gerinnungswert zum Patienten. Im Intensivkurs hat neben dem Praktikum auch ein schriftlicher Test einen beson-

deren Stellenwert zur Vertiefung der Lerninhalte. Der Kurs richtet sich insbesondere an Fach-MTAs und interessierte

Tag 1	bis 13:00 Uhr	Anreise	Termine 2012: 26./27. April 27./28. September 25./26. Oktober
Tag 1	13:00 Uhr	Begrüßung	Dr. Frank Gast, Produktmanagement Roche Diagnostics
	13:15 Uhr	Das neue, zellbasierte Modell der Hämostase (Vortrag)	Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle, Mannheim
	14:00 Uhr	Antikoagulation des plasmatischen Gerinnungssystems (Vortrag)	Dr. Frank Gast
	15:00 Uhr	Pause	
	15:15 Uhr	Monitoring der Antikoagulation in der Praxis I (Praktikum I)	Leitung: Dr. Sabine Ziemer, Berlin
	16:00 Uhr	Auswertung und Ergebnisbesprechung Praktikum I	Dr. Sabine Ziemer
	16:45 Uhr	Das von-Willebrand-Syndrom (Vortrag)	Dr. Sabine Ziemer
	17:30 Uhr	Ende Tag 1	
Tag 2	9:00 Uhr	Bedeutung der Präanalytik im Gerinnungslabor	Dr. Sabine Ziemer
	9:45 Uhr	Pause	
	10:00 Uhr	Das Anti-Phospholipid-Syndrom (Vortrag)	Dr. Sabine Ziemer
	10:45 Uhr	Pause	
	11:00 Uhr	Differenzialdiagnostik einer aPTT-Verlängerung (Praktikum II)	Leitung: Dr. Sabine Ziemer
	12:00 Uhr	Mittagspause	
	13:30 Uhr	Auswertung und Ergebnisbesprechung Praktikum II	Dr. Sabine Ziemer
	14:00 Uhr	Probleme bei der Diagnostik des APS (Fallbeispiele aus der Praxis)	Dr. Sabine Ziemer
	14:30 Uhr	Fragebogentest	
	15:00 Uhr	Auswertung Fragebogentest	
15:30 Uhr	Ende		

Tab. 2: Programm „Intensivkurs Hämostaseologie“

Laborakademiker (Tab. 2). Die Landesärztekammer Baden-Württemberg hat 14 Punkte, der DIW-MTA/dvta e.V. 15 credits vergeben.

Sie wollen kommen?

Alle Gerinnungskurse finden in den Ausbildungsräumlichkeiten unseres Kunden Service Centers in Mannheim statt. Bitte melden Sie sich frühzeitig an (s. Box), die Teilnehmerzahl pro Kurs ist auf 20 Teilnehmer beschränkt. Falls Sie nach erfolgter Anmeldung an der Teilnahme verhindert sind, bitten wir um eine zeitnahe Absage, denn wir haben regelmäßig Wartelisten.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch! Bringen Sie viele eigene Fragen und Beispiele mit, hier ist die Gelegenheit, sie zu diskutieren! Alle Kursteilnehmer profitieren stark von der regen Beteiligung jedes Einzelnen.

Nähere Informationen erhalten Sie

- bei Ihrem zuständigen Außendienstmitarbeiter
- bei Frau Elke Filbert in Mannheim, Tel. (06 21) 7 59 28 85



Dr. Frank Gast
Produktmanagement
Gerinnung
(06 21) 7 59 46 18
frank.gast@roche.com

Medizin

Roche Infektionssymposium 3.0

Das jährlich stattfindende Internationale Roche Infektionssymposium ging im September 2011 in seine 3. Runde. Diesmal trafen sich rund 340 Teilnehmer aus 40 Ländern in Berlin, um sich über gegenwärtige und zukünftige Möglichkeiten zur Prävention, Diagnose und Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten zu informieren. 14 international anerkannte Experten hatten ihre Vorträge zugesagt, darunter drei aus Deutschland: Prof. Harald zur Hausen vom DKFZ Heidelberg, Prof. Petra Gastmeier, Direktorin des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Charité sowie Prof. Thomas Lengauer, Direktor des MPI für Informatik in Saarbrücken. Sie setzten aus ganz unterschiedlichen Blickwinkeln wichtige Impulse für die Optimierung des Patientenmanagements bei Infektionskrankheiten.

Infektionen und Tumore

Prof. Harald zur Hausen, der 2008 für seine bahnbrechenden Arbeiten zu HPV-Infektionen und Krebs mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet worden war, fesselte das Auditorium mit faszinierenden Einblicken in infektiöse Ursachen von Tumoren. Seiner Meinung nach sind weltweit Virusinfektionen der wichtigste Risikofaktor für die Tumorentstehung beim Menschen. Er ist überzeugt, dass dieser Zusammenhang nicht nur für Humane Papilloma Viren und Zervixkarzinome besteht.

Prof. zur Hausen präsentierte am Beispiel des kolorektalen Karzinoms, wie epidemiologische Daten zur Identifikation potenziell kanzerogener Infektionen genutzt werden können. Bevölkerungsstudien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von malignem Darmkrebs zunimmt und zwar besonders in Europa und Nordamerika, wo große Mengen „rotes“ Fleisch – insbesondere Rindfleisch – gegessen werden. Anfänglich verdächtigte man Faktoren oder Substanzen, die sich während der Zubereitung bilden. Dagegen spricht, dass solche Einflüsse auch bei der Zubereitung von Fisch und „weißem“ Fleisch entstehen würden – einer Ernährung die eindeutig nicht mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko korreliert. Die Zusammenhänge werden deutlicher, wenn die Art der Zubereitung in Betracht gezogen wird. In der japanischen und koreanischen Küche mit traditionell hohem Fischanteil ist der Verzehr von sehr kurz zubereitetem oder rohem Rindfleisch derzeit ein zunehmender Trend. Parallel dazu treten auch in diesen Ländern kolorektale Karzinome häufiger auf. Welche Ursache ist denkbar? Viren, die in Rindern existieren, könnten – obwohl im Menschen nicht vermehrungsfähig – karzinogene Wirkungen während des Verdauungsprozesses entfalten, wenn sie bei der Zubereitung des Fleisches nicht zerstört werden, d.h. wenn die Zubereitungszeit zu kurz oder die Temperatur zu niedrig ist. Es ist vorstellbar, dass etliche Viren,

einschließlich Polyomaviren, Papillomaviren und einzelsträngige DNA-Viren, Temperaturen von bis zu 80 Grad Celsius über 30 Minuten aushalten.

Auch Torque Teno Viren werden als Krebsauslöser in Betracht gezogen. Untersuchungen bei leukämiekranken Kindern haben zur Hypothese geführt, dass diese Viren, bevor sie völlig in das Wirtsgenom integriert sind, Chimären mit der DNA der Wirtszelle bilden könnten. Es ist vorstellbar, dass dies die Regulationsmechanismen der Wirtsgene so verändert, dass ein unkontrolliertes Zellwachstum entsteht. Ein Zusammenhang zwischen diesem Vorgang und menschlichem Krebs ist noch nicht bestätigt – aber nach Ansicht von Professor zur Hausen hat die Erforschung von Krebs viralen Ursprungs auch gerade erst begonnen.

Aufklärungskampagnen und MRSA

Prof. Gastmeier richtete ihren Fokus auf verschiedene Ansätze in Europa und den USA, die im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen zu reduzieren. Die Statistiken der amerikanischen und europäischen Behörden für Krankheitskontrolle und Prävention weisen nosokomiale Infektionen als enorme Belastung für die Gesundheitssysteme aus, gleichzeitig lassen Untersuchungen vermuten, dass 20–30% dieser Infektionen vermeidbar sind. Daraus generiert sich ein großer Bedarf an mehr kont-

rollierten Studien, um die medizinische und ökonomische Effizienz verschiedener Maßnahmen zu evaluieren.

Prof. Gastmeier stellte die Bedeutung von Sensibilisierungskampagnen zur Prävention und Reduktion nosokomialer Infektionen sowie die Bedeutung einer öffentlichen Berichterstattung zur erfolgreichen Umsetzung kontrollierender Maßnahmen heraus. „Ungefähr 37 000 Todesfälle pro Jahr sind in Europa auf nosokomiale Infektionen zurückzuführen, viele davon könnten durch erhöhte Aufmerksamkeit und Präventionskampagnen verhindert werden.“

Die meisten europäischen Länder und ca. die Hälfte der US-Staaten haben inzwischen vergleichende und öffentlich zugängliche Auswertungen. Seit Einführung der Meldepflicht in den USA haben sich die veröffentlichten Zahlen von Lungentzündungen nach mechanischer Beatmung (VAP) und von Infektionen durch zentrale Venenkatheter (CVC) mehr als verdoppelt! Vor diesem Hintergrund sind Aufklärungskampagnen essenziell. Prof. Gastmeier nannte Beispiele für deren Wirksamkeit.

- In den USA stiegen die gemeldeten Krankenhausinfektionen im Zeitraum 2002 bis 2008 von 4,5 auf 7,1 Fälle pro 100 Krankenhauseinweisungen an, gleichzeitig aber sank aufgrund einer gesteigerten Aufmerksamkeit die diesbezügliche Sterberate von 99 000 auf 37 000.
- In England und in Deutschland haben die Einführung nationaler Vorgaben und ein gewaltiges Medieninteresse dazu beigetragen, die Inzidenz von multiresistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und Infektionen mit Clostridium difficile zu reduzieren.

Durch Bündelung verschiedener Hygienemaßnahmen und entsprechende Aufklärungsarbeit sanken in einigen Fällen die Raten an VAP und CVC um mehr als die Hälfte.

- Die „Clean your hands“-Kampagne der WHO hat in den vergangenen Jahren in Krankenhäusern zu einer stärkeren Beachtung der Händedesinfektion mit Alkohol geführt. Dies korrelierte z.B. in Frankreich mit einer sinkenden MRSA-Rate.

Bioinformatik und Therapieoptimierung

Professor Thomas Lengauer präsentierte einen hochinteressanten, multidisziplinären Ansatz in der Medizin, der die personalisierte Medizin vorantreiben wird. Im Mittelpunkt steht dabei die Bioinformatik, die auf Basis von Algorithmen-Bibliotheken, Datenbanksystemen und statistischen Methoden biologische und medizinische Erkenntnisse schafft und Zusammenhänge transparent macht. Prof. Lengauer beschrieb ein mathematisches Modell, das die Therapiewahl für HIV-Patienten optimieren kann.

Ein Problem der HIV-Therapie ist das Auftreten von Resistenzen. HIV-Resistenzen bilden sich durch eine Kombination verschiedener viraler Mutationen aus. Kombinationsmuster werden in der Arbeitsgruppe Prof. Lengauers über mathematische Modelle identifiziert, in einer Expertengruppe diskutiert und fließen dann in ein regelbasiertes Expertensystem ein. Dieser systematische Ansatz unterstützt die klinische Expertise behandelnder Ärzte (Abb.). Das System schätzt das Maß der Resistenz der im individuellen Patienten gefundenen Virusvarianten gegen einzelne Wirkstoffe und schlägt geeignete Medikamentenkombinationen vor. Eine erste praxistaugliche, in klini-

schen Studien evaluierte Softwareversion wurde bereits in die EuResist-Datenbank integriert.

Die weiteren Entwicklungen werden folgende zusätzliche Faktoren für noch zielgenauere Therapieempfehlungen berücksichtigen:

- Medikamente, die neu auf den Markt gekommen sind
- Alle Behandlungsmaßnahmen, die der Patient bereits erfahren hat
- Regionale Besonderheiten auf Basis der Genotyp-Verbreitung
- Behandlungs-Guidelines
- Eine Ergebnisaufbereitung, die für den Kliniker einfach zu interpretieren ist.

Neben einer HIV-Resistenz muss auch in Betracht gezogen werden, dass sich unter der Behandlung mit Medikamenten, die den HIV-Eintritt in die Zelle blockieren, ein alternativer Eintrittsmechanismus entwickelt. Es gibt bereits ein Modell, das die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses, basierend auf der viralen Genomsequenz, vorhersagt. Für Prof. Lengauer ist HIV aber nur eine mögliche medizinische Fragestellung. Ähnliche Modelle könnten z.B. auch bei anderen Infektionskrankheiten, Tumoren und psychiatrischen Erkrankungen helfen.



Die Bestimmung der für den individuellen Patienten am besten geeigneten Medikamentenkombination ist eine immense Herausforderung, bei der die Bioinformatik wertvolle Unterstützung liefern kann! (Vortrag Prof. Lengauer, Roche Internationales Infektionssymposium, Berlin, September 2011)



Dr. Marc Boehm
Produktmanagement
Immunologie
(06 21) 7 59 36 40
marc.boehm@roche.com

Optimierte Zervixkarzinomvorsorge: Kombination von HPV-Test und Biomarkern

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg, CytoMol, Frankfurt

Bis in die 1970er Jahre war das Zervixkarzinom weltweit die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Seit Einführung von Vorsorgeuntersuchungen mit einem konventionellen zytologischen Abstrich ist die Tumorzinzenz zwar um mindestens zwei Drittel zurückgegangen, dennoch ist die Gesamtsituation noch nicht befriedigend. Auf Basis umfangreicher Studienergebnisse ist die HPV-Bestimmung heute tägliche Praxis und wird in Leitlinien empfohlen. Die Zervixkarzinomvorsorge kann und muss jedoch weiter optimiert werden. Dies betrifft sowohl die medizinische Forschung als auch die Anwendung aktueller Erkenntnisse in der gesetzlichen Krebsvorsorge. Mittlerweile gibt es neue Studiendaten, sowohl für den molekularbiologischen HPV-Nachweis als auch für Biomarker, die eine solide Basis für anstehende Entscheidungen zur Krebsvorsorge im deutschen Gesundheitswesen bilden.

Limitationen der Zytologie

Der erwähnte Rückgang der Tumorzinzenz betrifft nur die Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome, mit einem stetig zunehmenden Anteil von nun über 10 %, werden zytologisch nur unzureichend erkannt. Darüber hinaus hat die Zytologie weitere Limitationen: Sie erfasst höhergradige Dysplasien (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasien 2+, die Zielläsionen der Vorsorge) bei einmaliger Untersuchung vermutlich nur zu 50 %.¹⁾ Umgekehrt ließ sich in 80 % unauffälliger zytologischer Abstriche vor nachfolgend diagnostizierten CIN2/3 DNA des humanen Papillomvirus (HPV) nachweisen, die fast immer typengleich zur späteren CIN-Läsion war.²⁾

Dünnschichtzytologie und Computerassistenz in der Zytologie könnten die Situation möglicherweise verbessern. Bei Frauen mit unauffälligen Ergebnissen unter Kombination dieser Techniken, fand sich eine weniger als halb so hohe Rate an High-Risk- (HR-)HPV Positivität (ein Indikator nicht erfasster Läsionen) wie nach konventioneller Zytologie.³⁾ Insgesamt ist die Datenlage jedoch nicht

unstrittig und die Ergebnisse hängen stark von den Rahmenbedingungen der Studien ab.^{4,5)}



HPV-Studien

Die 2008 mit dem Medizin-Nobelpreis geehrten Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe von Harald zur Hausen haben gezeigt, dass in 99 % der Fälle eine Persistenz von sogenannten Hochrisiko- (HR)-Typen des überwiegend sexuell übertragenen HPV der entscheidende Faktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist. Dies gilt auch für Adenokarzinome. Die Prävalenz des HPV-DNA-Nachweises bei gesunden jungen Frauen ist mit über 20 % sehr hoch, die kumulierte Lebenszeitinzidenz beträgt für Frauen über 70 %. In den meisten Fällen wird das Virus innerhalb von zwei Jahren eliminiert. Somit ist HPV eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms.⁶⁾

Seit einem Jahrzehnt ist der Nachweis von HR-HPV-DNA ein wesentliches Element in der Prävention des Zervixkarzinoms. In den letzten Jahren haben Studien von höchster methodischer Qualität die entscheidende Bedeutung der HPV-Diagnos-

tik weiter untermauert. Eine Auswahl der wichtigsten Ergebnisse wird im Folgenden vorgestellt.

Bei zytologisch Unauffälligen ist zweimalige HR-HPV-Positivität binnen eines Jahres mit einer 17 %-igen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CIN2+ innerhalb der folgenden drei Jahre verbunden. Im Falle persistierender HPV16- oder HPV18-DNA-Positivität erhöht sich die Rate auf 41 %. Ein einmaliger HR-HPV-Befund dagegen ist nur mit 1,2 %-iger Wahrscheinlichkeit mit einer CIN2+ assoziiert.⁷⁾

Beim bisher umfangreichsten Routineeinsatz des HPV-Tests an über 800 000 Frauen.⁸⁾

- waren über die Hälfte der 5 % zytologisch grenzwertigen oder leichtgradigen Abstriche HR-HPV negativ. Daraus lässt sich für die Praxis ableiten, dass dieses Kollektiv in der Regel keiner weiteren Kontrolle bedarf.
- waren nur knapp 4 % der Frauen > 30 Jahre mit zytologisch unauffälligem Abstrich HR-HPV positiv. Bei einer Wiederholung der Untersuchung nach einem Jahr blieb der positive HPV-Befund nur bei einem guten Drittel bestehen. Bei diesen Frauen fanden sich auch fast alle höhergradigen Atypien.

Die Schlussfolgerung lautet: Beim zusätzlichen Einsatz des richtigen HPV-Tests in der richtigen Altersgruppe werden fast alle klinisch relevanten Läsionen erfasst, ohne dass sich mehr Frauen einer weiteren Abklärung unterziehen müssen.

Mehrere prospektiv-randomisierte Studien belegen, dass das Risiko einer CIN3+ innerhalb von 5–6 Jahren nach negativem HPV-Test nur etwa 50 % des Risikos nach unauffälliger Zytologie beträgt.^{9,10)}

Eine indische Studie an 130 000 Frauen wies nach, dass eine einmalige HPV-Testung die Mortalität durch das invasive Zervixkarzinom um 48 % reduziert.¹¹⁾ Eine Studie aus Italien zeigt, dass die

HPV-Testung auch in einem organisierten Screeningprogramm die Inzidenz dieses Tumors signifikant verringert.¹⁰⁾

HPV-Tests

Bisher war der HC2-Test von Qiagen – eine Signalamplifikationsmethode für 13 HR-HPVs – das Standardverfahren zum HPV-Nachweis in der Routine und, gemäß einer Leitlinie der weltweit führenden HPV-Experten, die Referenz, an der sich neue Verfahren messen müssen.¹²⁾ Die Stärke des Tests liegt in der Kombination von hoher klinischer Sensitivität (findet fast alle relevanten Läsionen bzw. Risikopatientinnen) mit begrenzter analytischer Sensitivität (möglichst wenige Frauen HPV-positiv).¹³⁾ Die dadurch erzielte relativ hohe Spezifität vermeidet unnötige Behandlungen gesunder Frauen.

Inzwischen sind mehrere andere HPV-Testverfahren auf dem Markt. Nach den Kriterien der Experten-Leitlinie ist bisher nur der **cobas HPV Test** (Roche) voll validiert. Er erwies sich in der größten bisher durchgeführten Zulassungsstudie („ATHENA“ mit 47 000 Frauen) als ebenso sensitiv und spezifisch in der Abklärung grenzwertiger zytologischer Befunde wie der HC2-Test. Im primären Screening war er mit 92 % Sensitivität für CIN2+ der Dünnschichtzytologie (53 %) klar überlegen.¹⁴⁾ Auch im direkten Methodenvergleich waren beide Assays äquivalent.¹⁵⁾ Der **cobas HPV Test** zeigte darüber hinaus eine sehr geringe Intra- und Interobservervariabilität¹⁶⁾, er verfügt über eine interne Kontrolle zur Sicherung der Probenqualität und ermöglicht die gleichzeitige Genotypisierung von HR-HPV16 und 18.

In mehreren Studien war das Risiko für die Entwicklung einer CIN2+ bei Nachweis von HPV16 und 18 signifikant höher als bei einer Positivität für andere HR-HPV-Typen. Dies galt für zytologisch unauffällige Frauen¹⁷⁾ ebenso, wie für Frauen mit grenzwertigen zytologischen Befunden.¹⁸⁾ Der **cobas HPV-Test** erlaubte mit seiner parallelen Genotypisierung eine sofortige Risikostratifizierung sowohl nach unauffälliger¹⁴⁾ als auch nach grenzwertiger oder leichtgradiger Zytologie¹⁹⁾ (Abb. 1). Eine weitergehende Typisierung ist gegenwärtig für die Routineanwendung irrelevant, und die Berücksichtigung von

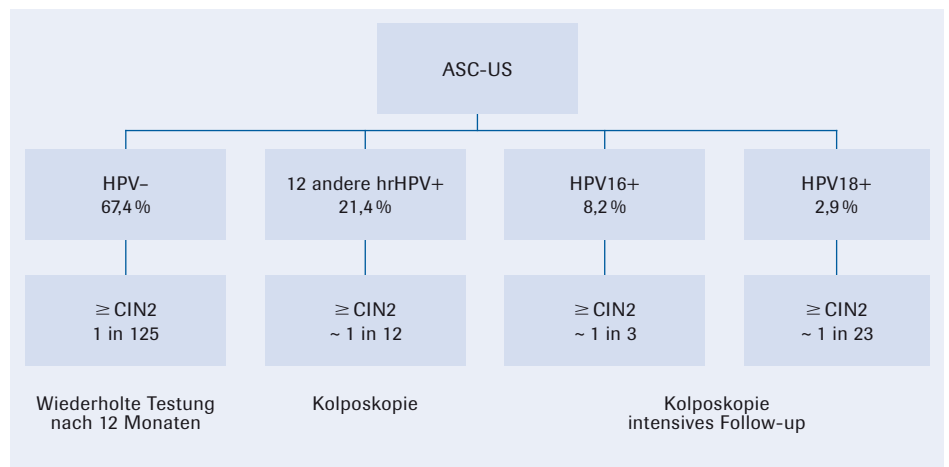


Abb. 1: Die HPV 16- und HPV 18-Genotypisierung kann im Rahmen der ASC*-US-Triage genutzt werden, um Frauen mit dem höchsten Risiko zu identifizieren¹⁹⁾ (*ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance)

mehr als 13–14 HR-HPV-Typen führt zu keiner nennenswerten Erhöhung der Sensitivität, verringert dagegen die Spezifität deutlich.²⁰⁾

Weitere Assays mit Zulassung der US-Prüfbehörde FDA als Ergänzung der Zytologie und als Triage bei grenzwertigen zytologischen Befunden sind der Cervista-DNA- (Hologic) und der APTIMA-RNA-Test (Genprobe). Eine sofortige Risikostratifizierung anhand der Genotypisierung HPV 16 und 18 ermöglicht allerdings nur der **cobas HPV-Test**.

p16 und Ki-67

Auch die morphologische Diagnostik hat interessante Optionen für die Zervixkarzinomvorsorge zu bieten. p16 ist ein Protein, welches den Zellzyklus hemmt, ein cyclinabhängiger Kinaseinhibitor. Bei der Transformation von Zellen, also der Anregung zu permanentem Wachstum durch alle HR-HPV unabhängig vom Typ, wird es paradoxerweise überexprimiert und ist dann immunzytochemisch nachweisbar. Ki-67 ist ein Proliferationsmarker zur sicheren Unterscheidung zwischen physiologischer und pathologischer p16-Expression.

Progressionsmarker sind eine wertvolle Hilfe bei nachgewiesener HR-HPV-Positivität, vor allem wenn keine Gelegenheit zur Differenzialkolposkopie besteht. Denn auch bei diesem Befund wird die große Mehrzahl der Läsionen nicht zum Karzinom fortschreiten. Insbesondere bei jungen Frauen ist ein gewebeschonendes Vorgehen notwendig, denn Metaanalysen haben gezeigt,

dass die Messerkonisation (Gewebeentnahme mit Skalpell) eine bis zu fünffach höhere extreme Frühgeburtlichkeit nach sich zieht.²¹⁾ Auch nach Schlingenexzision können die Frühgeburtsrate und die perinatale Mortalität, wenn auch weniger stark, ansteigen.

In einer ersten großen prospektiven Studie in fünf europäischen Ländern mit über 27 000 Frauen aus dem üblichen Vorsorgekollektiv wurde mittels Dual Staining der kombinierte Nachweis von p16 und Ki-67 (CINtec Plus, Roche mtm laboratories AG) in der gleichen Zelle zur Abklärung grenzwertiger und niedriggradiger zytologischer Abstriche, aber auch im primären Screening, untersucht. Zusätzlich zur konventionellen oder Dünnschichtzytologie wurde ein HPV-Test durchgeführt. War ein Befund auffällig (HPV erst > 30 Jahre) erfolgte eine Kolposkopie/Biopsie. p16-Färbung und -Histologie wurden in aufwendigen Konsensusverfahren validiert.

- Im primären Screening ergab sich bei gleicher Spezifität für Dual Stain eine signifikant höhere Sensitivität für CIN2+ (90,1 %) als für die Zytologie (66,4 %). Die Sensitivität des HPV-Tests (HC2) war mit 96,4 % noch höher, allerdings bei deutlich geringerer Spezifität.
- Bei grenzwertigen und niedriggradigen zytologischen Befunden wurden dahinterstehende CIN2+ mit etwas geringerer Sensitivität aber deutlich höherer Spezifität als mit dem HPV-Test identifiziert.²²⁾ Identische Ergebnisse erbrachte eine jüngst veröffentlichte retrospektive Studie.²³⁾

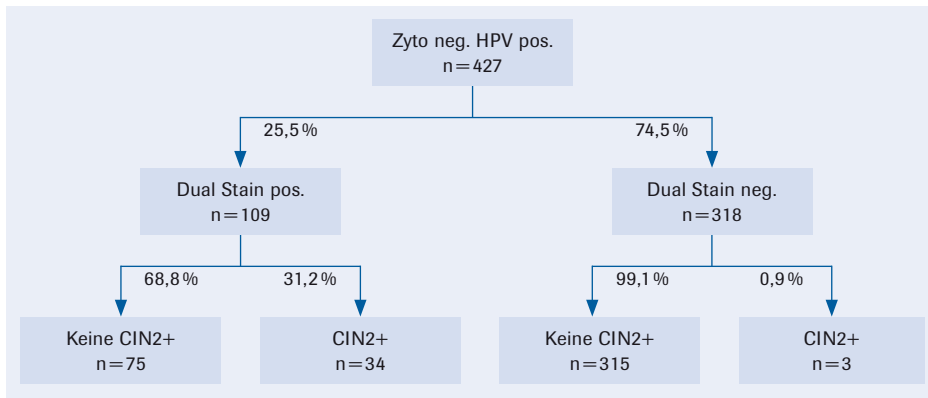


Abb. 2: **Dual Stain (p16 und Ki-67) als sinnvolle Ergänzung zur weiteren Beurteilung HPV-positiver Frauen nach unauffälliger Zytologie²⁴⁾**

In einer weiteren Untersuchung waren mit dem Dual Stain nur 25 % der HR-HPV positiven, zytologisch unauffälligen Abstriche positiv. Hierunter fanden sich allerdings 90 % aller CIN2+ dieser Befundkonstellation²⁴⁾ (Abb. 2).

Status und Ausblick

Bereits 2008 hat eine S2K-Leitlinie der

Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) erstmals für Deutschland Empfehlungen für den Routineeinsatz eines HPV-Tests in der Prävention des Zervixkarzinoms gegeben. Sie entspricht im Wesentlichen den US-Leitlinien

- Abklärung grenzwertiger / leichtgradiger zytologischer Auffälligkeiten

bei allen Altersstufen. Bei HR-HPV-Positivität ist weiterhin zu analysieren, ob es sich um HPV16/18 handelt.

- Kontrolle nach Therapie (z.B. Konisation). Beide Indikationen sind – im Gegensatz zur nächsten Empfehlung der medizinischen Fachgesellschaft – eine Leistung der GKV.
- Ergänzung bei unauffälliger Zytologie ab Alter > 30 Jahre. Die vorliegenden Studienergebnisse zur klinischen Relevanz der HPV-Bestimmung mit validierten Tests sollten Anlass sein, eine Erweiterung der gesetzlich vergüteten HPV-Anwendungen zu prüfen.

Während die Aussagekraft der Biomarkerkombination p16 / Ki-67 im primären Screening noch weiterer Studien bedarf, ist ihr Einsatz zur Abklärung von grenzwertigen und niedriggradigen Zytologien und von HR-HPV Positivität ohne zytologische Auffälligkeit bereits jetzt sinnvoll.

Literatur:

- 1) Nanda KSD et al: Ann Intern Med (2000); 132(10): 810-819
- 2) Bulk S et al: J Clin Pathol (2008); 61(3): 385-389
- 3) Bansal M et al: Gynecol Oncol (2009); 115(2): 257-261
- 4) Davey EA et al: Lancet (2006); 367(9505): 122-132
- 5) Ikenberg H et al: 17th International Congress of Cytology, Edinburgh (2010)
- 6) Schiffman M et al.: J Natl Cancer Inst (2011);103(5): 368-383
- 7) Castle PE et al: BMJ (2009); 339: b2569
- 8) Castle PE et al: Obstet Gynecol (2009); 113(3): 595-600
- 9) Bulkman NW et al: Lancet (2007); 370(9601): 1764-1772
- 10) Ronco GP et al: Lancet Oncol (2010); 11(3): 249-257
- 11) Sankaranarayanan RB et al: N Engl J Med (2009); 360(14): 1385-1394
- 12) Meijer CJ et al: Int J Cancer (2009); 124(3): 516-520
- 13) Snijders PJ et al: J Pathol (2003); 201(1): 1-6
- 14) Castle PE et al: Lancet Oncol (2011); 12(9): 880-890
- 15) Heideman DA et al: J Clin Microbiol (2011); 49(11): 3983-3985
- 16) Heideman D et al: 26th IPV Conference, Montréal, Canada (2010); P-456
- 17) Khan MJ et al: J Natl Cancer Inst (2005); 97(14): 1072-1079
- 18) Wheeler CM et al: J Infect Dis (2006); 194(9): 1291-1299
- 19) Stoler MH et al: Am J Clin Pathol (2011); 135(3): 468-475
- 20) Schiffman M et al: J Natl Cancer Inst (2005) 97(2): 147-150
- 21) Arbyn M et al: BMJ (2008); 337: a1284
- 22) Ikenberg, H et al: EUROGIN 2011, Lissabon; SS12-2, p 121
- 23) Schmidt D et al: Cancer Cytopathol (2011); 119(3): 158-166
- 24) Petry KU et al: Gynecol Oncol (2011); 121(3): 505-509



Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg
Stv. Geschäftsführer
CytoMol MVZ für Zytologie und Molekularbiologie GbR
Berner Straße 76
60437 Frankfurt
(0 69) 46 10 50
hans.ikenberg@cytomol.de
www.cytomol.de

HERAUSGEBER:

Roche Diagnostics Deutschland GmbH,
Harald Borrmann, Leiter Vertrieb Labordiagnostik

CHEFREDAKTION:

Ute Reimann, 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 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 dargestellten Informationen. Die Weitergabe der Daten in jedweder Form bedarf der schriftlichen Zustimmung der Roche Diagnostics Deutschland GmbH.

© 2012 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

AMPLIPREP, BENCHMARK, COASYS, COBAS, COBAS B, COBAS BGE LINK, COBAS C, COBAS E, COBAS IT, COBAS P, COBAS T, COBAS TAQMAN, COBAS Z, CONSULAB, ELECSYS, LIGHTCYCLER, MODULAR und OPTIVIEW sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

Akuter Myokardinfarkt: Aktualisierte Leitlinien NSTEMI und Troponine

Ein akutes Koronarsyndrom (ACS) innerhalb der großen Anzahl von Patienten mit Brustschmerz zu erkennen und von anderen Erkrankungen zu differenzieren, ist eine große diagnostische Herausforderung. Dies gilt insbesondere bei Individuen ohne klare Symptomatik und EKG-Veränderungen. So bleibt trotz moderner Behandlungsmöglichkeiten die Anzahl der Todesfälle, Myokardinfarkte und Rehospitalisierungen hoch. Ein Hoffnungsträger zur Verbesserung dieser Situation sind hochsensitive Troponine, die vor kurzem von der European Society of Cardiology (ESC) in die Leitlinien für NSTEMI aufgenommen wurden.¹⁾ Und auch die jetzt international einheitliche Definition des Cut-offs für den Myokardinfarkt²⁾ kann die Diagnostik verbessern. Die folgenden Ausführungen sind Inhalte dieser Leitlinien Publikationen.

Für die Diagnostik des ACS sind die körperliche Untersuchung, das EKG, bildgebende Verfahren und Biomarker die Mittel der Wahl. Biomarker spielen neben der Diagnosestellung auch eine zentrale Rolle für die Risikostratifizierung und sie ermöglichen, zwischen einem NSTEMI (Non-ST-elevation Myocardial Infarc-

tion) und einer instabilen Angina Pectoris zu unterscheiden.

Troponine sind kardiale Marker, die eine Schädigung der Myokardzellen reflektieren. Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) steigt das Troponin etwa 2–4 Stunden nach Symptombeginn an und bleibt für ca. 14 Tage erhöht. Bei klinischer Verdachtssymptomatik (Brustschmerz, EKG-Veränderungen oder -Abnormalitäten) zeigen Troponin-Erhöhungen einen AMI an. Der diagnostische Cut-off dafür wurde als Troponin-Wert oberhalb der 99. Perzentile einer normalen Referenzpopulation bei einem VK $\leq 10\%$ postuliert. Mehrere Studien haben die hohe klinische Wertigkeit dieser Definition bestätigt, allerdings können viele frühere Testgenerationen von Troponin T und Troponin I dieses Kriterium aufgrund zu geringer analytischer Sensitivitäten nicht erfüllen.

Hochsensitive Troponinassays

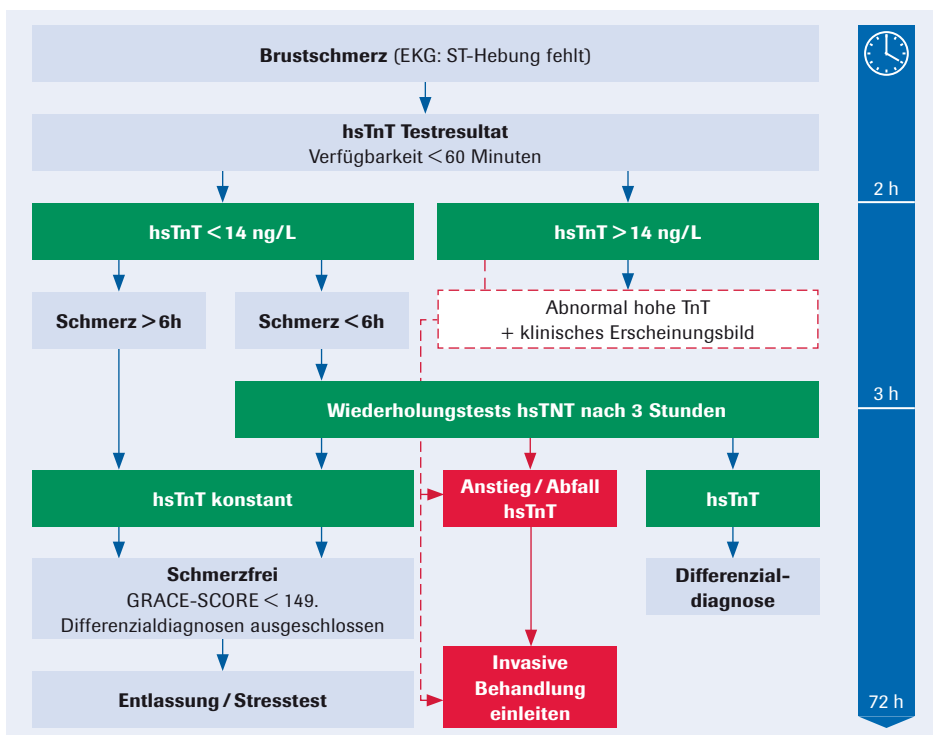
Hochsensitive (hs) Troponin-Assays haben ein bis zu 100-fach niedrigeres Detektionslimit und erfüllen daher die in den Leitlinien geforderte analytische Präzision. Sie sind sensitiver für die Diagnose

eines AMI und für die Risikostratifizierung kardiovaskulärer Ereignisse als die traditionellen kardialen Enzyme (z.B. CK-MB, Myoglobin). Dadurch kann ein NSTEMI bei Patienten mit Brustschmerz häufiger und früher erkannt werden.

Die Überlegenheit der neuen Tests in der frühen Phase des Schmerzbeginns wurde prospektiv gezeigt. Der negativ prädiktive Wert (NPV) für einen AMI beträgt mit einer einzigen Messung bei Aufnahme des Patienten $> 95\%$ und ist damit genauso hoch, wie der NPV serieller Bestimmungen mit älteren Testgenerationen. Eine zweite Messung 3 Stunden nach Aufnahme steigert die Sensitivität für einen AMI auf nahezu 100% .

Die aktualisierten Empfehlungen der ESC-Leitlinie berücksichtigen diese neuen Erkenntnisse:

- Verwendung von hs Troponin-Tests, da diese die Forderungen der kardiologischen Fachgesellschaften erfüllen
- Wiederholung der Troponin-Bestimmung 3 Stunden nach Aufnahme bei initial negativen oder nur leicht erhöhten Werten
- Ist der zweite Wert ebenfalls negativ, soll ein Stress-Test durchgeführt oder der Patient entlassen werden



Leitlinien zur Diagnostik, gemäß der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Herausforderungen der Diagnosestellung

Durch die hohe analytische Sensitivität moderner Troponin-Assays, lassen sich auch bei vielen Patienten mit instabiler Angina Pectoris leicht erhöhte Troponin-Spiegel detektieren, ebenso in augenscheinlich Gesunden. Allerdings ist jedes messbare Troponin mit einer ungünstigen Prognose verbunden.

Für die Diagnose AMI muss man zwischen akuten und chronischen Myokardschädigungen unterscheiden. Wie relevant dafür das Delta der Troponin-Werte zwischen der ersten und der zweiten Messung ist, wird derzeit noch diskutiert. Insbesondere bei grenzwertigen Spiegeln muss der Unterschied die natürliche biologische Variation überschreiten.

Troponin-Anstiege resultieren auch aus anderen, nicht koronar-bezogenen Myokardschädigungen. Als Differenzialdiagnose sollten deshalb immer auch andere lebensbedrohliche Erkrankungen, die Brustschmerz auslösen können, wie z.B. Aorten-Aneurismen oder Lungenembolien in Betracht gezogen werden. Auch bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung ist Troponin häufig ohne vorliegendes ACS erhöht, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel > 2,5 mg/dl beträgt. Dies ist mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse verbunden.

International einheitliche AMI-Definition
Auch die WHO hat sich jetzt in ihrer Definition des AMI, der ESC und der AHA (American Health Association) angeschlossen. Somit sind alle Leitlinien bezüglich der Diagnostik identisch:

- Nachweis kardialer Troponine oberhalb der 99. Perzentile bei einem VK $\leq 10\%$
- Anstieg und/oder Abfall der Konzentration bei der nächsten Messung
- Vorliegen von mindestens einem zusätzlichen Kriterium

Diese einheitliche Betrachtungsweise bedeutet auch: Der bisherige Cut-off von

100 ng/l für Troponin T verliert in der AMI-Diagnostik seine Bedeutung, es gilt jetzt ein Wert von 14 ng/l!

Literatur:

- 1) Hamm C W, et al: European Heart Journal (2011); doi:10.1093/eurheartj/ehr236
- 2) Mendis et al: Int J Epidemiol (2011); 40: 139-146



Dr. Uta Neisen
Medizinisches Marketing
Labordiagnostik
(06 21) 7 59 65 98
uta.neisen@roche.com

Produkte & Services

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen vermeiden

Im Sinne der Personalisierten Medizin, also einer diagnostisch gesteuerten Therapie, die auf spezifische Patientengruppen ausgerichtet ist, hat Roche Diagnostics Anfang des Jahres den COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HLA-B*5701 Screening-Test auf den Markt gebracht. Dieser Gentest identifiziert bei Nachweis des HLA-B*5701-Allels HIV-Patienten, die mit großer Wahrscheinlichkeit hypersensitiv auf den Wirkstoff Abacavir reagieren.

Abacavir wird in der antiretroviralen Behandlung von HIV-1 infizierten Patienten eingesetzt und gehört zu den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI). Die wichtigste – schlimmstenfalls lebensbedrohliche – Nebenwirkung ist eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, Gelenkschmerzen, gastrointestinalen und respiratorischen Beschwerden.

Die PREDICT-1-Studie¹⁾ belegt eine klare Assoziation zwischen der Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion und der Ausprägung des HLA-B*5701-Allels. Als Konsequenz daraus fordern das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die HIV-Fachgesellschaften, das HLA-B*5701-Screening vor der therapeutischen Entscheidungsfindung durchzuführen.^{2,3)} Patienten, die das

HLA-B*5701-Allel und damit die genetische Prädisposition zur Überempfindlichkeitsreaktion tragen, sollten Abacavir nicht einnehmen.



Um Screeningproben möglichst effizient analysieren zu können, wurde der HLA-B*5701-Screening Test auf dem automatisierten COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®- bzw. COBAS® TaqMan® 48 System CE-IVD validiert. Kombiniert man diese Systemplattform zusätzlich mit dem **cobas p 630** Instrument, ist neben der Nukleinsäureaufarbeitung und Real-Time PCR auch die Präanalytik automatisiert (optional).

Probenmaterial ist EDTA-Blut. Aus der genomischen DNA der Leukozyten werden die interne Kontrolle und das Target-Allel in einem Multiplex-Ansatz koamplifiziert. Als interne Kontrolle dient eine in allen Allelen des HLA B-Locus vorkommende Sequenz des Exons 2. Nur

bei Trägern des HLA-B*5701-Allels lässt sich zusätzlich die charakteristische Serin 116-Sequenz in Exon 3 detektieren. Im Rahmen der CE-IVD-Validierung wurden 300 klinische Proben parallel mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HLA-B*5701-Screening-Test und der Sanger-Sequenzierung analysiert. Beide Methoden stimmen zu 100 % in den Testergebnissen überein. Zur Qualitätskontrolle des HLA-B*5701-Screening-Testes gehören wie bei allen COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® Testen das AmpErase®-Enzym sowie eine positive und eine negative Laufkontrolle.

Der Einsatz des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HLA-B*5701-Screening-Tests ist ein weiterer wichtiger Schritt hin zu einer gezielten, nebenwirkungsreduzierten Behandlung von HIV-Patienten.

Literatur:

- 1) Mallal et al: NEJM (2008); 358: 637-639
- 2) <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2008/abacavir.html?nn=1013868#Start>
- 3) <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>



Dr. Andrea Hülsen
Produktmanagement
Molekulare Diagnostik
(06 21) 7 59 86 22
andrea.huelsen@roche.com

cobas IT 5000 – kompetent vernetzt

Das Thema „Vernetzung“ spielt bei Roche Diagnostics eine zentrale Rolle. Die IT-Lösungen SWISSLAB, cobas IT 5000 und cobas IT 1000 vernetzen unterschiedliche Arbeitsbereiche innerhalb einer Einrichtung, standortübergreifend Labore innerhalb eines Verbundes und die dezentrale Diagnostik mit dem Labor. „Vernetzung“ bedeutet für Roche auch die enge Zusammenarbeit mit Anwendern, um Feedback einzuholen und die Leistungsfähigkeit der IT-Produkte kontinuierlich zu erweitern. Das cobas IT 5000 Anwendertreffen in Mannheim war eine gute Gelegenheit, diesen Dialog zu führen.

Die Kompetenz und Anregungen von Anwendern zu integrieren ist gerade bei Softwarelösungen essenziell für die Routinetauglichkeit und den Bedienkomfort der Produkte. Das cobas IT 5000 Team legt daher großen Wert darauf, diesen Dialog intensiv zu pflegen und die Software auf diese Weise kontinuierlich weiter zu entwickeln. Mehr als 150 Krankenhäuser in Deutschland nutzen heute dieses modular aufgebaute Laborinformationssystem für das Routinelabor. Nahezu 100 Vertreter aus ca. 70 Laboren haben die Chance zum Erfahrungsaustausch beim diesjährigen Anwendertreffen genutzt.

Viel Neues beim Anwendertreffen

In den vier Workshops „Stammdaten“, „Rule Engine“, „Statistik“ und „Blutdepot“ wurden zahlreiche Neuigkeiten vorgestellt und diskutiert (Abb. 1).



Abb. 1: Erfahrungsaustausch im Rahmen des Anwendertreffens

Die Erfassung von Stammdaten für Analyten und Reagenzien ist eine wichtige, häufig aber zeitaufwändige Aufgabe. Grund genug, die Eingabemaske in

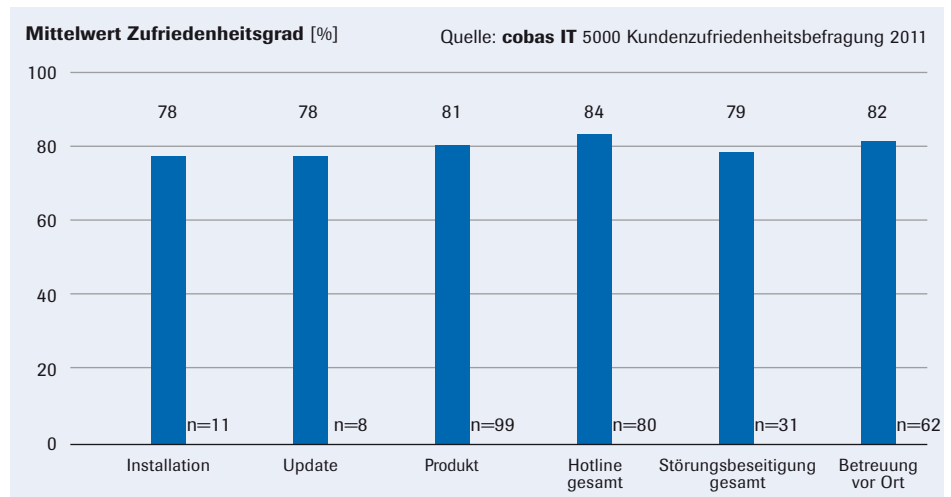


Abb. 2: Ergebnis der Kundenbefragung „Wie zufrieden sind Sie mit ... auf einer Skala von 10 (=100%/völlig zufrieden) bis 0 (=0%/überhaupt nicht zufrieden)“

cobas IT 5000 grundlegend zu überarbeiten: Jetzt können Anwender alle wichtigen Daten, wie z.B. den Validierungs-, den Normal- und den Alarmbereich in Abhängigkeit spezifischer Patientendaten (unter anderem Alter und Geschlecht), schnell und einfach in einer Maske eingeben.

Auch in Bezug auf die Einrichtung individueller Laboranforderungen hat sich einiges getan. Mit der Einführung eines neuen Regelwerks, der sogenannten „Rule Engine“, lassen sich laborspezifische Arbeitsabläufe direkt per „drag and drop“-Funktion grafisch darstellen und umsetzen. Die Kenntnis einer Programmiersprache ist nicht mehr notwendig.

Die zusätzlichen Statistikfunktionalitäten des Moduls Zentrallabor erlauben eine Vielzahl individueller Auswertungen (z.B. eine Analyt- oder Probeneingangstatistik), auch ohne spezielle Kenntnisse über die komplexen Datenstrukturen. Grundlage für die Erstellung aussagekräftiger Statistiken in cobas IT 5000 bilden sogenannte Statistikprofile, die jedes Labor individuell konfigurieren kann. Die Besonderheiten, die es dabei zu beachten gilt, waren ein wichtiges Thema des Workshops „Statistik“.

Die erweiterten Masken im Modul „Blutdepot“ zeigen jetzt die wichtigsten Informationen auf einen Blick. Die

Ergebnisse vorheriger Analysen sowie der Status einer Blutkonserve sind direkt sichtbar, die detaillierte Durchsicht des Auftrags entfällt. Dies spart Zeit und erleichtert die tägliche Arbeit.

Hohe Kundenzufriedenheit

Das erfolgreiche Angebot einer IT-Lösung setzt nicht nur ein leistungsfähiges Produkt voraus, sondern erfordert vor allem einen zuverlässigen und kompetenten Support. Die Kundenbefragung 2011 durch ein unabhängiges Institut bescheinigte dem cobas IT 5000 Team sehr gute Noten (Abb. 2), vor allem für die Hotline und den Support vor Ort. Die Ergebnisse wurden bei der Veranstaltung präsentiert und von den Teilnehmern bestätigt.

„Unsere Produkte wollen vor allem eines: den Laboralltag transparent und effizient gestalten sowie effektiv unterstützen“, so Karl Strasser, Leiter Vertrieb Information Solutions. Die positiven Reaktionen der Anwender haben uns bestätigt, dass wir weiterhin auf einem guten Weg sind.



Dirk Schäfer
Projektmanager
Information Solutions
(06 21) 7 59 27 65
dirk.schaefer@roche.com

Produktnews



Produktlinie	Produkt	Geräte	Anwendungszweck / Produktverbesserung	N / V*	Status
Klinische Chemie	Gentamicin	cobas [®] modular platform: cobas c 311 / cobas c 501 / cobas c 502 / cobas c 701	Bestimmung der Gentamicinkonzentration im Serum	N	verfügbar
Immunologie	Elecsys [®] Anti-HCV II	cobas [®] modular platform: cobas e 411 / cobas e 601 MODULAR[®] <E 170> Elecsys [®] 2010	Nachweis von humanen Antikörpern gegen das Hepatitis C Virus. Höhere Testspezifität und der Reagenzhaltbarkeit.	N	Februar 2012
	Elecsys [®] Toxoplasma Aviditätstest		Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Toxoplasma-Infektion	N	Februar 2012
	Elecsys [®] CK-MB Gen. 4		Quantitative Bestimmung des Creatin Kinase Isoenzym MB mit höherer Präzision im niedrigen Konzentrationsbereich	V	Februar 2012
HosPoc	cobas bge link software	Blutgassysteme cobas b 123 cobas b 221 cobas b 121	Freigabe zur Nutzung in virtueller Umgebung	N	verfügbar
	Ticket-Printer für cobas b 123	cobas b 123 Blutgassystem	Externer Ticket-Printer zum Druck von selbstklebenden Etiketten	V	verfügbar
Molekulare Diagnostik	COBAS [®] AmpliPrep / COBAS [®] TaqMan [®] HLA-B*5701-Screening-Test	COBAS [®] AmpliPrep / COBAS [®] TaqMan [®]	Nachweis des HLA-B*5701-Allels. Unterstützt die Therapieentscheidung bei HIV-Patienten	N	verfügbar
	COBAS [®] AmpliPrep / COBAS [®] TaqMan [®] HCV qualitativ Test, v2.0		Vollautomatisierter qualitativer Nachweis von HCV RNA	N	verfügbar
	COBAS [®] AmpliPrep / COBAS [®] TaqMan [®] HCV quantitativ Test, v2.0		Quantitativer Nachweis von HCV RNA. Therapiemonitoring bei HCV Patienten. Neue Dual Probe Technologie und Verringerung des Probevolumens.	V	verfügbar
	cobas [®] EGFR Mutation Test	cobas z 480	Qualitativer Nachweis von EGFR Mutationen beim Nicht Kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Begleitdiagnostikum für die Therapieentscheidung bzgl. Tyrosinkinase-Inhibitoren.	N	verfügbar
	cobas [®] BRAF Mutation Test		Qualitativer Nachweis der BRAF V600-Mutationen im Kodon 15 aus Melanomgewebe. Begleitdiagnostikum für die Therapieentscheidung bzgl. BRAF-Inhibitoren.	N	verfügbar
	cobas [®] Probenvorbereitungskit	manuell	Zur Extraktion von DNA aus FFPE-Material sowie zur Vorbereitung des Einsatzes der cobas [®] KRAS, BRAF und EGFR Mutations Kits. Weniger Ausgangsmaterial bei sehr hoher Ausbeute und schnellerer Aufreinigungszeit	N	verfügbar
Gewebe-diagnostik	OptiView	BenchMark GX, XT, Ultra	Detektionssystem, das sehr gering exprimierte Antigene sichtbar macht.	N	verfügbar

* N = Neueinführung / V = Produktverbesserung, -erweiterung

Hoffnung für Schwangere mit Präeklampsie

Prof. Dr. med. Holger Stepan, Universitätsklinikum Leipzig

Nach wie vor ist die Präeklampsie Ursache für perinatale Morbidität und Mortalität. Eine kausale Therapie fehlt, daher bleibt nur die Möglichkeit, das Problem klinisch zu lösen – durch eine frühzeitige Entbindung. Diese iatrogene Frühgeburtlichkeit birgt etliche Gefahren für das Neugeborene. Darüber hinaus ist in den vergangenen Jahren immer klarer geworden, dass auch für die Schwangeren bzw. die Frauen nach der Schwangerschaft und nach dem klinischen Verschwinden der Präeklampsie gesundheitliche Probleme bleiben. Es besteht eine lebenslange Risikodisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt), Typ II-Diabetes oder für ein metabolisches Syndrom. Vor ca. 10 Jahren wurden die pathophysiologischen Hintergründe einer Präeklampsie geklärt. Jetzt stehen klinisch validierte, routinetaugliche Laborparameter zur Verfügung. Damit ist der Weg offen für eine vereinfachte Diagnose und vermutlich auch verlässliche Prognose dieser Schwangerschaftskomplikation. Neueste Erkenntnisse lassen aber noch mehr erhoffen: Präeklampsiemarker könnten auch helfen, eine erstmals ursächliche Therapie zu steuern. Die dadurch erzielbare symptomarme Verlängerung der Schwangerschaft wäre ein wirklicher Durchbruch für die Gesundheit sowohl des Kindes als auch der Mutter.

Licht im Dunkel der Pathophysiologie

Die Ätiologie der Präeklampsie – eine durch die Symptome Bluthochdruck, Proteinurie und Ödeme gekennzeichnete Schwangerschaftskomplikation – war lange unklar, die Erkrankung galt als „Krankheit der Theorien“. Verbunden damit war eine Stagnation sowohl auf wissenschaftlichem als auch auf klinischem Gebiet. In diese Situation ist in den Jahren 2002/2003 erheblich Bewegung gekommen. Eine Bostoner Arbeitsgruppe um Ananth Karumanchi an der Harvard Medical School konnte einen wichtigen pathogenetischen Faktor für das Entstehen einer Präeklampsie identifizieren und benennen.¹⁾ Im Zustand der Präeklampsie setzt die Plazenta ein lös-

liches Fragment des VEGF-Rezeptors-1 in die Zirkulation frei. Dieses Peptid (sFlt-1) bindet und inhibiert angiogene (gefäßbildende) Faktoren wie PlGF und VEGF. Die mütterliche Zirkulation wird von dem anti-angiogenen sFlt-1 sozusagen überschwemmt, dadurch verschiebt sich das physiologische Gleichgewicht zwischen Angiogenese und Anti-Angiogenese zugunsten der Anti-Angiogenese. Das könnte unter anderem zu einer unzureichenden Durchblutung der Plazenta mit Mangelversorgung des Fötus führen und auch verschiedene mütterliche Organe beeinträchtigen.



Diese fundamentale Entdeckung hat unser Verständnis für die Präeklampsie wesentlich verändert. In nachfolgenden klinischen Anwendungsstudien an großen Patientenkollektiven gelang der Nachweis, dass Schwangere mit Präeklampsie signifikant erhöhte sFlt-1-Konzentrationen in der mütterlichen Zirkulation haben.²⁾ Erstaunlich, und für die klinische Diagnostik ungemein interessant, war die Entdeckung, dass diese sFlt-1-Erhöhung bereits ca. 5–6 Wochen vor der klinischen Manifestation der Präeklampsie messbar war! (Abb. 1). Spiegelbildlich dazu ist die PlGF-Konzentration im mütterlichen Serum reduziert.

Marker für den klinischen Einsatz

Die Abweichungen der sFlt-1- bzw. PlGF-

Konzentrationen im mütterlichen Plasma führten zur Idee, diese Parameter als Marker für die Präeklampsie zu verwenden. In zahlreichen klinischen Studien zwischen 2002 und 2006 konnte dann – mit ungewöhnlicher Einstimmigkeit und Konsistenz – gezeigt werden, dass die Messung dieser Faktoren im mütterlichen Blut (z. B. in Kombination mit dopplersonographischen Daten der Arteria uterina im 2. Trimenon) eine zuverlässige Vorhersage der Präeklampsie gestattet. In tatsächlich allen untersuchten präeklampsischen Kollektiven fanden sich die genannten Serumveränderungen. Die beste prä-

diagnostische Wertigkeit bewies der Quotient sFlt-1/PlGF.

Im nächsten Schritt galt es, die Messung der Angiogenese-Marker vom Forschungslabor in die Laborroutine zu überführen. Der Einsatz in der klinischen Praxis setzt die automatisierte Bestimmung voraus, damit jede Klinik mit entsprechender Patientenklientel diese Parameter in kurzer Zeit und zu einem vernünftigen Preis bestimmen kann. Dies war in Deutschland 2009 mit der Verfügbarkeit von sFlt-1 und PlGF auf den Elecsys®-Systemen der Fall. In der ersten Phase dienten die kommerziellen Tests hauptsächlich dazu, die Diagnose der Präeklampsie zu sichern bzw. auszuschließen. Dieses Herangehen als „aid in

diagnose“ ist vor allem in klinisch nicht eindeutigen Fällen und bei Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie wertvoll.

Ärzte, die in ihren Sprechstunden Risikoschwangere betreuen, sind vor allem aber daran interessiert, inwieweit auch die automatisierten Methoden in der klinischen Praxis eine Präeklampsie vorher-sagen können. Nach den ersten sehr vielversprechenden Studienergebnissen

hierzu, versuchen gegenwärtig laufende Untersuchungen diese Fragestellung genauer zu beantworten: Ab wann und in welchem Zeitintervall gemessen, eignen sich Elecsys® sFlt-1 und Elecsys® PlGF valide zur Prognose der Präeklampsie?

Begeisterung und neue Fragen

In der geburtsmedizinischen Forschung und Anwendung herrscht Begeisterung über den erzielten Fortschritt. Endlich

waren Faktoren identifiziert, die für die Pathobiologie der Präeklampsie relevant sind und darüber hinaus auch in der klinischen Testung funktionieren. Seitdem Geburtswissenschaftler sFlt-1 und PlGF messen können, hat sich eindrucksvoll der Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen dieser Marker und der klinischen Schwere bzw. der klinischen Situation verfestigt. Die Höhe der mütterlichen sFlt-1-Konzentrationen korreliert eindrucksvoll eng mit der klinischen Progression der Erkrankung. Dies ist konsistent mit tierexperimentellen Arbeiten, die zuvor gezeigt hatten, dass die sFlt-1-Gabe im Versuchstier einen nahezu vollständigen, präeklampsischen Phänotypen (Hypertonie, Nierenveränderungen) hervorruft.

Gleichzeitig hat die geschilderte Entwicklung auch einige praktische Fragen generiert, deren seriöse Beantwortung uns in den nächsten Jahren auf Basis der momentan laufenden Studien gelingen wird:

- Bei welchen Schwangeren sollen die angiogenen Faktoren im Blut bestimmt werden?
- Was ist die klinische Konsequenz eines „positiven“ Präeklampsietests?
- Lassen sich die angiogenen Faktoren auch schon im 1. Trimester nachweisen und kann ihre Bestimmung eventuell an das Ersttrimester-Screening gekoppelt werden?

sFlt-1 auch zum Therapiemonitoring?

Ausgehend von der Erkenntnis aus Tierversuchen, dass sFlt-1 im mütterlichen Organismus die Symptome der Präeklampsie hervorruft, ergab sich die logische Schlussfolgerung, ob sFlt-1 nicht auch Ziel einer therapeutischen Intervention sein könnte. Demnach müsste eine Verminderung der zirkulierenden sFlt-1-Konzentration eine Verbesserung der präeklampsischen Symptome bewirken.

Theoretisch denkbar wäre die Inhibition von sFlt-1 durch einen antagonisierenden Antikörper. Allerdings generiert ein pharmakologischer Eingriff in ein hochkomplexes System aus Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren potenzielle Neben-effekte. Deshalb ist diese Option in der humanen Anwendung an Schwangeren zu riskant und ethisch nicht vertretbar. Eine

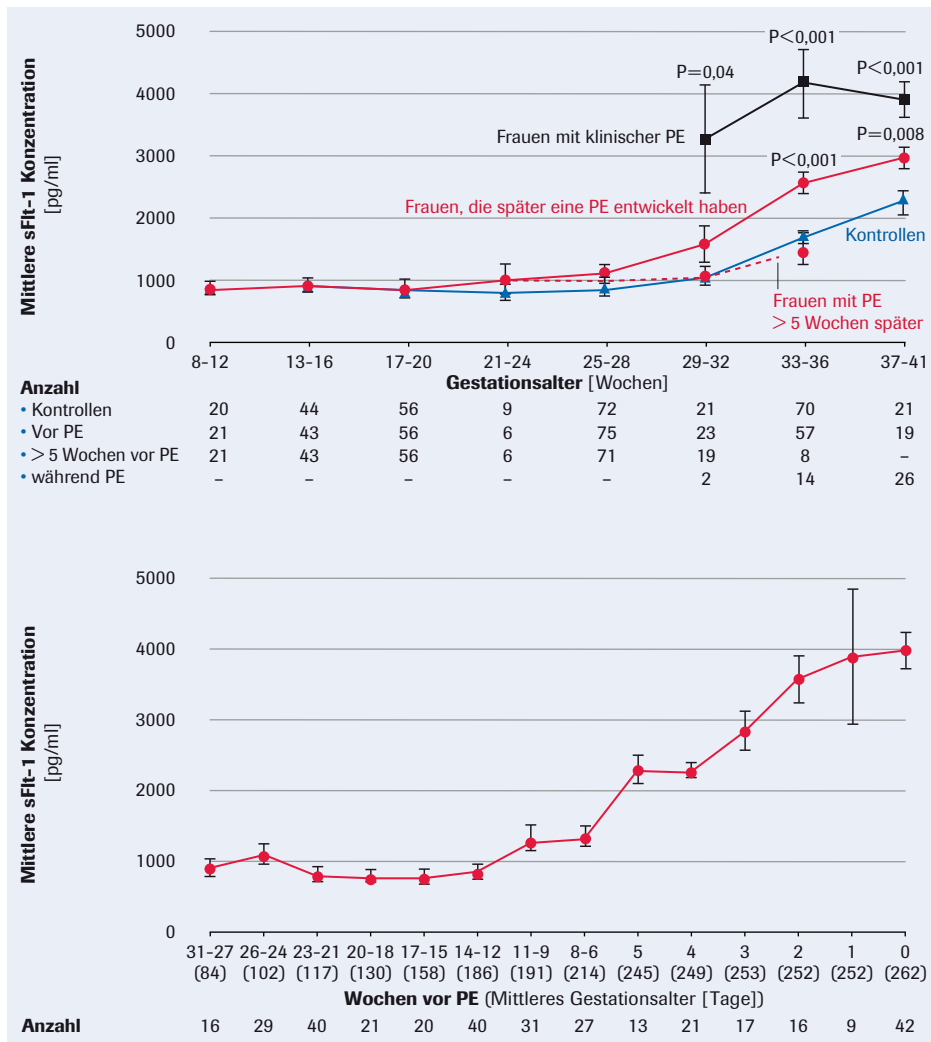


Abb. 1 Veränderung der maternalen sFlt-1-Konzentration bei Präeklampsie (PE)²⁾

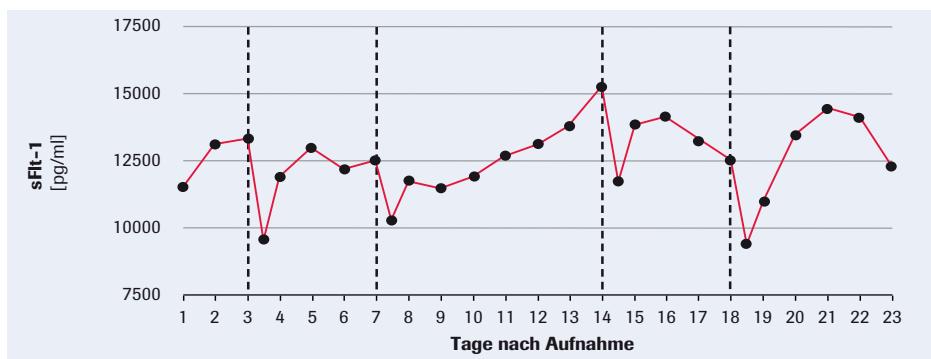


Abb. 2 Veränderung der sFlt-1-Serumkonzentration durch Apheresebehandlung (gestrichelte Linie)³⁾

Alternative zu inhibierenden Antikörpern wäre, sFlt-1 aus dem mütterlichen Körper herauszuholen. Dies ist technisch mittels Apherese möglich. Frühere Anwendungen einer Lipidapherese bei Schwangeren mit familiärer Fettstoffwechselstörung haben die Erfahrung gebracht, dass sich diese Methode in der Schwangerschaft ohne Probleme für Mutter und Kind einsetzen lässt. sFlt-1 ist (wie nur wenige Proteine) positiv geladen und könnte durch negativ geladene Dextran Säulen gebunden werden. Erste *in-vitro*-Experimente bestätigten diese Hypothese.

In einer Pilotstudie der Harvard Medical School Boston und der Universitätsklinik Köln und Leipzig wurden erstmals acht Schwangere auf diese Weise behandelt.³⁾ Die extrakorporale Apherese wurde von den Frauen gut toleriert und bewirkte keine Beeinträchtigungen der Feten. Eine ca. zweistündige Behandlung ließ die maternale sFlt-1-Konzentration um 25–30 % sinken, die Proteinurie nahm rasch und deutlich ab. Ein Teil der Patientinnen wurde – in zeitlichen Intervallen, die von der individuellen klinischen Situation abhängen – mehr-

mals (bis zu viermal) behandelt (Abb. 2). Damit gelang es, die nach der Apherese immer wieder ansteigenden sFlt-1-Werte seriell in einem tolerierbaren Konzentrationsbereich zu halten. Das Ergebnis war eine Stabilisierung der Schwangeren und eine Schwangerschaftsprolongation, die mit dem herkömmlichen expectativen Management nicht möglich gewesen wäre!

Dies ist ein hoffnungsvoller Schritt auf einem Weg hin zu einer erstmals ursächlichen therapeutischen Intervention bei Präeklampsie. Gerade im frühen Gestationsalter zählt für die Prognose des Kindes jeder Tag einer Schwangerschaftsverlängerung sehr positiv. Sollte sich diese therapeutische Option in weiteren Studien bestätigen, dann kommt der Messung der angiogenen Faktoren im mütterlichen Blut neben der Diagnose und Prognose der Präeklampsie eine ganz neue und fundamentale Rolle beim Therapiemonitoring zu.

Abkürzungen:

VEGF: **V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor (Angiogenese Faktor)

PlGF: **P**lacenta-**G**rowth-**F**actor (Angiogenese Faktor)

sFlt-1: **s**oluble **F**MS-like **T**yrosinkinase (Anti-Angiogenese Faktor)

Literatur:

- 1) Maynard SE, et al: J Clin Invest (2003);111:649-658.
- 2) Levine RJ, et al: N Engl J Med (2004); 350: 672-683
- 3) Thadhani R., et al: Circulation (2011), Aug 23;124(8):940-950.



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Holger Stepan
Abteilung für Geburtsmedizin
Zentrum für Frauen- und Kindermedizin
Liebigstraße 20 a
04103 Leipzig
(03 41) 9 72 35 95
holger.stepan@medizin.uni-leipzig.de

Labormarkt und Gesundheitspolitik

HICARE – Mit vereinter Kraft gegen multiresistente Bakterien

Sie werden als die Pandemie des 21. Jahrhunderts bezeichnet, sie sind weltweit auf dem Vormarsch, sie stellen Betroffene und Gesundheitssysteme vor weitreichende Probleme: Multiresistente Erreger (MRE). In Mecklenburg-Vorpommern nimmt eine Initiative aus Gesundheitsforschung, Gesundheitsversorgung und Gesundheitswirtschaft die gefährlichen Erreger mit dem großangelegten Forschungs- und Entwicklungsprojekt „HICARE – Aktionsbündnis gegen multiresistente Bakterien“ ins Visier. Roche Diagnostics unterstützt das Vorhaben als Projektpartner.

Renaissance gefährlicher Infektionen

Ob EHEC, Neonatologie Bremen-Mitte oder Uni-Klinikum Mainz – wo immer in jüngster Zeit Infektionsgeschehen in die allgemeine Wahrnehmung gelangten, waren multiresistente Erreger beteiligt.

Die Bakterien, die eine Widerstandsfähigkeit gegen ein oder häufig mehrere Antibiotika ausgebildet haben, sind vor allem als Verursacher nosokomialer Infektionen gefürchtet. Aber auch in Bereichen wie der Lebensmittelindustrie sind MRE relevant. Die Prognosen für die Zukunft, so sind sich Experten einig, sehen kritisch aus: Zahl und Ausbreitung multiresistenter Bakterien nehmen zu, die Zahl der Risikopatienten wächst, vor allem bedingt durch den demografischen Wandel. Das Arsenal der Gegenmittel schwindet dagegen merklich, neu entwickelte Alternativen sind kurzfristig nicht in Sicht.

Aktionsbündnis zur Intervention

Vor diesem Hintergrund hat sich in Mecklenburg-Vorpommern ein übergreifendes Aktionsbündnis formiert, das die ausgewiesenen Kompetenzen und Ressourcen der Region bündelt, um wirksame Inter-

ventionsstrategien für den Umgang mit MRE zu entwickeln. Unter Federführung der beiden Universitätskliniken des Landes in Greifswald und Rostock beteiligen sich über 40 Partner aus Forschung, Wirtschaft und Versorgung, darunter zahlreiche Kliniken der Region und – neben Roche Diagnostics – Unternehmen wie Riemser Arzneimittel, 3M Medica, Becton Dickinson sowie eine Reihe mittelständischer Firmen. Die Unterstützung aus der Industrie reicht von Sachmitteln, etwa in Form von MRSA-Reagenzien wie bei Roche Diagnostics, bis zu finanziellen Zuwendungen.

Das Besondere an diesem Aktionsverbund ist zum einen die enge Verknüpfung von Wissenschaft und Wirtschaft, mit der ein nahtloser Transfer von Erkenntnissen und damit ihre schnelle praktische Umsetzung erreicht werden soll,



Politische Aufmerksamkeit: Der Ministerpräsident von Mecklenburg-Vorpommern, **Erwin Sellering** (Mitte), am HICARE-Stand anlässlich der 7. Nationalen Branchenkonferenz Gesundheitswirtschaft in Rostock im Juni 2011. (Foto: BCV, Danny Gohlke)

beispielsweise für neue antimikrobiell wirksame Beschichtungen von Endoprothesen. Zum anderen setzt das Projekt gezielt auf eine sektor- und einrichtungsübergreifende Einbindung aller Akteure im Gesundheitswesen. Aus diesem Grund wurden unter anderem auch die lokalen Netzwerke der niedergelassenen Ärzte als Projektpartner einbezogen.

Schwerpunkte des Projektes

In den sechs Projektfeldern Erreger, Intervention, Innovation, IT & Epidemiologie, Gesundheitsökonomie und Transfer, werden unterschiedliche Aspekte des MRE-Managements in den Fokus genommen. Sie reichen von klinischen Studien bis zur Entwicklung neuer Hygiene-Standards. So ist etwa die großangelegte Interventionsstudie EPIGO, die zurzeit intensiv vorbereitet wird, ein wesentlicher Baustein des HICARE-Projekts. Sie soll dazu beitragen, die Kenntnislage zur Verbreitung innerhalb der Bevölkerung, zu Risikogruppen und Ansteckungswegen von MRE deutlich zu verbessern. Denn obgleich die Eindämmung von MRE eine allseits anerkannte Herausforderung für das Gesundheitswesen darstellt, ist belastbares Zahlenmaterial rar. EPIGO ist ausgelegt als prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie, sie soll über eine Laufzeit von 15 Monaten die Kolonisation und Infektion durch MRSA und ESBL-Bildner sowie im Einzelfall weiterer MRE nach hygienischer Intervention untersu-

chen. Zehn Kliniken und Krankenhäuser der Region werden daran teilnehmen.

Ein weiteres Thema ist die Analyse wirtschaftlicher Aspekte des MRE-Managements. Hier sind unter anderem Kostenträger wie die Techniker Krankenkasse als Projektpartner beteiligt. Ein Beweggrund für ihr Engagement sind die immensen Kosten, die MRE-Infektionen verursachen: Wie Auswertungen ergeben haben, entstehen den Kassen durchschnittliche Mehrkosten von fast 21.000 € pro Patient, bei zusätzlich steigenden Fallzahlen. Um dieser Kostenspirale zu begegnen, wird im Rahmen von HICARE der Aufbau eines regionalen Managements zur MRE-Eindämmung in Form von integrierten Versorgungsverträgen untersucht.

Modellcharakter mit Ausstrahlung

Mit diesen Ansätzen und Zielen liegt HICARE vor dem Hintergrund des gerade novellierten Infektionsschutzgesetzes und der aktuellen Diskussionen im Hygiene-Sektor auf der Höhe der Zeit. Die Projektinitiatoren versprechen sich von ihrem konzentrierten Engagement ein bundesweites Echo und hoffen darauf, zahlreiche Impulse für die Verbesserung der Regelversorgung geben zu können. Bedingt durch die regional ausgeprägten engen Verbindungen ins Baltikum und nach Skandinavien wird auch dort das Vorhaben mit großem Interesse verfolgt.

Über 40 Partner aus Forschung, Wirtschaft und Versorgung haben sich im HICARE-Verband zusammengetan. Zu den Hauptakteuren zählen 10 Kliniken der Region unter Federführung der Universitätsmedizin Greifswald und der Medizinischen Fakultät Rostock. Insgesamt stehen Projektgelder in Höhe von 16 Millionen Euro zur Verfügung, gespeist aus Töpfen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, des Landes Mecklenburg-Vorpommern sowie aus Eigenmitteln der beteiligten Krankenhäuser, Gesundheitseinrichtungen, Kassen und der Gesundheitsindustrie. Angelegt ist das Projekt auf vier Jahre.

Weitere Informationen zum Projekt unter:
www.hicare.de

Korrespondenzadresse:

Robert Sington
Projektmanager Öffentlichkeitsarbeit HICARE
BioCon® Valley GmbH
Walther-Rathenau-Straße 49a
17489 Greifswald
Tel: (0 38 34) 51 53 08
rs@bcv.org

Wir bekommen die Keime in den Griff

Drs Jan-Hendrik Prinsen und Marcus Eidmann, Krankenhaus Bethanien Moers

Mehr als 20% der Staphylococcus aureus-Träger in Deutschland tragen nach Erhebungen des Robert-Koch-Instituts einen Methicillin-resistenten Keim (MRSA). Die weite Verbreitung dieses Keims und die sich dramatisch zuspitzende Resistenzlage lassen den Handlungsbedarf wachsen. Die Politik reagierte auf die medizinische und ökonomische Brisanz dieses Themas mit der Änderung des Infektionsschutzgesetzes zum 1.7.2011. Im Krankenhaus Bethanien Moers, einer Akutklinik mit etwas mehr als 500 Betten, arbeiten wir seit 2010 im Rahmen des von der EUREGIO Rhein-Waal für den Kreis Wesel initiierten MRSA-Netzwerkes an der Eindämmung des Keims.

Die EUREGIO-Projektgruppe hat sich die Verbesserung von prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen im Umgang mit MRSA-Patienten zum Ziel gesetzt. Anfang 2011 haben wir unser Engagement mit einer gründlichen Prozessanalyse konsequent fortgeführt und auf diese Weise unsere wichtigsten Ansatzpunkte zur weiteren Optimierung des MRSA-Managements gefunden.

Nach unserer heutigen Erfahrung basiert ein erfolgreiches MRSA-Management auf zwei Voraussetzungen:

- Der MRSA-Befund muss verlässlich und zeitnah vorliegen. Nur so lassen sich therapeutische und organisatorische Entscheidungen schnell und richtig treffen.
- Das Hygienemanagement muss den gesamten Weg des Patienten „lückenlos“ begleiten. Deshalb sollten alle beteiligten Abteilungen mit ihren unterschiedlichen Aufgaben und Kompetenzen aktiv eingebunden werden.

Von April bis Juni 2011 haben wir – unter Berücksichtigung der diagnostischen Möglichkeiten in unserer Klinik – das individuelle MRSA-Management analysiert und bewertet. Dabei wurden wir durch Berater der Consulab® von Roche Diagnostics kompetent und tatkräftig unterstützt. Die Projektleitung lag bei den beiden Autoren dieses Artikels,

eingebunden waren aber alle Beteiligten, von der Ambulanz bis zum Wundmanagement, nicht zuletzt die zuständigen Hygienebeauftragten des Krankenhauses. Auf diese Weise entstand ein ganzheitliches Bild unserer Prozessabläufe, das alle Optimierungsansätze transparent werden ließ.



Der Hygienebeauftragte **Jürgen Rosemann** und die Krankenpflegerin **Beatrice Post** bei der Probenahme (Nasenabstrich) für die MRSA-Diagnostik. (Foto KBM / Bettina Engel-Albustin)

Ausgangslage: Hohes Risiko, hohe Kosten

Bei der herkömmlichen, mikrobiologischen Testung vergehen zwei oder drei Tage bis die MRSA-Ergebnisse vorliegen – eine Phase mit hohem Risiko für die Verbreitung der Keime im Krankenhaus. Prophylaktische Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos für den Patienten selbst, die Mitpatienten und das Personal sind kostenintensiv. Auf der Intensivstation beispielsweise isolieren wir alle Risikopatienten vorsorglich bis zu einem negativen MRSA-Befund. Dies verursacht jährlich mindestens rund 75.000 € an zusätzlichen Kosten.

Bleibt der MRSA-Status des Patienten für 2–3 Tage unklar, kann die eingeleitete Therapie nur unspezifisch sein. Dies stellt aus medizinischer Sicht weder den Patienten

noch den Arzt zufrieden und widerspricht auch dem Anspruch unseres Hauses nach der jeweils bestmöglichen Behandlung. Zudem werden dadurch Mehrkosten in Höhe von 140.000 € pro Jahr verursacht, die nicht vergütet werden.

Stellhebel: Schnelle MRSA-Diagnostik

Unsere Analyse zeigte: Der effektivste Ansatzpunkt zur Optimierung des MRSA-Managements ist die „Zeit ohne Befund“, also die Zeitspanne vom MRSA-Abstrich bis zum Testergebnis. Die Folgerung daraus lag auf der Hand: Wir brauchen eine schnellere und sichere MRSA-Diagnostik. Dadurch lassen sich retrospektiv „überflüssige“ Quarantänezeiten MRSA-negativer Patienten und die Verabreichung unwirksamer Antibiotika an MRSA-positive Patienten sowie Keimübertragungen reduzieren. Dies betrifft sowohl Risikopatienten der Intensivstation als auch Patienten, die als Notfälle kommen.

Auf Basis dieser Erkenntnisse haben wir uns entschieden, bei nicht-elektiven Patienten jetzt die MRSA-Diagnostik mittels PCR-Technologie durchzuführen

und bei elektiven Patienten weiterhin die herkömmliche prästationäre mikrobiologische Untersuchung. Die „Zeit ohne Befund“ verkürzt sich dadurch auf wenige Stunden. Die vermeidbaren Kosten bei den prophylaktischen Isolierungen und OP-Blockaden sowie den unspezifischen Therapien belaufen sich auf 275.000 € pro Jahr. Stellt man dies den Kosten einer auf unsere Anforderungen zugeschnittenen PCR-Lösung mit dem LightCycler® 2.0 System der Firma Roche gegenüber, ergibt sich ein Einsparpotenzial von über 50 Prozent. Das PCR-Labor kann sich rechnen.

Prozessdetails

Gemeinsam mit der Consulab® erarbeiteten wir eine hausindividuelle Vorgehensweise, die einen optimalen und abgestimmten Fluss von Patient, Probe und Information gewährleistet. Spezifische Dokumente und Formulare sowie standardisierte Abläufe unterstützen den Prozess. Bei der Aufnahme ermitteln die Mitarbeiter der Zentralen Ambulanz mithilfe einer Checkliste, ob der jeweilige Patient gemäß RKI-Richtlinie der MRSA-Risikogruppe zuzuordnen ist und initiieren im Bedarfsfall die PCR-Diagnostik im Labor. Das Labor stellt sicher, dass der Befund innerhalb weniger Stunden auf Station vorliegt. Optimierte

Dokumentationsabläufe garantieren zu jedem Zeitpunkt die Transparenz über den MRSA-Status des Patienten. Eine Schnittstelle zum Controlling gewährleistet die adäquate Abrechnung.

Die Implementierung des Gesamtprozesses erfolgt in Stufen. Mit dem MRSA-Screening auf Basis der PCR-Technologie haben wir bereits begonnen, da dies die Voraussetzung schafft, weitere Schritte mit reduziertem Aufwand anzugehen. Das vollständige Projekt soll innerhalb eines Jahres in die Praxis umgesetzt sein.

MRSA war nur der Anfang

Wir sind davon überzeugt, dass wir es durch das verringerte Risiko der MRSA-Transmission schaffen, nosokomiale Infektionen dieses Keims in unserem Haus auf ein Minimum zu reduzieren. Das

MRSA-Projekt hat uns auch klar vor Augen geführt, dass Prozesse im Krankenhaus in ihrer Gesamtheit zu betrachten sind und wie wir das am besten tun können – also von der Aufnahme des Patienten bis hin zu seiner Entlassung. Es war möglich, das Hygienemanagement über Abteilungsgrenzen anzupassen.

MRSA ist aber nur eine Herausforderung für uns als Krankenhaus, weitere werden auf uns zukommen. Als Beispiele seien ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) oder VRE (Vancomycin-Resistenter Enterokokkus) genannt. Es gilt, das Gelernte hierauf anzuwenden, um allen Patientinnen und Patienten sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern jederzeit den größtmöglichen Schutz zu bieten.



Drs Jan-Hendrik Prinsen Marcus Eidmann

Korrespondenzadresse:

Drs Jan-Hendrik Prinsen, Leitung Labor und
Marcus Eidmann, Leitung Einkauf
Krankenhaus Bethanien Moers
Bethanienstraße 21
47441 Moers
Tel: (0 28 41) 20 00
info@bethanienmoers.de
www.bethanien-moers.de

Veranstaltungen & Kongresse

Professionelles POCT: „Hier, mach mal“ funktioniert nicht

Blut- und Urinwerte innerhalb von Sekunden oder Minuten zur Verfügung zu stellen – das leistet das Point-of-Care-Testing (POCT). Bei der patientennahen Sofortdiagnostik entfällt der meist zeitaufwändige Probenversand in ein Labor. So können Ärzte im Notfall schnell Therapieentscheidungen treffen oder in ihrer Sprechstunde die Testergebnisse umgehend mit ihren Patienten besprechen. Um eine hohe Qualität der Ergebnisse zu gewährleisten, muss das medizinische Personal im Umgang mit POCT-Messungen geschult werden – doch genau das geschieht noch nicht in allen Kliniken. Professor Dr. Peter B. Lupp vom Klinikum rechts der Isar in München plädiert deshalb für die Berufung und Ausbildung sogenannter „POCT-Koordinatoren“.

Diagnostik im Dialog: Herr Professor Lupp, POCT-Geräte zeichnen sich doch durch einfache Bedienbarkeit aus. Warum also eine spezielle Ausbildung? Wo liegt das Problem in der Handhabung?

Professor Lupp: POCT-Geräte werden von Pflegekräften und Klinikern, also von Personen ohne spezielle Laborfachausbildung bedient. Die Handhabung der Systeme ist zwar einfach, dennoch gibt es Fallstricke und häufige Fehler, z.B. im Bereich der Präanalytik oder der Systemwartung. Deshalb geht es nicht ohne Schulung – auch nicht bei medizinischem Personal. Man kann einer Pflegekraft oder einem Arzt nicht einfach ein POCT-Gerät in die Hand drücken und sagen: „Hier, mach mal“. Dazu ist die medizinische Relevanz richtiger und präziser Ergebnisse viel zu hoch!

Da POCT an Bedeutung gewinnt, ist es umso wichtiger, auch die Organisation professionell zu gestalten. Dafür muss es jemanden geben, bei dem alle Belange rund um POCT zusammenlaufen. Ich empfehle, hierfür POCT-Koordinatoren zu benennen. Bei uns im Haus gibt es eine derartige Position bereits seit 2004.

Diagnostik im Dialog: Welche Aufgaben nehmen POCT-Koordinatoren wahr?

Professor Lupp: POCT-Koordinatoren schulen das medizinische Personal im Umgang mit POCT-Geräten und überwachen die Messtüchtigkeit der Systeme. Die Pflegekräfte führen in regelmäßigen Abständen Qualitätskontrollen an den einzelnen Geräten durch. Der POCT-Koordinator überwacht die Kontroller-

gebnisse und informiert bei Störungen zeitnah die Station. Er steuert die Beseitigung von Mängeln und den Ersatz fehlerhafter POCT-Geräte. Der POCT-Koordinator leitet auch die POCT-Kommission. Hier kommen Vertreter von Verwaltung, Zentrallabor, Kliniken und Einkauf zusammen und legen fest, welche POC-Tests in ihrer Klinik bzw. ihrem Klinikverbund durchgeführt werden sollen und welche Geräte man dafür anschafft. Bei uns am Klinikum rechts der Isar in München sind das zum Beispiel Tests für die Blutgasanalytik, die Urindiagnostik sowie für die Bestimmung der Glukose und von Gerinnungsparametern. Und last but not least ist der POCT-Koordinator Ansprechpartner für die externen Überwachungsbehörden.

Diagnostik im Dialog: Welche Mitarbeiter eignen sich als POCT-Koordinator?

Professor Lupp: Die Funktion sollte von einer Laborfachkraft übernommen werden, zum Beispiel einem Laborarzt oder einer Medizinisch-Technischen Assistentin. In jedem Fall ist eine spezielle Ausbildung wichtig. Meine POC-Arbeitsgruppe der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) hat deshalb zusammen mit dem Deutschen Institut zur Weiterbildung für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin e.V. (DIW-MTA) ein Schulungskonzept für die Qualifizierung zum POCT-Koordinator entwickelt und aufgebaut.

Diagnostik im Dialog: Welche Inhalte werden im Rahmen dieser Weiterbildung vermittelt?

Professor Lupp: Die Teilnehmer werden zum Beispiel mit der seit 2008 gültigen Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zu POCT vertraut gemacht. POCT-Koordinatoren müssen darüber hinaus die verschiedenen Anwendungsbereiche der patientennahen Sofortdiagnostik kennen und auch über Themen wie Qualitätssicherung, Datenmanagement und Kommunikationsstrukturen Bescheid wissen. POCT-Koordinatoren arbeiten in einer Schnittstellenfunktion und sind bei organisatorischen Änderungen oft mit Widerständen und Konflikten konfrontiert. Auch darauf bereitet unsere Ausbildung vor.



Professor Dr. med. Peter B. Lupp ist Arzt für Laboratoriumsmedizin und Professor am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München.

Prof. Lupp leitet die POC-Arbeitsgruppe der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) und hat in dieser Funktion die Einrichtung von POCT-Koordinatoren von Anfang an unterstützt.

Die Teilnehmer lernen die POCT-Geräte verschiedener Hersteller kennen und werden von Experten in die Bedienung der Analysensysteme eingewiesen. Die Firma Roche unterstützt unsere Ausbildung und stellt für die Schulungen Räumlichkeiten zur Verfügung. Das ist eine gute Sache, für die wir sehr dankbar sind.

Diagnostik im Dialog: Im Klinikum rechts der Isar haben Sie jahrelange Erfahrung mit Pflegekräften, die POCT durchführen. Welche Verbesserungen haben Sie festgestellt?

Professor Lupp: Die Prozesse im Bereich der dezentralen Diagnostik laufen besser, weil die Verantwortlichkeiten klar geregelt sind und der POCT-Koordinator den Gesamtüberblick über die Qualitätssicherung hat. Die Zufriedenheit der Pflegekräfte ist gestiegen, denn sie sind geschult und beherrschen die POCT-Messungen besser. Letztendlich nehmen auch die Patienten den professionellen Umgang bei der Diagnostik an ihrem Krankenbett positiv wahr. Wenn alle Ergebnisse zeitnah in elektronischer Form und für den Kliniker leicht zugänglich vorliegen, wird redundantes Arbeiten vermieden, und das wiederum spart Kosten.

Diagnostik im Dialog: Noch gibt es nicht an jeder Klinik ausgebildete POCT-Koordinatoren. Wie groß ist hier der Nachholbedarf?

Professor Lupp: Die Aufmerksamkeit für das Thema ist in letzter Zeit sprunghaft gestiegen, auch wegen der 2010 endgültig in Kraft getretenen RiliBÄK – denn die muss ja umgesetzt werden! Wichtig ist: Wenn man POCT mithilfe von POCT-Koordinatoren professionell aufbauen möchte, muss diese Entscheidung von der Klinikleitung unterstützt und gelebt werden. Ich kann die Etablierung eines POCT-Koordinators allen kaufmännischen und ärztlichen Direktoren nur empfehlen, denn die finanziellen und medizinischen Vorteile eines professionellen POCT liegen auf der Hand.

POCT-Basisseminar des DIW-MTA

Das „POCT-Basisseminar“ des Deutschen Instituts zur Weiterbildung für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin e.V. (DIW-MTA) vermittelt an vier Tagen die Grundlagen einer sachgerechten und RiliBÄK-konformen patientennahen Sofortdiagnostik.

Zu den Inhalten zählen z.B. Qualitätssicherung, Datenmanagement, IT-Anwendungen sowie Gesetze, Richtlinien und Verordnungen.

Nächster Termin: 19. – 22. März 2012 in Mannheim bei Roche Diagnostics
Information und Anmeldung bitte unter: www.diw-mta.de

In weiterführenden Kursen besteht die Möglichkeit, sich zum POCT-Manager ausbilden zu lassen. Diese Qualifizierung umfasst u. a. ein POCT-Vertiefungsseminar.

Februar 2012 – Mai 2012

Kundenveranstaltungen von Roche Diagnostics	Datum	Ort
Anwendertreffen Roche Laborsysteme	29. Februar	München
	1. März	Frankfurt
	6. März	Stuttgart
	7. März	Berlin
	8. März	Erfurt
Intensivkurs Infektiologie	1. – 2. März	Mannheim
Intensivkurs Hämostaseologie	26. – 27. April	Mannheim
Roche POCT-Forum 2012*	8. Mai	Berlin
	9. Mai	Hannover
	22. Mai	München
Regionale MolDia-Anwendertreffen 2012 **	8. Mai	Berlin
SWISSLAB Anwendertreffen	13. – 14. März	Mainz
Usermeeting Roche Tissue Diagnostics	5. Mai	Köln

* Weitere POCT-Foren im September in Düsseldorf und Frankfurt

** Weitere MolDia-Anwendertreffen im September / Oktober in Köln, Hamburg, Neu-Ulm



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)	2. – 3. März	Mainz
Bergmeyer Konferenz	5. – 7. März	Grainau
Deutsches Institut zur Weiterbildung Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin e.V. (www.diw-mta.de) Ausbildungskurs zum POCT-Koordinator	19. – 22. März	bei Roche Diagnostics, Mannheim
Norddeutsches Gespräch Klinische Chemie	4. – 5. Mai	Hildesheim

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

Ausgewählte Kongresse & Messen	Datum	Ort	Roche Ausstellungsstand	Roche Satellitensymposium
30. Deutscher Krebskongress	22. – 25. Februar	Berlin	•	
22. Symposium Intensivmedizin und Intensivpflege	22. – 24. Februar	Bremen	•	Laktatclearance zur Therapiesteuerung – haben wir den ultimativen Marker der Gewebepерfusion gefunden?
Diabetes Messe	02. – 04. März	Münster	•	
Fortbildungskongress FOKO	8. – 10. März	Düsseldorf	•	
55. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	7. – 10. März	Mannheim	•	
Diagnostik Update	9. – 10. März	Wiesbaden	•	
14. Münchener AIDS- und Hepatitis-Tage	16. – 18. März	München	•	- Tripletherapie und HCV-Monitoring - Hepatitis B – Therapiemonitoring
Internationale Fortbildungswoche Thyon 2000	17. – 24. März	Thyon (CH)	•	
11. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene	25. – 28. März	Berlin		
Osteologie Kongress	29. – 31. März	Basel	•	•
10. Deutscher Chlamydien Workshop	4. – 6. April	Erfurt	•	
78. JT der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie	11. – 14. April	Mannheim	•	•
118. Kongress der Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	14. – 17. April	Wiesbaden		•
5. JT d. AZÄD (AG zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland)	20. – 21. April	Köln	•	
Arevir	3. – 4. Mai	Bonn		
Maimarkt	28. Apr – 8. Mai	Mannheim	•	
15. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin	10. – 11. Mai	Bonn	•	Angiogenesefaktoren, Präeklampsie
25. Tumorzytogenetische Arbeitstagung	10.12. Mai	Wetzlar		

Jubiläum einer erfolgreichen Laborfortbildung

Ansporn und Anspruch der Würzburger Laborfortbildung:

- Leicht mit Spaß lernen
- Der Informationsaustausch mit Kolleginnen und Kollegen hilft der eigenen Weiterbildung ...
- ... und erleichtert unsere tägliche Arbeit
- **Wir sollten nie vergessen, dass hinter jeder Laborprobe ein Patient steht, der unsere Hilfe benötigt.**

Nov. 1991 – Nov. 2011

Fortbildung für Laborpersonal

... unter den Wahrzeichen der Stadt Würzburg – der Festung Marienberg und dem fränkischen Schutzheiligen Kilian.



Chronik:

- Initiatoren: Mitarbeiter des Zentral- und des Hauptlabors der Universitätsklinik Würzburg sowie der Boehringer Mannheim GmbH / Roche Diagnostics Deutschland GmbH
- Bisher 180 Fortbildungsveranstaltungen mit 11 049 Besuchern
- 125 Veranstaltungen unterstützt durch Boehringer Mannheim / Roche Diagnostics
- ca. 8 Stammtische / Jahr
- ca. 60 Besucher / Veranstaltung
- Teilnahme von bisher 1 535 unterschiedlichen Personen
- Fortbildungspunkte der Bayerischen Ärztekammer



Männer der ersten Stunde bei der Jubiläumsveranstaltung (v.l.n.r.): **Hans Schraml**, ehem. Hauptlabor, Med. Poliklinik; **Gerd Weber**, ehem. Roche Diagnostics; **Prof. Dr. Franz Keller**, ehem. Leiter Zentrallabor; **Herbert Stolz**, ltd. MTA Zentrallabor; **Horst Mutzke**, Roche Diagnostics

Kontakt:

Zentrallabor / Gerinnungsambulanz
Herbert Stolz
h.stolz@medizin.uni-wuerzburg.de