

Dia  
News

# Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH



**Das Labor  
in der Tasche**



Ute Reimann  
Chefredakteurin „Diagnostik im Dialog“

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

wie schon in der letzten Ausgabe von „Diagnostik im Dialog“ widmen wir uns der digitalen Transformation im Gesundheitswesen. Was bedeutet es für die Labormedizin, wenn Menschen den Point-of-Care verändern, indem sie über ihr Smartphone selbst medizinisch relevante Daten erheben? Oder wenn Startups mit originellen Ideen und neuen Technologien die Diagnostik revolutionieren wollen? Aber nicht nur der Blick in die Zukunft lohnt. In den letzten Jahren haben klassische Laborparameter die Medizin relevant geprägt – allen voran die kardialen Troponine und die na-

triuretischen Peptide. Ihr Nutzen zeigt sich für immer neue klinische Fragestellungen. Aktuelle Beispiele in diesem Heft beschreiben ihren Stellenwert im Kontext Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Informieren Sie sich darüber hinaus, welches enormes ökonomisches Potential Angiogenese-Marker bei Verdacht auf Präeklampsie bergen und wie sich eine Grippe-Epidemie mit vertretbarem Aufwand im Labor bewältigen lässt.

Ich wünsche Ihnen beim Lesen viel Spaß und Erkenntnisgewinn.

## Inhalt

- 3 **[Labormarkt]** Das Labor in der Tasche: Digitale Selbstdiagnose zur Gestaltung der Zukunft
- 7 **[Medizin]** Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz: Stellenwert natriuretischer Peptide
- 10 **[Medizin – Kongressbericht]** Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern: Neuer Biomarker-basierter Score
- 13 **[Medizin – Für Sie gelesen]** Kardiale Troponine & Co: Geschichte und Zukunft der kardialen *In-vitro*-Diagnostik
- 15 **[Gesundheitspolitik – Für Sie gelesen]** Angiogenese-Marker im Serum: Medizinische Qualität erhöhen und Kosten sparen
- 18 **[Laborprozesse]** Grippe-Epidemien diagnostisch bewältigen

## Veranstaltungen und Kongresse

Link zur Website: [www.roche.de/diagnostics-veranstaltungen](http://www.roche.de/diagnostics-veranstaltungen)

## Impressum

### Herausgeber

Roche Diagnostics Deutschland GmbH  
Geschäftsführer Christian Paetzke  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim

Telefon +49 621 759 0  
Telefax +49 621 759 2890  
Registergericht AG Mannheim HRB 708167  
USt.Nr. DE268638091

### V.i.S.d.P. (Chefredaktion)

Ute Reimann  
Kommunikation

Die dargestellten Inhalte der Gastautoren geben die subjektive Einschätzung der Autoren wieder. Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit dieser Informationen.

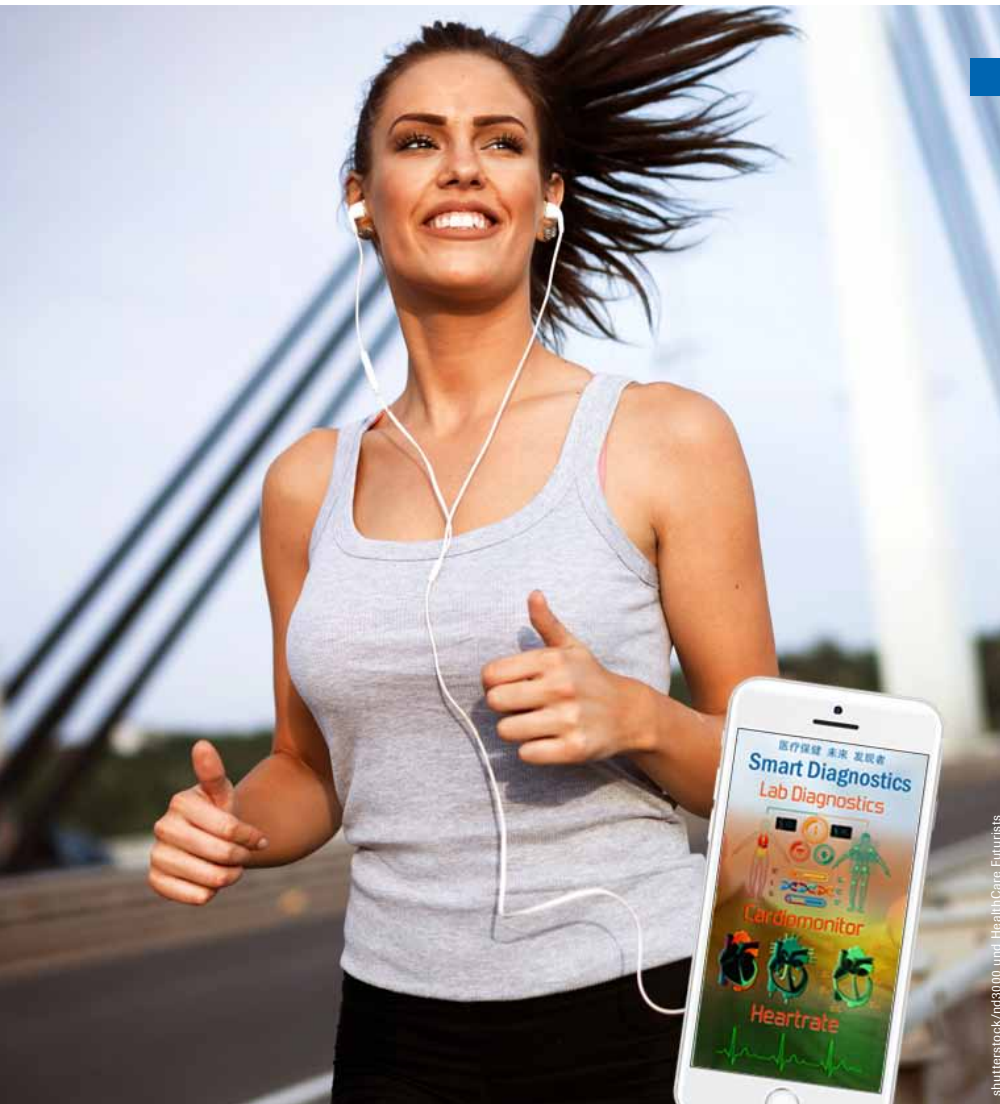
© 2018 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

COBAS, ELECSYS, LIGHTCYCLER sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

## Das Labor in der Tasche

# Digitale Selbstdiagnose zur Gestaltung der Zukunft

Dr. Tobias D. Gantner, HealthCare Futurists, Köln



Die digitale Transformation verändert mittlerweile auch hochregulierte Regionen unseres Lebens, wie z. B. den medizinischen Bereich. Gefühlt sind beiden Welten unvereinbar – und doch wachsen sie gerade zusammen. Sie tun das, weil Patienten bzw. Konsumenten es so wollen. Sie tun das, weil Marktstrukturen sich verändern. Und sie tun das, weil Technologie es ermöglicht. Die Labordiagnostik ist für die digitale Transformation ein sehr attraktives Feld. Daten aus Apps und Wear-

ables können den Untersucher unterstützen, schneller die richtige Diagnose zu stellen. Gesundheitspolitisch allerdings stecken digitale Anwendungen (z. B. Telemedizin) bei uns in den Kinderschuhen. Digitale Datenquellen sind nicht mit dem herrschenden Entgeltsystem vereinbar. Die Wegstrecke bis zu einem Umdenken der Entscheidungsträger ist vermutlich noch weit. Für Player, die im zukünftigen diagnostischen Markt eine Rolle spielen wollen, sollte dies jedoch kein Grund

sein, abzuwarten. Denn Patienten und zunehmend (gesunde) Konsumenten erwarten auch im medizinischen Bereich mehr Kundennutzen und kontinuierlich verbesserte Anwendungen. Diagnostische Geräte entwickeln sich bis hin zu Lifestyle-Produkten. Anbieter von Labordiagnostik tun daher gut daran, sich klug auf die beginnenden Veränderungen von außen einzustellen, Kundenbedürfnisse zu antizipieren und etablierte Geschäftsmodelle vorbehaltlos zu prüfen.

Von *Digitaler Transformation* sprechen wir erst seit wenigen Jahren. Die Einführung des Smartphones und dessen rasante Verbreitung führten dazu, dass heute nahezu überall Zugriff auf leistungsfähige Computer besteht. Smartphones definieren unseren digitalen Lebensstil, auch wenn uns das oft nicht bewusst ist. Wir bestellen Bücher, Schuhe und Lebensmittel online, buchen Reisen ohne Reisebüro. Diese technologisch begründete „Nahtlosigkeit“ verändert nicht nur unser Konsumverhalten, sondern auch unsere eigenen Anforderungen an und die Blickrichtung auf die Welt. Wir betrachten auf uns zugeschnittene Dienstleistungen, Waren und Güter zunehmend als normal, halten es für selbstverständlich, dass sie zu uns kommen und wir selbst Ort und Zeit unseres Konsums festlegen.

### Eroberung reiner Expertendomänen

Dieser digitale Lebensstil beginnt, in Expertendomänen vorzudringen, die durch Regulierungen bislang weitgehend vor Wettbewerb und Transparenz ausgenommen waren – z. B. in den medizinischen Sektor. Dazu gehört, Ärzte zu konsultieren, ohne im Sprechzimmer warten zu müssen. Wer Telemedizin mit Apps und Wearables betreibt, weiß, dass die erhobenen Daten den Untersucher dabei unterstützen, schneller die richtige Diagnose zu stellen.

Die Bereitstellung innovativer, leicht bedienbarer Technologie im Gesundheitswesen veranlasst immer mehr Menschen – insbesondere chronisch Kranke oder deren Angehörige – sich damit auseinander zu setzen. Im Sinne einer *digital Health Literacy* („Alphabetisierung“) entwickeln sich vor allem Erkrankungen, die im Jugendalter auftreten und chronifizieren, (z. B. Diabetes mellitus Typ 1) zur Blaupause der digitalen Transformation. Bereits jetzt begegnen Unternehmen dem Patientenwunsch nach



*Vor allem Erkrankungen, die im Jugendalter chronifizieren, werden zur Blaupause der digitalen Transformation.*

„Convenience“ mit Produkten für ein kontinuierliches Blutzuckermonitoring, obwohl dafür die kollektivvertragliche Erstattung fehlt. Neue Entwicklungen für den Gesundheitsbereich werden z. T. gezielt als Lifestyle-Produkte platziert.

### Der Point-of-Care verändert sich

Auch bei der digitalen Transformation im Gesundheitswesen steht das Smartphone im Mittelpunkt von Datenspeicherung und Datenauswertung. Dabei steigt der Anteil diagnostischer Daten im Sinne einer „Consumer Diagnostics“ und verändert den „Point-of-Care“: zur professionellen Labor Diagnostik kommt die „Consumer Diagnostics“ hinzu.

Diese Entwicklung erfasst die gesamte Medizin. Die Grenzen zwischen klassischer Gesundheitsversorgung (Healthcare) und Bereichen, in denen der Konsument für sich selbst Verantwortung übernimmt (Selfcare) verschwimmen. Während herkömmliche Produktneuentwicklungen im Unternehmen top-down stattfinden, kommen heute Anregungen oftmals direkt vom Verbraucher. Für viele Produkte und Dienstleistungen existiert keine Erstattung, doch

informierte Patienten übernehmen selbst die Kosten, wenn der Nutzen klar vermittelbar ist. Darüber hinaus beginnen Patienten, ihre eigenen Daten zu nutzen, zu organisieren und mit Dritten zu teilen. Sie tun das in der Hoffnung, an zielführenden Therapien Teil zu haben und sie tun es mit Unterstützung des Gesetzgebers, der die Datenautorität im BGB im sogenannten Patientenrechtegesetz bereits geregelt hat. Darin ist der Patient der alleinige Souverän seiner Daten.

Patienten haben begriffen, dass der Austausch von Daten mit entsprechend geschulten und technologisch befähigten Empfängern ihre Chancen auf Therapieerfolg erhöhen kann. Mediziner stehen in dieser Hinsicht zunehmend untereinander im Wettbewerb, denn in diversen Internetforen findet ein Austausch über ihre jeweilige Befähigung und Fachexpertise statt.

### Chance und Risiko gleichermaßen

Für die Labormedizin ist die digitale Transformation Chance und Risiko gleichermaßen. Einen der größten Skandale gab es im Rahmen des Hypes um Healthcare-Startups genau in diesem Fachbereich. Die Geschäftsführerin der Firma TheraNanos führte bewusst





## Telemedizin: Apps und Wearables unterstützen den Untersucher bei der Diagnostik.

Anleger, Ärzte und Patienten mit falschen Behauptungen zur Leistungsfähigkeit ihrer Technologie für Bluttests in die Irre. Die Tatsache, dass so viele Investoren und Fachleute auf diesen Betrug hereinfließen, deutet an, wie groß der Wunsch ist, ein „Labor in der Hosentasche“ zu besitzen, welches mit wenig Aufwand viel Information bereithält.

Anbieter von Labordiagnostik müssen sich darauf einstellen, in Zukunft neben den professionellen Kunden viel mehr als heute auch Betroffene oder deren Angehörige zu bedienen. Dies kann in einer direkten B2C\*-Beziehung stattfinden oder indirekt, beispielsweise über eine digitale Apotheke oder über ein MVZ bzw. Krankenhaus, das als „Medical Concierge“ auftritt. Wer sich nicht darauf einstellt, wird sich mit Geräten und Dienstleistungen innovativer Unternehmen konfrontiert sehen, die die Veränderung des Point-of-Care konsequent weitergedacht haben. Eine Auswahl:

- Unter dem Begriff Consumer Physics ([www.consumerphysics.com](http://www.consumerphysics.com)) firmiert ein israelisches Startup, das mit innovativer Sensorik Objekte und Materialien scannt (z. B. menschliche Körper, Nahrungsmittel) und deren Zusammensetzung direkt auf das Smartphone sendet (z. B. Körperfettgehalt, Nährstoffdichte der Nahrung).

- Das UK-Unternehmen Entia ([www.entia.co](http://www.entia.co)) bietet verschiedene, vom National Health Service (NHS) freigegebene Geräte an, die zu Hause mit einem einzigen Stich in den Finger die Erstellung des kompletten Blutbilds ermöglichen.
- Das israelische Unternehmen Healthy.io ([www.healthy.io](http://www.healthy.io)) offeriert ebenfalls für den Hausgebrauch eine von der FDA zugelassene Urinalyse. Auch diese Messung funktioniert in Verbindung mit dem Smartphone.

Die klassische Labordiagnostik steht bereits heute im Wettbewerb mit Healthcare-Unternehmen, deren Dienstleistungen auf digitalen Geschäftsmodellen gründen. Dies zu verteuern ist genauso nutzlos, wie es zu ignorieren. Die richtige Strategie ist sicherlich, die digitale Transformation als Chance zu betrachten und die zukünftigen Zielgruppen mit ihren jeweiligen Bedürfnissen genau zu definieren. Zukünftiger Kunde kann weiterhin der klassische professionelle Laborbereich sein, aber auch der mitbestimmende Patient und dessen Angehörige sowie der (gesunde) Konsument.

Die digitale Anbindung an den Klienten birgt auch den strategischen Vorteil der sogenannten „Co-Creation“, d. h. der gemeinsa-

men Entwicklung von Prozessen, Dienstleistungen und Produkten zwischen Anbietern und Patienten/Konsumenten. Dies hat den Vorteil, dass Unternehmen nicht am Bedarf vorbei entwickeln, sondern sofortige Rückmeldung erhalten und es erspart erratische Prozesse in der Zusammenarbeit mit Start-ups, da eigene Personalressourcen genutzt werden können.

### Neue Player im Gesundheitsmarkt

Mittlerweile gestalten auch branchenfremde Unternehmen mit traditionell starker Kundenorientierung den Medizinmarkt mit, z. B. Anbieter aus dem Versandhandel, der Automobilindustrie und der Datendienstleistung. Für sie ist das Thema „Personalisierte Medizin durch zielgerichtete Diagnostik“ eine lohnende Investitionssparte.

Dazu gehören anamnestische Daten, aber auch Daten des Genoms, Proteoms und Metaboloms. Die Auswertungen geben Auskunft beispielsweise zu genetischen Risikofaktoren und -konstellationen, zu therapeutischen Targets oder zum individuellen Stoffwechsellyp, um Medikamente richtig und nebenwirkungsarm zu dosieren.

So wie Menschen heute Maßschuhe erwerben und sich eigene Schokoladenkreationen bestellen, könnten Medikamente in Zukunft,



### Blockchain-Technologie als Basis

Die sichere Übermittlung und Speicherung von Daten stellt eine erhebliche, aber lösbare Herausforderung dar. Gerade auch für die Labormedizin muss überlegt werden, mit welchen Methoden sie sicherstellt, dass die erhobenen, gespeicherten und (an institutionelle Kunden oder private Konsumenten) versendeten Daten, genau dort und nur dort ankommen, wo eine Autorisierung vorliegt.

Die Blockchain-Technologie, bekannt geworden durch Bitcoin, entwickelt sich gerade von einer Nischenerscheinung in eine breitenverfügbare Applikation. Sehr bald werden wir das Konzept „Blockchain as a Service in Healthcare“ (BASH) kennen lernen, bei dem Nutzer relativ einfach und Ende-zu-Ende-verschlüsselt automatisiert den Datentransfer für Ihre Datendienstleistungen durchführen können.

basierend auf biologischen Individualdaten, zusammengestellt und individuell produziert werden. Dabei werden bald additive Produktionsweisen Einzug halten, insbesondere der 2D- und 3D-Druck von Medikamenten ist eine vielversprechende Neuerung (z. B. 2D-Druck von Phenprocoumon auf Biofilm oder 3D-Filament-Druck einer Tablette). Dieser Prozess ist unmittelbar verwoben mit einer gut funktionierenden digitalen Infrastruktur von der Diagnostik bis zur Dispensierung (Bereitung und Abgabe des Medikaments).

### Virtuelle Diagnostik

Auch die „augmentierte“ Diagnostik, d. h. die Diagnostik im virtuellen Raum aus computergenerierten und bildbasierten Daten wird zunehmen. Wir kennen mittlerweile eine Anzahl digitaler Marker mit prädiktiver Qualität. Hier entsteht eine neue Sparte der Diagnostik, die das Labor gegen einen Rechnerraum eintauscht. Ein prominentes Beispiel ist die Auswertung von EKG-Daten auf morphologische Variabilitäten, die dem menschlichen Auge nicht zugänglich sind, jedoch über prognostisches Potential verfügen. Darüber hinaus werden neurologische

Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und Depression durch akustische Biomarker detektiert und eine Methode, aus der Stimme den Blutzuckerspiegel abzuleiten, befindet sich gerade in Entwicklung.

Welche Rolle spielt in diesem Kontext noch die klassische Labordiagnostik? An die Automatisierung hat sich die Labormedizin in den letzten Jahren gewöhnt – ohne sie wäre die heutige Leistungsfähigkeit gar nicht erreichbar gewesen. Nunmehr steht die Branche vor der Herausforderung, neben der Prozessautomatisierung zusätzlich eine Befund- und Diagnostikautomatisierung durch künstliche Intelligenzen zu integrieren und damit auch das Serviceportfolio zu erweitern. Langfristig gesehen wird dies ein entscheidender Entwicklungs- und Überlebensfaktor für die am Markt agierenden Teilnehmer sein. Die eigentliche Herausforderung dabei dürfte weniger in der technischen Machbarkeit liegen als vielmehr darin, klassische Prozesse und Wege mutig neu zu denken und Produkte mit anwenderorientierten, digitalen Services zu etablieren bzw. zu veredeln. Es gilt, sich klug auf die beginnenden Veränderungen von außen einzu-

stellen, Kundenbedürfnisse zu antizipieren, das eigene Versorgungs- und Geschäftsmodell vorbehaltlos zu prüfen und zukunftsicher aufzustellen.

\* **B2C** (Business-to-Consumer): Geschäftsbeziehung zwischen einem Unternehmen und einer Privatperson als Konsument

---

### Korrespondenzadresse



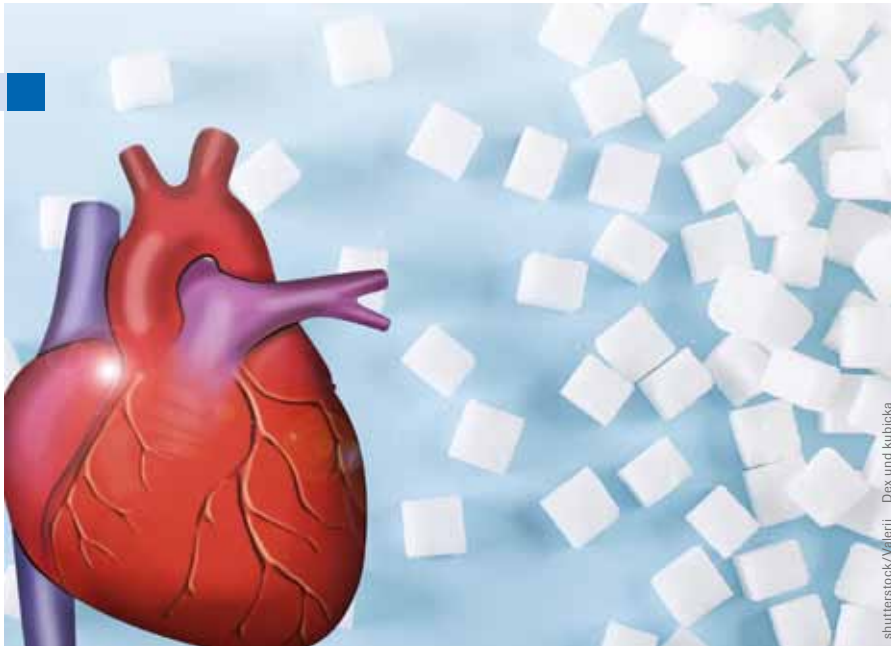
Dr. med. Tobias D. Gantner  
MBA, LL. M.  
Gründer und Geschäftsführer  
der HealthCare Futurists GmbH  
Stadtwaldgürtel 13  
50935 Köln  
tobias.gantner@healthcarefuturists.com

---

# Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

## Stellenwert natriuretischer Peptide

Dr. Katharina Fritzen, Sciarco GmbH Baierbrunn und Prof. Dr. Oliver Schnell, Sciarco GmbH Baierbrunn und Forschergruppe Diabetes e.V., München-Neuherberg



*Diabetes und Herzinsuffizienz (HI) gelten als unabhängige Risikofaktoren für die jeweils andere Erkrankung. Das häufig gleichzeitige Auftreten dieser beiden chronischen Leiden ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose assoziiert. Diabetiker mit HI haben eine mehr als zehnfach höhere Sterblichkeitsrate als Diabetespatienten ohne HI. Daher sind Diagnose, Risikoabschätzung und Therapiemonitoring der kardialen Erkrankung von großer Bedeutung und die natriuretischen Peptide (NP) auch im Kontext Diabetes mellitus essentielle Marker.*

### Teure Diabetes-Komplikationen

Die Häufigkeit des diagnostizierten Diabetes mellitus liegt nach einer aktuellen Studie des Robert-Koch-Instituts in Deutschland bei 7,2 %, das betrifft etwa 4,6 Mio. Menschen zwischen 18 und 79 Jahren. Die Prävalenz der Diagnosen steigt mit dem Lebensalter: Bei den unter 50-Jährigen liegt sie bei < 5 %, bei den 70- bis 79-Jährigen dagegen bei fast 22 %.<sup>1</sup> Die Kosten

des Diabetes für das Gesundheitswesen sind erheblich. Das Statistische Bundesamt weist für das Jahr 2015 in Deutschland knapp 7,4 Mrd. Euro an Aufwendungen aus. Dabei entfallen etwa drei Viertel der Kosten – rund 5,5 Mrd. Euro – auf die Behandlung von Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Nephropathie und Neuropathie.<sup>2</sup>

### Brisante Konstellation

Patienten mit Diabetes haben gegenüber Nichtdiabetikern ein 2- bis 4-mal höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.<sup>3</sup> Weltweit sterben etwa 50 % aller Patienten mit Typ 2 und mehr als 40 % der Patienten mit Typ 1 Diabetes an kardiovaskulären Komplikationen.<sup>4,5</sup> So gelten Diabetes und bereits seine Vorstufen (metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, gestörte Nüchternblutglukose) auch als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer systolischen und diastolischen HI.<sup>6-8</sup> Dieses Risiko ist besonders ausgeprägt bei Patienten

mit mangelhafter Blutzuckereinstellung und erhöhten HbA1c-Werten.

Umgekehrt erhöht eine HI das Diabetesrisiko: Die Diabetesinzidenz steigt unabhängig von Alter, Geschlecht oder anderen kardiovaskulären Komorbiditäten auf mehr als das Doppelte.<sup>9</sup> Bevölkerungsbasierte Studien wiesen bei bis zu 25 % aller HI-Patienten einen Diabetes nach, bei dekompensierten Patienten lag die Rate sogar bei 44 % – ohne Berücksichtigung der vermutlich hohen Dunkelziffer unerkannter Diabeteserkrankungen.<sup>10,11</sup>

Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Diabetes und HI liegt bei nur ca. 12,5 %.<sup>12,13</sup> Damit ist

- ihre Prognose ähnlich ungünstig wie die von Patienten mit malignen Tumoren
- die Mortalität gegenüber Diabetikern ohne HI mehr als zehnfach erhöht.

Zusätzliche Risikofaktoren steigern das Mortalitätsrisiko weiter.

*Diabetiker mit Herzinsuffizienz haben eine sehr ungünstige Prognose. Frühe Diagnose und konsequentes Monitoring beider Erkrankungen sind erforderlich.*



**Pathophysiologie**

Diabetes stört das kardiovaskuläre System auf vielfältige Weise (Abb. 1). Dies fördert die Entwicklung verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B.

- eine koronare Herzkrankheit (KHK)
- eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- eine diabetische Nephropathie.

Letztendlich kann eine HI mit unzureichender Blutversorgung der peripheren Gewebe und verminderter körperlicher Belastbarkeit<sup>8</sup> resultieren.

Pathophysiologische Ursache der HI bei Diabetes ist eine Strukturveränderung der Substrate der Herzmuskelzellen,<sup>14-16</sup> beispielsweise

- eine Umstellung vom freien Fettsäure- auf den Glukosemetabolismus
- eine erhöhte Exposition freier Fettsäuren
- eine Abweichung der Aktivität des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors  $\alpha^*$ .

Eine intrazelluläre Fattanreicherung sowie eine kardiale Lipotoxizität beeinflussen die kardiale Kontraktilität negativ und resultieren in einer diastolischen Dysfunktion und im Weiteren auch in einer klinisch manifesten systolischen Dysfunktion. Eine Akkumulation weiterer Schäden an Kardiomyozyten verursacht im Verlauf eine HI.<sup>14,15</sup>

**Natriuretische Peptide bei Diabetes**

Aufgrund der sehr ungünstigen Prognose bei Diabetes und HI sind Diabetiker als kardiale Hochrisikopatienten zu betrachten und frühzeitige Diagnosen anzustreben. Die diagnostischen Schritte bei Verdacht auf HI sind bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern identisch.

Die Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) fassen die Elemente der HI-Diagnostik zusammen.<sup>14,15</sup> Neben bildgebenden Verfahren spielt die Bestimmung der NP (BNP, NT-proBNP) im Serum eine wichtige Rolle. Zur Bewertung der Herzfunktion existieren für beide Marker validierte Grenzwerte:

- Normalwert im nicht-akuten Setting (chronische HI): 35 pg/ml für BNP bzw. 125 pg/ml für NT-proBNP
- Grenzwert im akuten Setting (akute HI): 100 pg/ml für BNP bzw. 300 pg/ml für NT-proBNP

Liegt der NP-Spiegel unterhalb dieser Werte, kann eine HI ausgeschlossen werden.<sup>15,17</sup>

Aus Studien lässt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP-Werten und erhöhtem Mortalitätsrisiko einerseits sowie dem vermehrten Auftreten von mikro- und makrovaskulären Diabeteskomplikationen ableiten.<sup>18,19</sup> Unabhängig von Diabetes steigt das Risiko kardiovaskulärer Mortalität mit

höheren NT-proBNP-Konzentrationen: bei  $\geq 91$  pg/ml scheint das Sterblichkeitsrisiko fünfmal höher als bei Werten von  $< 91$  pg/ml.<sup>20</sup> Somit kann NT-proBNP die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko unterstützen und durch gezielte Interventionen sowie ein aggressiveres Management Hospitalisierungen und Todesfälle vermeiden helfen.<sup>13</sup> Dass die regelmäßige Überprüfung der NP im Rahmen eines systematischen Screenings das HI-Risiko verringern hilft, hat die STOP-HF-Studie gezeigt: das relative Risiko reduzierte sich signifikant um 45%.<sup>21</sup>

In Untersuchungskollektiven mit Typ-2-Diabetikern korrelierte NT-proBNP mit dem HbA1c-, dem Serumkreatinin-, dem Serum-Cystatin-C-Wert sowie dem Alter<sup>22,23</sup> und sollte daher bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos berücksichtigt werden.

Neben seiner Funktion als kardialer Risikomarker könnte NT-proBNP auch zur Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen bei Diabetikern genutzt werden. Studien haben beispielsweise folgende Erkenntnisse gebracht:

- Unter Therapie mit Metformin, einem Wirkstoff gegen nicht-insulinabhängigen Typ-2-Diabetes, wurden potentielle kardioprotektive Effekte durch günstige Veränderungen von NT-proBNP-Werten beschrieben.<sup>24,25</sup>



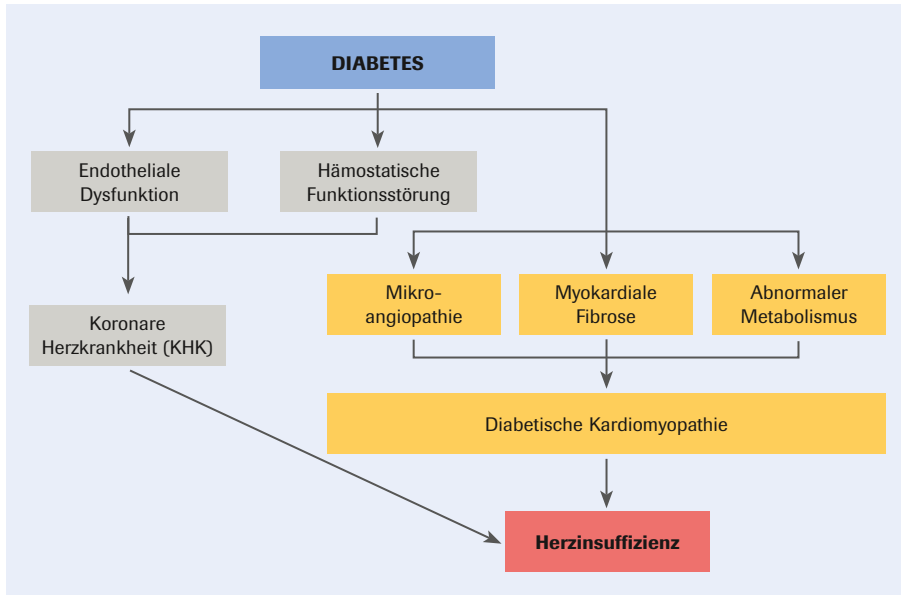


Abb. 1: Störungen im Herz-Kreislaufsystem verursacht durch Diabetes mellitus (mod. aus 31)

- In der PONTIAC-Studie<sup>26</sup> wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem NT-proBNP, aber ohne kardiovaskuläre Erkrankung, eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Therapie mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Antagonisten und beta-Blockern beobachtet. Die Nachfolge-Studie PONTIAC II, welche voraussichtlich bis Februar 2019 andauern wird, untersucht in einer vergleichbaren, jedoch größeren Patientengruppe über zwei Jahre eine Interaktion zwischen NT-proBNP-Werten und Behandlungseffekten von RAS-Antagonisten und beta-Blockern.
- Kardiovaskuläre Sicherheitsstudien mit neuen Antidiabetika weisen ebenfalls auf einen möglichen prädiktiven Nutzen der NP hin. Eine Untersuchung zum Saxagliptin hat ergeben, dass das Hospitalisierungsrisiko wegen HI in der Patientengruppe mit NT-proBNP-Basiswerten in der obersten Quartile im Verlauf am größten war.<sup>27</sup> Ähnlich waren die Ergebnisse mit Lixisenatide: Die NP-Ausgangswerte waren bei den Patienten erhöht, die im Verlauf der Studie ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten (sekundärer Endpunkt: Hospitalisierung

aufgrund einer HI).<sup>28</sup> Demgegenüber wurde bei der Prüfung von Alogliptin bisher keine solche Korrelation beobachtet.<sup>29</sup>

In der gemeinsame Empfehlung der EADS\*\* zu Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen wird NT-proBNP als starker Prädiktor für die gesamte und die kardiovaskuläre Sterblichkeit, unabhängig von Albuminurie und bekannten Risikofaktoren, ausgewiesen.<sup>30</sup> Diabetiker mit erhöhten NP-Werten können hinsichtlich ihres kardialen Risikos präventiv und, über eine regelmäßige Erfolgskontrolle der Behandlung, individuell gesteuert therapiert werden.

\* Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ): Gehört zu einer Gruppe von Rezeptoren, die im Zellkern angesiedelt sind. Sie werden über einen Liganden aktiviert und regulieren als Transkriptionsfaktoren die Expression vieler Gene. Die Aktivierung von PPAR $\alpha$  hat in erster Linie Effekte auf die Blutfettwerte und auf inflammatorische Prozesse.

\*\* EADS: Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the ESC and of the European Association for the Study of Diabetes

Literatur

- 1 Heidemann C, et al: *Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. (2013) Vol. 56
- 2 Statistisches Bundesamt Deutschland (2018) <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>.
- 3 Shimabukuro M et al: *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2007); 9(3):323-329
- 4 Nwaneri CH et al: *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* (2013); 13(4):192-207
- 5 Morrish NJ et al: *Diabetologia* (2001); 44 Suppl 2:14-21
- 6 Nichols GA et al: *Diabetes Care* (2004); 27:1879-1884
- 7 Reiss N et al: *Herz* (2008); 33:206-210
- 8 Iribarren C et al: *Circulation* (2001); 103:2668-2673
- 9 Guglin M et al: *Cardiology* (2014); 129:84-92
- 10 Shindler DM et al: *Am J Cardiol* (1996); 77:1017-1020
- 11 Yancy CW et al: *J Am Coll Cardiol* (2006); 47:76-84
- 12 Bertoni AG et al: *Diabetes Care* (2004); 27:699-703
- 13 Fritzen K et al: *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* (2018); 27:191-195
- 14 Dickstein K et al: *Eur J Heart Fail.* (2008); 10(10):933-989. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
- 15 Ponikowski P et al: *Eur Heart J* (2016); 37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 16 Tschöpe D, Standl E: *Diabetologie* (2008); 3:151-154
- 17 Roberts E et al: *BMJ* (2015); 350:h910
- 18 Pfister R et al: *Acta diabetologica* (2007); 44:91-97
- 19 Gruden G et al: *Diabetes Care* (2012); 35:1931-1936
- 20 Bruno G et al: *Diabetes Care* (2013); 36(9):2677-2682
- 21 Ledwidge M et al: *JAMA* (2013); 310(1):66-74
- 22 Vasilkova V et al: *Endocrine Abstracts* (2017); 49:EP511. doi:10.1530/endoabs.49.EP511
- 23 Mihut M et al: *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* (2012); 19(3):265-271
- 24 Wurm R et al: *Heart* (2016); 102:1544-1551
- 25 Rosiak M et al: *Adv Med. Sci* (2013); 58:362-368
- 26 Huelmann M et al: *J Am Coll Cardiol* (2013); 62:1365-1372
- 27 Scirica BM et al: *Circulation* (2014); 130:1579-1588
- 28 Wolsk E et al: *J Am Heart Assoc* (2017); 6(6):e004743.
- 29 Zannad F et al: *Lancet* (2015); 385:2067-2076
- 30 Ryden et al: *Eur Heart J* (2013); 34:3035-3087
- 31 Bauters C et al: *Cardiovascular diabetology* (2003); 2:1

Korrespondenzadresse



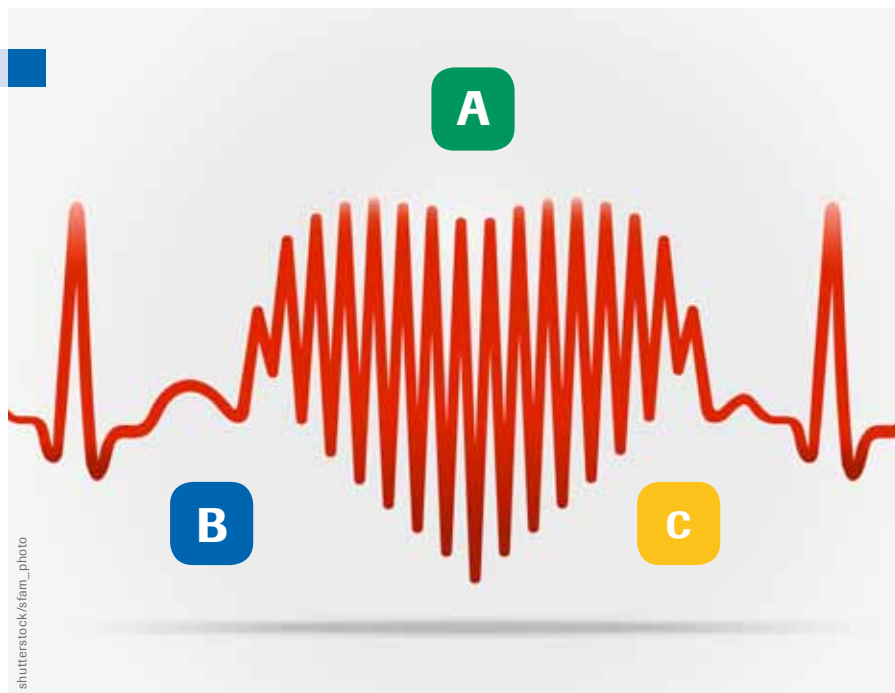
Prof. Dr. med. Oliver Schnell  
 Forschergruppe Diabetes e.V.  
 Ingolstädter Landstraße 1  
 85764 München-Neuherberg  
 oliver.schnell@sciarc.de  
 www.sciarc.de

Kongressbericht

# Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern

## Neuer Biomarker-basierter Score

Dr. Wiebke Kathmann, Karlsruhe



*ABC-Score:  
Einfache Kalkulation  
von Schlaganfall- und  
Blutungsrisiko.*

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) haben bekanntlich ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien.<sup>1,2</sup> Dieses lässt sich durch eine orale Antikoagulation effektiv senken.<sup>1,3</sup> Aus Sorge vor Blutungskomplikationen jedoch, wird diese Möglichkeit oftmals nicht genutzt. Bisher verfügbare klinische Scores schätzen das individuelle Risiko eines Patienten für einen Schlaganfall bzw. eine schwere Blutung unzureichend präzise ein, da es sich innerhalb der VHF-Population recht variabel darstellt.<sup>4</sup> Der neue Biomarker-basierte ABC\*-Score scheint dem Ziel einer individuellen Risikobeurteilung einen Schritt näher zu kommen. Die präventive Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAC) könnte optimiert werden – so die Hoffnung.

Die derzeitige klinische Problemstellung in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei VHF-Patienten

skizzierte Prof. Dr. Christopher B. Granger (Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA) während eines Symposiums beim diesjährigen Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in München. Prinzipiell gibt es sehr effektive Therapieoptionen. Aus Studien zum Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und nicht-Vitamin-K-OAC (NOAC) ist bekannt, dass eine Risikoreduktion um etwa 60 bzw. 70% erreicht werden kann.<sup>1,3</sup>

### **Bedenken oft unbegründet**

Dennoch ist die Unterversorgung bzw. Unterdosierung mit OAC weltweit verbreitet und stellt aus Sicht von Experten die größte Herausforderung in der Prävention von Schlaganfällen bei VHF-Patienten dar. Nur etwa 50% bekommen OAC. Gerade jenen mit hohem Risiko werden sie oftmals vorenthalten.<sup>5</sup> Gründe für diesen zögerli-

chen Einsatz sind, auf der Basis von Registerdaten, die Angst vor Blutungskomplikationen, die ablehnende Haltung der Patienten gegenüber OACs, das Alter der Patienten und häufige Stürze.<sup>6,7</sup>

Manche dieser Sorgen lassen sich durch Studiendaten entkräften, z. B. für Sturzpatienten. Zwar stürzen viele ältere Patienten häufig (30% mindestens 1x pro Jahr); dennoch sind subdurale Hämatomate selten. VHF-Patienten müssten 295x im Jahr stürzen, um den Benefit der Antikoagulation zunichte zu machen, so das Ergebnis einer Studie mit VKA.<sup>8</sup> Stürze sind demnach in der Regel kein Grund, dem Patienten eine Antikoagulation vorzuenthalten, das trifft auch auf fragile Senioren zu. In diesem Kontext wird es allerdings wichtiger, das individuelle Blutungsrisiko präzise einschätzen zu können.



## ABC-Score: Individuelle Risikoabschätzung online.

### Was sagen die Leitlinien?

Sowohl die europäische, als auch die amerikanische Leitlinie zum Management von VHF-Patienten empfehlen die Verwendung von Risikoscores, um eine individuelle Entscheidung zur Antikoagulation zu treffen.<sup>9,10</sup> Für die Einschätzung des *Schlaganfallrisikos* wird der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc\*-Score empfohlen, in den klinische Diagnosen und das Alter eingehen.

- Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko (Score 0) bedürfen keiner Antikoagulation.
- Bei einem Score von 1 unterscheiden sich beide Leitlinien. Während die europäische Leitlinie die orale Antikoagulation (bevorzugt mit NOAC) empfiehlt, sind die Aussagen der amerikanischen vielfältig: keine anti-thrombotische Therapie, orale Antikoagulation mit VKA bzw. NOAC oder Aspirin.
- Bei einem Score von 2 werden jeweils OAC empfohlen, wobei die amerikanische Leitlinie VKA und NOAC als gleichwertig bewertet.

Keine der Leitlinien empfiehlt, VHF-Patienten die OAC auf Basis von Scores zum Blutungsrisiko vorzuenthalten. Diese können aber dazu dienen, modifizierbare Risikofaktoren wie die Einnahme von Aspirin oder NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) zu identifizieren. Laut ESC-Leitlinie schadet Aspirin in der Schlaganfallprävention bei VHF eher als dass es nützt.<sup>9</sup> VHF-Patienten mit Erkrankungen der Herzklappen können NOAC erhalten – außer im Fall einer Mitralklappenstenose. Deshalb sollte der Begriff „nicht-valvuläres VHF“ nicht mehr benutzt werden.<sup>9</sup>

### ABC-Scores bei VHF

Im Sinne einer patientenindividuellen Risikostratifizierung, wie sie in der Medizin immer mehr Einzug hält, wurde in den letzten Jahren daran geforscht, neben klinischen Parametern auch Biomarker in Scores zur Abschätzung des Schlaganfall- und Blutungsrisikos von VHF-Patienten zu integrieren. Ein Ergebnis ist der ABC-Score.<sup>11,12</sup> Über dessen Entwicklung, Validierung und Kalibrierung berichtete Prof.

Dr. Ziad Hijazi (Uppsala Clinical Research Center, Department of Cardiology, University Hospital Uppsala, Schweden) beim ESC-Kongress.

Im ersten Schritt wurden Biomarker auf ihren diesbezüglichen prädiktiven Nutzen geprüft. Als starke Risikoprädiktoren bei VHF erwiesen sich die bekannten kardialen Marker hochsensitives Troponin T (hs-TnT) und NT-proBNP sowie GDF-15. Letzterer weist nur eine starke Assoziation mit dem Risiko für schwere Blutungen sowie mit der Gesamtmortalität auf, nicht jedoch mit dem Schlaganfallrisiko.

- *ABC-Score für Schlaganfallrisiko:* Erwartungsgemäß erwies sich für diese Version des Scores ein vorangegangener Schlaganfall bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) als wichtigster Prädiktor, gefolgt von den Parametern NT-proBNP und hs-TnT sowie dem Alter. Die Hinzunahme weiterer Biomarker erhöhte die prognostische Aussagekraft nicht. Der ABC-Schlag-

**ABC-stroke risk calculation** a)

**Prior stroke**  Yes  No

**Age (years)**  
  
*Accepted range 22–95 (years)*

**hs-Troponin T (ng/L)**  
  
*Accepted range 3.0–200 (ng/L)*

**NT-proBNP (ng/L)**  
  
*Accepted range 5–21 000 (ng/L)*

Calculate estimated risk

**ABC-bleeding risk calculation** b)

**Prior bleeding**  Yes  No

**Age (years)**  
  
*Accepted range 22–95 (years)*

**hs-Troponin T (ng/L)**  
  
*Accepted range 3.0–200 (ng/L)*

**GDF-15 (ng/L)**  
  
*Accepted range 400–20 000 (ng/L)*

**Hemoglobin (g/dL)**  
  
*Accepted range 9.0–20 (g/dL)*

Calculate estimated risk

**ABC-stroke and ABC-bleeding risk calculation** c)

**Prior stroke**  Yes  No

**Prior bleeding**  Yes  No

**Age (years)**  
  
*Accepted range 22–95 (years)*

**hs-Troponin T (ng/L)**  
  
*Accepted range 3.0–200 (ng/L)*

**NT-proBNP (ng/L)**  
  
*Accepted range 5–21 000 (ng/L)*

**GDF-15 (ng/L)**  
  
*Accepted range 400–20 000 (ng/L)*

**Hemoglobin (g/dL)**  
  
*Accepted range 9.0–20 (g/dL)*

Calculate estimated risk

Abb. 1: ABC-Risikokalkulation bei VHF-Patienten (mod aus 14): a) Schlaganfallrisiko / b) Blutungsrisiko / c) Kombiniertes Risiko

anfall-Score war dem rein klinischen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score auch in wichtigen Subgruppen überlegen,<sup>13</sup> offenbar weil die Biomarker Informationen über eine subklinische kardiovaskuläre Dysfunktion hinzufügen.<sup>11</sup> Darüber hinaus ist er einfacher zu erstellen und eignet sich auch zum Monitoring unter OAC.

• **ABC-Score für Blutungsrisiko:**

Die beiden wichtigsten Variablen waren in diesem Hinblick GDF-15 und hs-TnT, gefolgt von Alter, Hämoglobinwert und vorangegangenen Blutungen. Alle fünf Parameter gingen in den Blutungs-Score ein. Im Vergleich zu den etablierten Scores HAS-BLED\* und ORBIT\* erwies sich der ABC-Score wiederum als aussagekräftiger, und zwar auch in der Subgruppe ohne vorherige Blutung.<sup>12</sup>

Nach derzeitiger Kenntnislage erlauben die Biomarker-basierten ABC-Scores eine verbesserte Risikostratifizierung von VHF-Patienten hinsichtlich Schlaganfall- und Blutungsrisiko. Entsprechend fällt auch die Einschätzung der aktuellen ESC-Leitlinie aus.<sup>9</sup>

Die jeweilige Risikoabschätzung ist über einen einfachen Kalkulator online möglich (Abb. 1).<sup>14</sup>

\* **Bisherige und neue Scores bei VHF:**

- **ABC:** age, biomarkers, clinical history
- **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:** congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism, vascular disease, age 65–74 years, sex category female
- **HAS-BLED:** hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile international normalized ratio, elderly, drugs or alcohol
- **ORBIT:** older age (75+ years), reduced haemoglobin/haematocrit/history of anaemia, bleeding history, insufficient kidney function, and treatment with antiplatelet

**Literatur**

- 1 Hart RG et al. Arch Intern Med (2007); 146:857–67
- 2 Go AS et al. JAMA (2001); 285:2370–2375
- 3 Ruff CT, Lancet (2014); 383:955–962
- 4 Wolf PA et al. Stroke (1992); 22:983–988
- 5 Oldgren J et al. Circulation (2014); 129:1568–1576
- 6 Obrien E AHJ (2014); 67:601–609 e1
- 7 Kakkar Ak et al. PLOS one (2013); 8(5):e63479
- 8 Man-Son-Hing M et al. Arch Intern Med (1999); 159(7):677–685
- 9 Kirchhof P et al. Eur Heart J (2016); 37:2893–2962
- 10 Craig TJ et al. Circulation (2014); 130:e199–e267
- 11 Hijazi Z et al. Eur Heart J (2016); 37:1582–1590
- 12 Hijazi Z et al. Lancet (2016); 387:2302–2311
- 13 Oldgren J et al. Circulation (2016); 134:1697–1707
- 14 <http://www.ucl.ac.uk/medserv/abc-risk-calculators>

**Autorin**



Dr. Wiebke Kathmann  
 Fachjournalistin für Medizin  
 Medical Writer  
 Elfenweg 31  
 76199 Karlsruhe  
 wkathmann@mnet-online.de



Für Sie gelesen

# Kardiale Troponine & Co

## Geschichte und Zukunft der kardialen In-vitro-Diagnostik

Im Jahr 1956 wurde die Messung von Leberenzymen im Blut erstmals für die Herzinfarkt-diagnostik genutzt. Über 60 Jahre später existiert eine Bandbreite an Biomarkern, die entweder Myokardschäden oder kardiale Pathomechanismen bzw. Krankheitsursachen anzeigen (Abb. 1, Tab. 1). Den größten Einfluss auf das klinische Management kardiovaskulärer Erkrankungen haben heute die kardialen Troponine (cTnT, cTnI) und die natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP). Das jüngst publizierte Paper von Katus et al. umreißt die Geschichte der Troponine und einige zukünftige Ansätze für die nicht-invasive kardiale Diagnostik.<sup>1</sup>



*Erst kardiospezifische Biomarker konnten die Herzinfarkt-Diagnostik entscheidend verbessern.*

### Herzspezifischer Marker gesucht

1979 postulierte die Heidelberger Arbeitsgruppe um Katus, dass die sensitive und präzise Messung eines kardiospezifischen Analyten im Blut die Herzinfarkt (AMI\*)-Diagnostik entscheidend verbessern könnte. Nachfolgende Untersuchungen mit Myoglobin bzw. Myosin-leichte-Kette-1 zeigten jedoch den gleichen Nachteil wie die damals bereits etablierte CK-MB: eine Kreuzreaktivität mit der Skelettmuskulatur. 1985 schließlich war die herzspezifische Expression von Troponin T bewiesen und 1989 erschien die erste Publikation unter Verwendung eines kommerziellen Tests (Eleclys Troponin T; damals Boehringer Mannheim).

Klinische Studien mit diesem Test lieferten folgende Ergebnisse:

- Bei mehr als 30 % der Patienten mit CK-MB-basierter Klassifikation „instabile Angina pectoris“ ließen sich erhöhte cTnT-Spiegel nachweisen.
- Diese Patienten hatten ein wesentlich höheres AMI-Risiko als die cTnT-negativen Personen.
- Mit perkutaner koronarer Intervention und plättchenhemmender Therapie gelang bei den cTnT-positiven, nicht aber den cTnT-negativen Patienten eine signifikante Reduktion der kardialen Mortalität.

- Die cTnT-positiven „Angina-pectoris-Patienten“ (nach CK-MB) mussten demzufolge reklassifiziert werden – es handelte sich tatsächlich um Patienten mit AMI.

Diese Erkenntnisse waren ausschlaggebend für den Einzug der kardialen Troponine in den klinischen Alltag. Im Jahr 2002 schließlich definierte eine ESC-ACC-AHA-Arbeitsgruppe\*\* den Herzinfarkt neu und erklärte die kardialen Troponine zum bevorzugten Marker für die AMI-Diagnose. Mit immer sensitiveren Testmethoden erweiterte sich das Anwendungsspektrum der Troponine; sie werden heute zusätzlich zur Abklärung von Herzmuskelschädigungen und kardialen Umbauprozessen genutzt.

### Zeitgemäße AMI-Diagnose

Mit den sensitiveren Tests hat sich die diskriminierende Kraft der kardialen Troponine bei Patienten mit Akutem Koronar-

syndrom (ACS) (Abb. 2) weiter verbessert. Sie können

- eine AMI-Diagnose bestätigen oder ausschließen
- die Infarktgröße bestimmen (cTnT-Spiegel Tag 3–4)
- eine mikrovaskuläre Reperfusion nicht-invasiv prognostizieren (Peakwert cTnT an Tag 1).

Wichtig für die Interpretation von Troponin-Ergebnissen im Rahmen der AMI-Diagnose sind deren Veränderungen (Anstieg oder Abfall), da erhöhte Blutspiegel auch Ausdruck von chronischen Schädigungen, Umbauprozessen oder eingeschränkter Nierenfunktion sein können. Spezifische Algorithmen unterstützen die Einordnung der Werte. Auch sehr kleine, nur mit hochsensitiven Tests messbare cTn-Veränderungen, sind prognostisch relevant. Demgegenüber haben Personen mit normalen cTn-Konzentrationen nachgewiesenermaßen ein sehr

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Diagnose bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom (ACS), Herzversagen und Lungenembolie mittels diagnostischer Algorithmen (cTn, Copeptin, NP, D-Dimere)</li> <li>• Therapiemonitoring bei chronischen Erkrankungen (cTn, NP)</li> <li>• Hilfe für die Entscheidung und den Zeitpunkt einer invasiven Strategie (cTn)</li> <li>• Triagen und Risikostratifizierung bei Brustschmerz (cTn, NP)</li> <li>• Entscheidungsunterstützung für adjuvante Therapien bei ACS und Herzversagen (cTn, NP)</li> </ul>
--

Tab. 1: **Guidelines für kardiale Biomarker in verschiedenen klinischen Settings** (mod. aus 1)

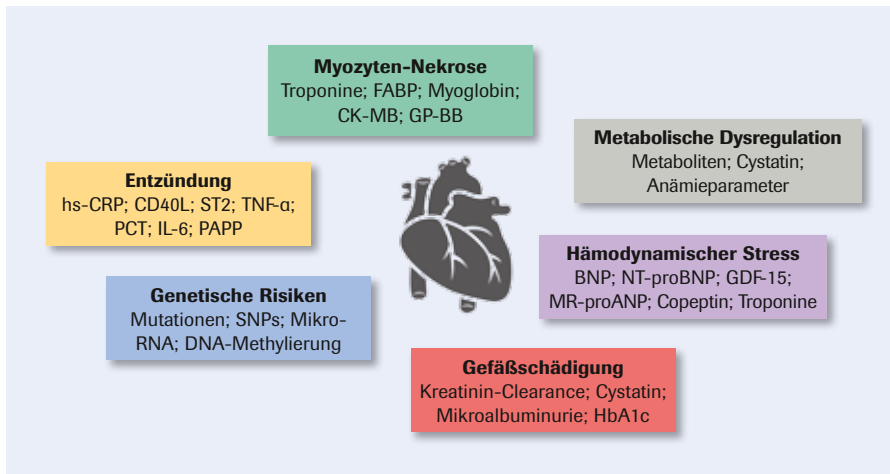


Abb. 1: Biomarker – heutige und mögliche zukünftige Rollen im Rahmen einer kardialen Diagnostik für Diagnose, Prognose, Monitoring und Stratifizierung (mod. aus 1)

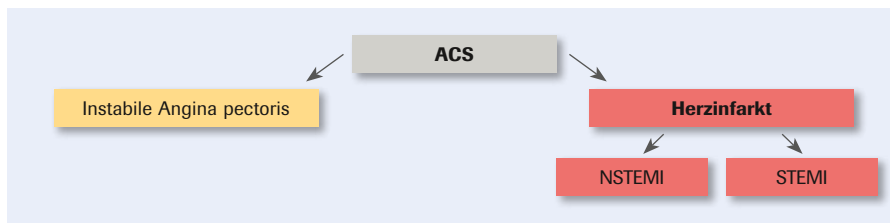


Abb. 2: Kategorien des akuten Koronarsyndroms (ACS)

**ACS:** Spektrum von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die durch akuten Verschluss oder hochgradige Verengung (lokaler Thrombus) eines Herzkranzgefäßes verursacht werden.

**Instabile Angina pectoris:** Gefäßverengung, Blutfluss bleibt erhalten

**NSTEMI:** Nicht-ST-Hebungsinfarkt; Gefäßverengung, Blutfluss bleibt erhalten

**STEMI:** ST-Hebungsinfarkt; völliger Gefäßverschluss

niedriges AMI-Risiko. Darauf basiert die sog. „Rule-in“- und „Rule-out“-Strategie mit zwei Messzeitpunkten. Mit zunehmender Testsensitivität schrumpften die dafür notwendigen Zeitintervalle: von ursprünglich 6–9 Stunden über 3 Stunden (ESC-Guidelines 2011) auf bis zu 1–2 Stunden (ESC-Guidelines 2015).

### cTn spezifisch für Myokardschaden

Hochsensitive Troponin-Tests (hs-cTn) erkennen Myokardschäden unabhängig von myokardialer Ischämie. cTn sind somit spezifisch für myokardiale Verletzungen, nicht aber exklusiv für myokardiale Nekrosen (wie bei AMI). Das hat zu Verwirrung, Missinterpretationen und überflüssigen Angiografien geführt.

Myokardschäden entstehen durch zahlreiche akute oder chronische Ursachen, die das Herz primär (Myokarditis, Kardiotoxizität) oder sekundär (Sepsis, COPD) betreffen, sogar in scheinbar Gesunden. Alle diese Fälle sind mit erhöhtem cTn und mit höhe-

rem Risiko für Mortalität oder kardialen Ereignissen assoziiert. Dennoch hat sich der Einsatz von hs-cTn-Tests für die Primärprävention bisher nicht durchgesetzt.

### Zukünftige Ansätze

Zwei weitere Serummarker könnten die kardiale Diagnostik zusammen mit oder komplementär zu den Troponinen weiter voranbringen:

- **Copeptin:** Wird bei lebensbedrohlichem Stress oder Blutdruckabfall sehr schnell aus der Hypophyse freigesetzt. Die ESC-Guidelines von 2015 empfehlen die Doppelmarkerstrategie Copeptin/Troponin als Alternative zum 0/3-h-Algorithmus bzw. wenn ein hs-cTn-Test nicht verfügbar ist. Dieses Vorgehen ist jedoch wenig praxistauglich, weil derzeit ein vollautomatischer Copeptin-Test fehlt.
- **GDF-15:** Die pathophysiologischen Ableitungen erhöhter GDF-15-Spiegel sind Gegenstand laufender Untersuchungen. Klinische Studien lassen vermuten,

dass GDF-15 prognostische Informationen bei einer Reihe kardialer Entitäten liefern könnte.

Auch Next Generation Sequencing (NGS) steht auf dem Prüfstand für die kardiale Diagnostik. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bzw. ACS gibt es deutliche Mikro-RNA- und Methylierungs-Muster, was zur besseren Einschätzung pathophysiologisch relevanter Krankheitsmechanismen und der Krankheitsaktivität verhelfen könnte.

Das Blutmetabolom\*\*\* zeigt in Folge adaptiver und maladaptiver Änderungen des kardialen Metabolismus bei vielen kardialen Pathologien typische Veränderungen. Beispielsweise wurde ein Panel von vier Metaboliten entdeckt, das die Identifizierung von NYHA I- und NYHA II-Patienten mit ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien unterstützt.

Die genaue Kenntnis von Krankheitsmechanismen und assoziierter Pfade erlaubt die Identifikation neuer therapeutischer Targets, die als begleitende (stratifizierende) Biomarker eingesetzt werden können. Dies wiederum öffnet auch für die Kardiologie das Feld der Personalisierten Medizin.

\* **AMI:** Akuter Myokardinfarkt

\*\* **ESC:** European Society of Cardiology

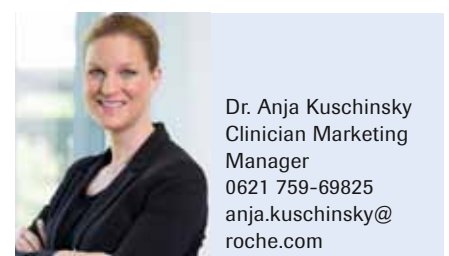
**ACC:** American College of Cardiology

**AHA:** American Heart Association

\*\*\***Metabolom:** Ableitung aus Metabolismus (Stoffwechsel). Gesamtheit der Stoffwechselprodukte, die ein Gewebetyp zu einem bestimmten Zeitpunkt und unter bestimmten Bedingungen produziert.

### Quelle

1 Katus HA, Giannitsis E: „Biomarker in Cardiology“; *Clinical Research in Cardiology*; <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1300-9>



Dr. Anja Kuschinsky  
Clinician Marketing  
Manager  
0621 759-69825  
anja.kuschinsky@roche.com

Für Sie gelesen

# Angiogenese-Marker im Serum

## Medizinische Qualität erhöhen und Kosten sparen



*Der erhebliche medizinische Nutzen des sFlt-1/PlGF\*-Quotienten für das Management hypertensiver Schwangerschaften ist durch klinische Studien umfangreich belegt – vergütet wird der Parameter in Deutschland bis dato nicht. Eine aktuelle Publikation<sup>1</sup> beziffert nun auch die ökonomischen Vorteile für das deutsche Gesundheitswesen, wenn der sFlt-1/PlGF-Quotient gemäß medizinischen Guidelines in die Diagnostik integriert wird. Die vorliegende Untersuchung bestätigt frühere Erhebungen aus Großbritannien und Italien, die für ihr jeweiliges Gesundheitssystem bedeutende Einsparpotentiale vorgelegt hatten.*

### Hoher medizinischer Bedarf

6–8% aller Frauen in Europa entwickeln im Laufe ihrer Schwangerschaft einen Bluthochdruck – Tendenz steigend. Bei 25–30% dieser hypertensiven Schwangerschaften liegt eine Präeklampsie (PE) (Tab. 1) mit potentiell erheblichen klinischen Auswirkungen und hoher perinataler Mortalitätsrate vor (Tab. 2).

Für den Umgang mit präeklampsischen Schwangeren existieren klare Guidelines der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Tab. 1) und mehr als 90% der mütterlichen Todesfälle durch PE in Europa wären vermeidbar.<sup>1</sup> Doch im klinischen Alltag erschweren die unspezifische PE-Symptomatik und der niedrige positive Vorhersagewert von Blutdruckmessung und Proteinurie die sichere Diskriminierung zwischen klinisch relevanten und harmlosen Schwangerschaftshypertonien. Daher besteht ein hoher Bedarf an zuverlässigen „Werkzeugen“ zur Prognose bzw. dem sicheren Ausschluss einer PE.

Die internationale prospektive Observationsstudie PROGNOSIS<sup>2-4</sup> untersuchte 1050 Schwangere mit Verdacht auf PE und belegte die sehr gute Eignung des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur diagnostischen Abklärung dieser Fragestellung (Tab. 3). Weitere Studien haben die Ergebnisse von PROGNOSIS bestätigt und präzisiert.<sup>5-7</sup>

### Hoher ökonomischer Nutzen

Zusätzlich zur unbefriedigenden Situation für die betroffenen Frauen und Ärzte, verursacht die diagnostische Unsicherheit auch erhebliche Kosten. Denn aufgrund der potentiell schwerwiegenden klinischen Folgen, werden hypertensive Schwangere oftmals „sicherheitshalber“ – und sehr häufig unnötigerweise – zur weiteren Abklärung hospitalisiert.

In Großbritannien und Italien wurden auf Basis des Kollektivs und der Erkenntnisse der PROGNOSIS-Studie bereits ökonomische Daten erhoben. Sie zeigten relevante Einsparpotentiale auf das jeweilige Gesundheitssystem bei Verwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten.<sup>1</sup>

Die nun vorliegende deutsche Studie untersuchte, welche ökonomischen Auswirkungen der Einsatz von sFlt-1/PlGF beim Management von Patientinnen mit Verdacht auf PE auf unser Gesundheitssystem besitzt. Dabei

Tab. 1: **Definition PE und Empfehlungen der DGGG<sup>1</sup>**

**Definition:** Neu auftretender Bluthochdruck und Proteinurie oder eine andere maternale Organ-dysfunktion nach der 20. SSW.

**Empfehlungen**

- Bei  $\geq 160$  mmHg systolisch oder  $\geq 110$  mmHg diastolisch oder bei offensichtlicher PE: stationäre Überwachung
- Bei leichter Hypertonie: ambulante Überwachung

Tab. 2: **Klinische Auswirkungen einer PE<sup>1</sup>**

- Kurzfristig: Bedingt 10–15 % der mütterlichen Mortalität
- Langfristig: Erhöhtes Risiko für KHK, Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheit, Schlaganfall, Typ-2-Diabetes, ophthalmologische Komplikationen, terminale Nierenerkrankung, Mortalität

Tab. 3: **Ergebnisse der PROGNOSIS-Studie mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten<sup>2</sup>**

- **Cut-off  $\leq 38$ :** PE-Ausschluss mit NPV 99,3 % innerhalb der nächsten Woche bzw. mit NPV 97,9 % innerhalb der nächsten zwei Wochen
- **Cut-off  $> 38$ :** Erhöhtes Risiko für PE innerhalb der nächsten 4 Wochen

lag der Fokus auf dem Einsparungspotential bei stationären Einweisungen.

Folgende Prämissen waren gesetzt:

- Die Erhebung basierte auf dem für Deutschland adaptierten, britischen Rechenmodell.
- Als *klinische* Berechnungsgrundlagen wurden wiederum das Kollektiv (Frauen  $\geq 18$  Jahre zwischen Woche 24 und 36 (+6) ihrer Einlingsschwangerschaft mit klinischem Verdacht auf PE ohne klare Diagnose) und die Ergebnisse (Prävalenz, Cut-off-Werte, Patientenklassifikation über sFlt-1/PlGF-Quotient) der PROGNOSIS-Studie herangezogen.
- *Monitäre* Berechnungsgrundlage bildete die Vergütung der gesetzlichen Krankenversicherung für das Management hypertensiver Schwangerer im ambulanten bzw. stationären Sektor gemäß DGGG. Dabei wurden vier Intensitätslevel berücksichtigt (Tab. 4).
- Die konkreten Berechnungen erfolgten ausschließlich mit dem deutschen

Subkollektiv der PROGNOSIS-Studie (n=204), um die Verhältnisse in Deutschland möglichst real abzubilden.

- Berechnet und verglichen wurden zwei Entscheidungsszenarien:
  - „**No-Test**“: Guideline-gerechtes Management nach üblichem Procedere (ohne sFlt-1/PlGF-Quotient).
  - „**Test**“: konsequente Anwendung von „Rule-out“ und ambulanter Betreuung bei sFlt-1/PlGF  $\leq 38$  bzw. stationäre Einweisung mit angepasster Betreuungsintensität bei sFlt-1/PlGF  $> 38$  analog der PROGNOSIS-Studie (Tab. 3).

Die **Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Berechnungen** stellen sich wie folgt dar:

- Bei Anwendung des als sicher nachgewiesenen „Rule-out“ mittels sFlt-1/PlGF  $\leq 38$  sank die Hospitalisierungsrate gegenüber dem herkömmlichen Procedere um fast die Hälfte. Damit verblieben 42/204 Frauen im ambulanten Bereich (Tab. 5).

- Daraus errechnete sich unter Berücksichtigung der Verteilung auf die vier Intensitätslevel (Tab. 4) eine **mittlere Nettoersparnis von 361 €/Patientin**.
- Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 726 450 Lebend- und Totgeburten nach Einlingsschwangerschaften registriert. Bei einer Prävalenz von 15 % Schwangerschaften mit *Verdacht* auf PE,<sup>8</sup> resultiert ein Einsparungspotential an Hospitalisierungskosten von rund **39 Mio. €/Jahr**.
- Über sog. Sensitivitätsanalysen mit Variation diverser Berechnungskriterien (z. B. höhere stationäre Kosten, andere mittlere Aufenthaltsdauer bzw. Einweisungsraten oder höhere Retest-Raten) ließen sich Kosteneinsparungen durch das „Test“-Szenario bestätigen und weiter plausibilisieren.



„Das Model zeigt, dass die Anwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten nicht nur die Hospitalisierungsrate an sich senken kann, sondern dass die Zahl der „unnötigen“ stationären Aufnahmen reduziert wird. Risikoschwangeren und Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie kann somit eine individualisierte und optimierte Betreuung ermöglicht werden.“

**PD Dr. med. Dietmar Schlembach**, Chefarzt der Klinik für Geburtsmedizin am Klinikum Neukölln, Berlin und Autor der Studie





Ambulant	Stationär		
<b>Intensität 1:</b> Regelmäßige Kontrolle von Gewicht, Blutdruck, Proteinurie sowie Zustandsdiagnostik	<b>Intensität 2:</b> Max. 1 Tag Hospitalisierung, engmaschige Zustandsdiagnostik	<b>Intensität 3:</b> Hospitalisierung innerhalb der mittleren Verweildauer, engmaschige Zustandsdiagnostik	<b>Intensität 4:</b> Hospitalisierung oberhalb der mittleren Verweildauer, engmaschige Zustandsdiagnostik
EBM 01770: <b>115,00 € / Quartal</b> bei durchschnittlich 1,2 berücksichtigten Quartalen*	DRG O65A: <b>621,20 €</b> unter Berücksichtigung des Abschlags bei einem Tag stationärer Behandlung	DRG O65B: <b>1458,50 €</b> (= Bundesbasisfallwert im Jahr 2017 von 3376,11 € x Bewertungsrelation)	DRG O65B: <b>2840,00 €</b> unter Berücksichtigung der zusätzlichen Bewertung pro Tag ab Tag 10 bei durchschnittlich 15,2 Liegetagen
55,5% aller Schwangeren*	5,9% aller Schwangeren*	34,8% aller Schwangeren*	3,9% aller Schwangeren*
<b>Testkosten pro sFlt-1/PlGF-Quotient: 80,00 €</b>			

Tab. 4: **Monitäre Berechnungsgrundlagen (2017) für die ökonomische Erhebung zum sFlt-1/PlGF-Quotienten** (\*Daten gemäß der Ergebnisse aus dem deutschen Kollektiv der PROGNOSIS-Studie<sup>1</sup>)

Szenario	Entscheidung zur ambulanten Betreuung	Entscheidung zur stationären Einweisung	Finale Diagnose „PE“	Rate falsch positiver Entscheidungen
<b>No-Test</b>	113 / 204 ( <b>55,4 %</b> )	91 / 204 ( <b>44,6 %</b> )	27 / 91 ( <b>29,6 %</b> )	64 / 91 ( <b>70,3 %</b> )
<b>Test</b>	155 / 204 ( <b>76 %</b> )	49 / 204 ( <b>24 %</b> )	20 / 49 ( <b>40,8 %</b> )	29 / 49 ( <b>59 %</b> )

Tab. 5: **Vergleich ärztlicher Entscheidungen und klinischer Outcomes bei den Modellszenarien „No-Test“ und „Test“ am deutschen PROGNOSIS-Kollektiv** (n = 204)<sup>1</sup>

Bei angenommenen 20 % höheren Hospitalisierungskosten beispielsweise ergab sich eine Ersparnis von 449 €/Patientin. Die niedrigsten Einsparungen mit 257 €/Patientin entstanden bei einem Retesting von 100 %, d. h. erneute sFlt-1/PlGF-Bestimmung nach zwei Wochen bei *allen* initial negativen, ambulant weiterbetreuten Frauen, bei denen sich keine PE-Entwicklung andeutete. Die Testwiederholung ist ohne klinische Auffälligkeiten der Schwangeren allerdings nicht erforderlich. In der prospektiven, multizentrischen PreOs-Studie lag der Anteil notwendiger Wiederholungsmessungen bei 6,5 %.<sup>7,9</sup>

- Die Modellrechnungen zeigen, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient eine zusätzliche Information liefert, die das Management von Frauen mit Verdacht auf PE besser mit dem Outcome korreliert als bisherige diagnostische Prozeduren. Dies gilt sowohl für normale als auch für positive sFlt-1/PlGF-Werte. So lag der Anteil tatsächlicher PE unter den hospitalisierten

Schwangeren im „Test“-Szenario bei ca. 41 %, im „No-Test“-Szenario bei nur ca. 30 % (Tab. 5). Der sFlt-1/PlGF-Quotient reduziert somit auch falsch positive Ergebnisse erheblich.

- Da das Rechenmodell auf Daten klinischer Studien mit spezialisierten geburts-hilflichen Einrichtungen beruht, ist davon auszugehen, dass die Ersparnisse in der „realen Welt“ (mit vermutlich mehr Hospitalisierungen) höher ausfallen. Zusätzlich sollte das prognostische Potential hoher sFlt-1/PlGF-Werte mit optimierter Steuerung des neonatalen Outcomes sowie der mütterlichen und kindlichen Langzeitfolgen eine positive ökonomische Rolle spielen.

\* **sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1):** Hemmt die Angiogenese der Plazenta  
**PlGF (Placental growth factor):** Fördert die Angiogenese der Plazenta

\*\* Ergebnisse von PROGNOSIS und aller weiteren zitierten Studien ermittelt mit den Tests Elecsys sFlt-1 und Elecsys PlGF

#### Literatur

- Schlembach D et al: **“Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict pre-eclampsia in Germany”**, BMC Health Services Research (2018); 18:603–616  
<https://doi.org/10.1186/s12913-018-3406-1>
- Zeisler H et al: NEJM (2016); 374:13–22
- Hund M et al: BMC Pregnancy Childbirth (2014); 14:324
- Verloren S: Diagnostik im Dialog (2015); 48:4–7
- Stephan H et al: Ultrasound Obstet (2015); 45:241–246
- Verloren S et al: Hypertension (2014); 63:346–352
- Hund M et al: Hypertens Pregnancy (2015); 34:102–115
- Dietl A et al: Geburtshilfe Frauenheilkd. (2015); 75:872–832
- Klein E et al: PLoS One (2016); 11:e0156013



Dr. Jasmina Stoebel  
 Leitung  
 Gesundheitspolitik  
 0173 5861-706  
 Jasmina.stoebel@roche.com

# Grippe-Epidemien diagnostisch bewältigen

## Influenza-Diagnostik über den cobas omni Utility Channel

Dr. Heiko Petersen, MVZ Labor Dr. Fenner und Kollegen, Hamburg



15 Wochen dauerte die Grippewelle der Saison 2017/18! Allein in der Kalenderwoche (KW) 10/2018 wurden ca. 60 000 Influenza-nachweise an das Robert Koch Institut (RKI) gemeldet (Abb. 1). Insgesamt stiegen die Fallzahlen gegenüber der Influenza-Saison 2016/17 um ca. 65%.<sup>2</sup> Immer wieder stellt die Diagnostik der Influenza A und B viele Krankenhäuser und Einsender-Labore während der Epidemiezeit vor große Herausforderungen. Denn die plötzlichen Anforderungswellen be- bzw. überlasten die Laborkapazitäten. Der diagnostische Workflow über den cobas omni Utility Channel am cobas 6800/8800 System automatisiert das Probenmanagement auch bei Lab Developed Tests (LDT). So war es uns möglich, die Grippewelle ohne Sonderschichten zu bewältigen.

Die lang anhaltende Grippewelle der Saison 2017/18 begann in der 52. KW 2017, erreichte während der 8. bis 10. KW 2018 ihren Höhepunkt und endete nach Definition der Arbeitsgemeinschaft Influenza in der 14. KW 2018 (Abb. 1). Influenza-B-Viren (mit 99% aus der Yamagata-Linie) waren mit 68% die am häufigsten identifizierten Erreger, gefolgt von Influenza-A(H1N1)pdm09-Viren mit 28% und Influenza-A(H3N2)-Viren mit 4%.<sup>3</sup>

### Spitzenbelastungen meistern

Wie lassen sich solche kaum planbaren Spitzenbelastungen im diagnostischen Labor bewältigen? Moderne Automaten für die Nukleinsäurepräparation (z. B. MagNA Pure 96, Roche) und für die Amplifikation

im 96er- oder sogar 384er-Mikrotiterplattenformat mittels LightCycler (LC)480 System (Roche) bieten einen hohen Durchsatz – das Probenmanagement allerdings bleibt mit viel Arbeitsaufwand verbunden.

Mit dem Influenza A/B, RSV Assay von IDT (Integrated DNA Technologies, Belgien), der für die Nutzung auf dem cobas omni Utility Channel der cobas 6800/8800 Systeme optimiert wurde, lässt sich dieser Vorgang nun komplett automatisieren. Die Hands-on-time reduziert sich auf ein Minimum. Bei entsprechender Präanalytik, mit speziellen Probenröhrchen (s. u.) vermeidet man darüber hinaus den Umgang mit potentiell infektiösem Probenmaterial (z. B. Rachenabstrichen).

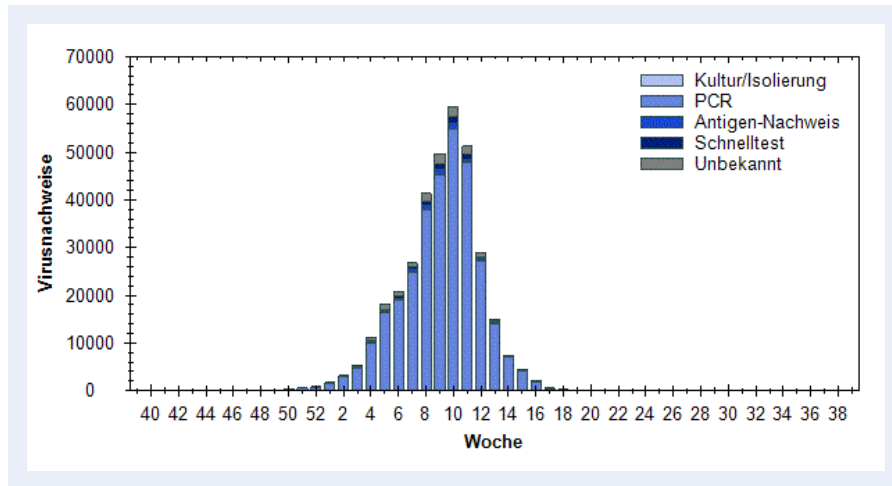


Abb. 1: Influenza-Melddaten gemäß Infektionsschutzgesetz<sup>1</sup> (Saison 2017/2018)

### Workflowkomponenten

Welche Komponenten benötigt die Durchführung des IDT Influenza A/B, RSV Assays?

- **cobas 6800 oder cobas 8800 System:** Die molekular diagnostischen Vollautomaten stehen in großen Laboratorien, insbesondere mit vielen HIV-1-, HCV-, HBV-Viruslastproben bzw. CT/NG-Anforderungen, bereits häufig für die Routinediagnostik zur Verfügung.
- **Spezielle Probenröhrchen:** Die cobas PCR media tubes – üblicherweise eingesetzt für die CT/NG-Diagnostik – sind mit 4,4 ml Lysepuffer (cobas PCR Medium) vorgefüllt. Dadurch finden bereits während des Transports Zellyse und Stabilisierung der Target-RNA statt.
- **Reagenzkassette für den cobas omni Utility Channel:** Der Testkit für 96 Analysen unterscheidet sich von den Routine-tests auf cobas 6800/8800 nur durch ein extra beigefügtes Röhrchen mit einem Mastermix ohne Primer und Sonden.
- **Primer und Sonden:** Die Influenza- (und RSV-) spezifischen Primer und Sonden werden online bei IDT als Influenza/RSV qPCR Assay bestellt und meist kurzfristig (nach ca. 3 Arbeitstagen) geliefert. Primer und Sonden werden

dem Mastermix (s. o.) in einem festen Volumenanteil zugegeben, gemischt und anschließend in den vorgesehenen Platz der Reagenzkassette gefüllt.

- **Spezifische Software:** Zur Verwendung des so hergestellten Testkits auf cobas 6800/8800 muss das cobas omni Utility Channel Software Tool auf einem externen Rechner installiert sein, der über ein sogenanntes Remote User Interface mit dem Analyzer verbunden ist. Im Software Tool wird das PCR-Testprogramm erstellt und auf den RFID\*\*-Chip, der sich auf der Reagenzkassette befindet, übertragen. Der RFID-Reader/Writer ist ein kleines, über USB an den Rechner anschließbares Kästchen.

Ist die cobas omni Utility Channel Reagenzkassette als Influenza-Test für cobas 6800/8800 markiert, kann sie, wie jeder andere Test, in das Gerät geladen und von der Systemsoftware verwaltet werden. Im weiteren Handling besteht kein Unterschied zu IVD-Testen. Da es sich bei der vorgestellten Influenzaanalytik um eine LDT-Methode handelt, ist allerdings zu beachten, dass potentielle Anwender zu jeder Zeit für die Etablierung des Tests

(z. B. Festlegung von Cut-off-Werten und QC-Regeln), seine Durchführung und die klinischen Ableitungen selbst verantwortlich sind.

### Probenmanagement

Die Abstrichtupfer werden direkt in die cobas PCR media tubes gegeben, die Stiele abgebrochen und die Röhrchen wieder verschlossen. Dies kann entweder direkt bei der Probenahme in der Arztpraxis bzw. der Krankenstation oder nachträglich im Labor erfolgen – wie es z. B. bei uns gehandhabt wird. In diesem Fall sollten möglichst trockene Tupfer ohne Medium verwendet werden.

Auch mit anderen Abnahmesystemen, wie den bakteriologisch/molekularbiologischen eSwab-Kombiabstrichen (Copan Diagnostics INC, USA) lässt sich weiter arbeiten, entweder direkt aus dem Medium der Originalröhrchen – was allerdings ein zusätzliches paralleles Präparationsprotokoll im cobas 6800/8800 System erfordert – oder man überführt maximal 1 ml des eSwab-Mediums in das cobas PCR media tube. Der Vorteil dieser Vorgehensweise liegt u. a. in der sofortigen Lyse der Viruspartikel mit Stabilisierung der Virus-RNA, wodurch die Probe nicht mehr infektiös ist. Die Proben sind so theoretisch mehrere Tage bei Raumtemperatur oder gekühlt stabil. Wir haben z. T. noch Wochen später Vergleichsanalysen mit anderen Influenza-PCR-Testsystemen durchgeführt. Auch die einmal erstellte Positivkontrolle im cobas PCR media tube kann, je nach Füllmenge, an mehreren Tagen bis zu zehnmal eingesetzt werden.

Die so vorbereiteten cobas PCR media tubes werden nach Entfernen des Deckels zusammen mit den enthaltenen abgebrochenen Abstrichtupfern (deren Entnahme nicht notwendig ist) analog der Blutröhrchen in die Systemracks des Analyzers gestellt und verarbeitet. Das System schleust die Röhr-

chen direkt nach Pipettierung des Proben- volumens für die automatische Präparation wieder aus, so dass die Proben zeitnah auch für andere PCR-Applikationen (z. B. wei- tere virale oder bakterielle respiratorische Parameter) zur Verfügung stehen. Alternati- vativ kann dem Probenröhrchen auch ein Teil des Lysepuffers vorab für andere Zwecke entnommen werden, da die cobas 6800/8800 Systeme für die Pipettierung nur ein Maxi- malvolumen von ca. 1 ml (inkl. Totvolumen) benötigen.

Die Bearbeitungszeit der Influenza-Proben entspricht mit ca. 2:45 h für 96 Analysen auf cobas 6800 exakt der für die Routineparame- ter. Die Ergebnisse erscheinen im vertrauten Report als Kontrollbatch. Jeder Parameter – Influenza A, Influenza B und RSV – ist in einem Target-Kanal als negativ oder mit einem ermittelten Ct-Wert\*\*\* als positiv gelistet. Die in der Reagenzkassette enthal- tene und mitpräparierte *interne* Kontrolle (IC) wird in einem weiteren Kanal gelistet und zeigt die Validität jeder einzelnen Probe an. Als obligatorische und für die Validität des Testlaufs erforderliche *Negativkontrolle* dient das cobas Buffer Negative Control Kit.

Die *Positivkontrolle* muss man sich (wie bei allen LDT) selbst zusammenstellen bzw. als kommerzielles Produkt für Influenza A/B und RSV erwerben und wie eine Untersu- chungsprobe mitlaufen lassen.

### Erfahrung

Wir haben von Ende Januar bis ca. Mitte April 2018 den größten Teil unserer Influenza-Diagnostik mit Hilfe des Influenza/ RSV qPCR Assays von IDT auf dem cobas omni Utility Channel abgearbeitet – in bis zu drei Ansätzen pro Tag. Die Läufe waren zeitlich so angesetzt und gestaffelt, dass alles in der üblichen Laborzeit bis ca. 19 Uhr fertig wurde. Bei späten Proben lief das cobas 6800 System zusätzlich über Nacht, diese Ergebnisse lagen dann am Morgen



*cobas omni Utility Channel für LDT: auch Spitzenbelastungen innerhalb der üblichen Arbeitszeit meistern.*

nach Arbeitsbeginn vor. Theoretisch kann das System ca. alle 1,5 h ein neues 96-er Probenbatch aufnehmen und in ca. 2:45 h analysieren.

Die Testperformance auf dem cobas 6800 System ist genauso gut – wenn nicht sogar besser – wie mit unseren klassischen Real-Time-PCR-Verfahren, z. B. auf dem LC480 System (Roche) oder der Rotor-Gene Plattform (Qiagen). Hinzu kommt als großer Vorteil die „dramatische“ Minimierung der Handson-time, da Probenpräparation, PCR-Ansatzpipettierung und Auswertung vollautomatisch ablaufen. Die System-Software überträgt die Ergebnisse online in das Labor Informa- tionssystem (LIS).

Alles in allem haben wir aus der vergange- nen Grippesaison die Erkenntnis gewonnen, dass das cobas 6800 System für die Arbeit im molekularbiologischen Labor (auch und gerade beim Einsatz von LDT) eine große Arbeitserleichterung und ein nicht zu unterschätzendes zeitliches Einsparpoten- tial bedeutet. Nach unseren diesjährigen Erfahrungen sehen wir der Influenza-Saison 2018/2019 – was unsere diagnostischen Kapazitäten betrifft – deutlich gelassener entgegen.

\* **RSV:** Respiratory Syncytial Virus

\*\* **RFID** (radio-frequency identification): Technolo- gie für Sender-Empfänger-Systeme zum auto- matischen und berührungslosen Identifizieren, Beschreiben und Lokalisieren von Objekten mit- tels Radiowellen.

\*\*\* **Ct-Wert** (threshold cycle): Theoretische Größe, die den Anfang des exponentiellen Wachstums einer Kurve beschreibt, d.h. wenn die Fluores- zenz erstmals exponentiell über den Hinter- grundwert ansteigt.

### Quellen

- 1 <https://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0>
- 2 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/04/18/grippeimpfung-haette-5000-menschen- retten-koennen>
- 3 Arbeitsgemeinschaft Influenza: [https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2017\\_2018/2018-24.pdf](https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2017_2018/2018-24.pdf)

### Korrespondenzadresse



Dr. rer. nat. Heiko Petersen  
Leiter Molekulare Erregerdiagnostik  
MVZ Labor Dr. Fenner und Kollegen  
Bergstraße 14  
20095 Hamburg  
hpetersen@fennerlabor.de