

Vollautomation und intelligente Algorithmen

Qualitätsmanagement im Blutdepot

Neue Richtlinien und Gesetze stellen an die Dokumentation im Blutdepot des Krankenhauses so hohe Anforderungen, dass vollintegrierte Analysen- und Datenverarbeitungssysteme nahezu unverzichtbar geworden sind.

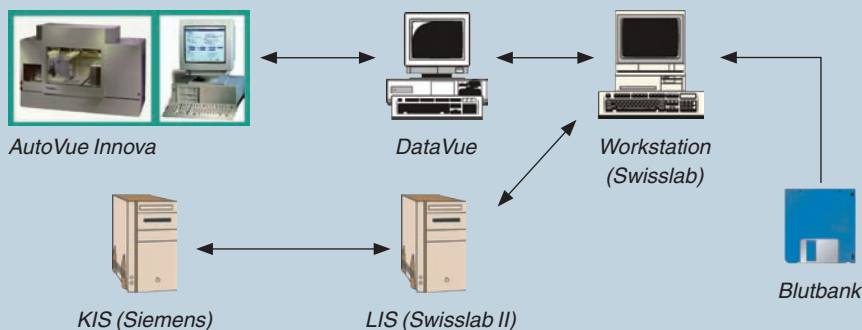
für die Dokumentationsvorschriften: Da Verwechslungen und Fehlbeurteilung von immunhämatologischen Befunden im wahrsten Sinne des Wortes tödlich enden können, müssen die Ergebnisse der Blutgruppenbefunde und der Verträglich-

Bluttransfusionsunverträglichkeit in das KIS übermittelt werden, so dass hier auch ein Betrag zur leistungsgerechten Verschlüsselung geliefert werden kann. Untersuchungen am Klinikum Traunstein haben gezeigt, dass für solche essentiellen Verschlüsselungen gerade wegen der Schwere des klinischen Falles oft keine Zeit bleibt; dabei ist es ein Leichtes, den korrekten ICD-Kode automatisiert aus der vorgeschriebenen Laboranalytik bzw. aus dem Transfusionsbericht abzuleiten und in die Krankenakte einzutragen.

Die Einrichtung und Pflege der Algorithmen ist einfach zu verstehen (wenn...dann) und wird in speziellen Kursen des Herstellers geschult. Nach etwa zwei Stunden sind die Anwender in der Lage, maßgeschneiderte Algorithmen für die individuellen Bedürfnisse des Hauses zu schreiben. Mit diesem Werkzeug haben Swisslab-Anwender in den unterschiedlichsten Laborbereichen bereits Regelwerke mit über 1000 Algorithmen erstellt und sich so ihr eigenes „Expertensystem“ geschaffen. ■

jh, hrb, gh

Für weitere Informationen:
Frey Computersysteme GmbH
Bergholzstraße 8, 12099 Berlin
Tel.: 030-626 01-0
www.swisslab.de



Integrierte Blutdepotlösung mit dem Analysensystem AutoVue Innova der Fa. Ortho und dem Labor-EDV-System Swisslab-II der Fa. Frey. Zwischen Analysengerät und Labor-EDV ist das DataVue-System von Ortho geschaltet, das ohne jeglichen Zeitaufwand auch eine komplette Chargendokumentation aller verwendeten Reagenzien gewährleistet und zusätzlich zur Konserververwaltung des Labor-EDV-Systems eine doppelte Dokumentation der gekreuzten Konserven bietet. Damit können auf zwei voneinander unabhängigen Systemen umgehend look-back-Verfahren und Rückrufaktionen von Blutkonserven durchgeführt werden. Da bei Lieferungen der Blutbanken die Informationen zur Konserve mittels Diskette oder per E-mail erfolgen, brauchen Konservendaten nicht mehr manuell erfasst zu werden, was Verwechslungen nahezu ausschließt. Ergebnisse der immunhämatologischen Untersuchungen können in das Krankenhausinformationssystem übertragen und zur Dokumentation eingesehen werden.

Beim Umgang mit Blutprodukten, insbesondere der Lagerung und Anwendung von Erythrozytenkonzentraten (EK), gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten, gewinnt die Qualitätssicherung zunehmend an Bedeutung. Neue Leitlinien und Richtlinien, das novellierte Transfusionsgesetz (S. 103) und GMP/GLP haben die Anforderungen an die Qualitätssicherung und Dokumentation erheblich erhöht. Noch ist strittig, ob auf Blutdepots in Krankenhäusern die Qualitätssicherungsmaßnahmen und Vorgaben der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmen (PharmBetrV) angewendet werden müssen, doch ist die Diskussion darüber ein deutlicher Hinweis auf die hohe Bedeutung des Qualitätsmanagements im Krankenhauslabor.

Um alle Forderungen in Zeiten von sehr knappen Ressourcen auch nur näherungsweise im Krankenhauslabor bzw. Blutdepot umsetzen zu können, ist eine EDV-gestützte Organisation unverzichtbar. Das gilt insbesondere

keit von Konserven durch Plausibilitätskontrollen abgesichert werden. Das Bild zeigt beispielhaft die Verbindung eines Vollautomaten für immunhämatologische Untersuchungen mit einem modernen und intelligenten Labor-EDV-System inkl. integrierter Konserververwaltung. Die Zuordnung gewünschter Blutkonserven erfolgt nach definierten Vorgaben und Algorithmen, wodurch neben der Blutgruppe auch die Rhesusformel, das Kellsystem, vorhandene Antikörper des Patienten bzw. bekannte, getestete Antigene der Konserve und das Verfallsdatum der Konserve berücksichtigt werden können. So ist es in der dargestellten Lösung möglich, Konserven mit seltenen Merkmalskonstellationen gezielt und vor dem Verfall für diejenigen Patienten auszugeben, die sie tatsächlich benötigen.

Zusätzlich können aus dem Labor-EDV-System über algorithmengesteuerte Prozeduren automatisch relevante ICD-Nummern zur Verschlüsselung im DRG-System wie z.B. T80.3 bei

Triki-Autoren diskutieren im Internet

Dieser Beitrag von Dres. Habermann (Deutschland) und Bürgi (Schweiz) ist ein Paradebeispiel für die Zusammenarbeit von Experten im Internet über Ländergrenzen hinweg. Mit Hilfe des IT-Werkzeugs Triki (s.S. 86) konnten sich die zehn Autoren dieses Sonderteils jederzeit und an jedem Ort einloggen, um mitzuschreiben und mitzudiskutieren. Dabei kamen auch Fachdialoge über Artikelgrenzen hinweg zustande, die beispielsweise auch dem Beitrag über Softwarelösungen auf S. 102 zugute kamen.

Ab 2006 soll Triki als Softwareprodukt weiterentwickelt und vermarktet werden.

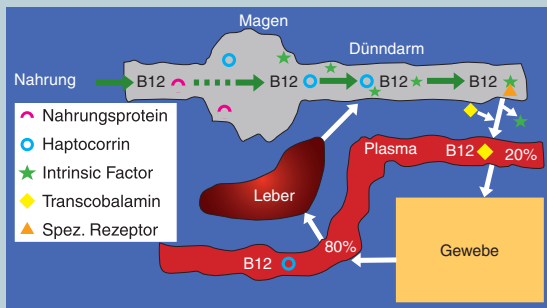
gh

Holo-Transcobalamin

Marker für Vitamin B12-Mangel

Vitamin B12-Mangel tritt häufig bei älteren Personen auf und bleibt aufgrund der unauffälligen Symptome oft unentdeckt. Da der Vitaminmangel irreversible neurologische Schäden hervorrufen kann, sollte die Diagnostik frühzeitig erfolgen. Der für den Transport im Blut verantwortliche Komplex Holo-Transcobalamin ist als diagnostischer Marker hierfür besonders geeignet.

1934 erhielten die Amerikaner Whipple, Minot und Murphy den Nobelpreis in Medizin für ihre Entdeckung, dass die bis dato unheilbare perniziöse Anämie durch die Aufnahme größerer Lebermengen mit der Nahrung therapierbar ist. Weitere Untersuchungen zum Wirkmechanismus förderten die essentielle Funktion des Vitamin B12 (Cobalamin) zu Tage.



Im Magen ist Cobalamin nach der Freisetzung aus der Nahrung hauptsächlich an das Protein Haptocorrin gebunden. Nach Dissoziation dieses Komplexes im oberen Dünndarmabschnitt bindet Vitamin B12 an ein vom Magen sezerniertes Glykoprotein, den Intrinsic Factor (IF). Der Komplex wird im unteren Ileumabschnitt rezeptorvermittelt auf der Membranoberfläche der Enterozyten aktiv absorbiert. Ein kleiner Anteil

Transcobalamin (TC) und Haptocorrin (HC) zusammensetzt.

Der Mangel an Vitamin B12 kann durch Fehlernährung oder durch physiologische Störungen der Vitaminaufnahme im Magen-Darm-Trakt auftreten. Zu den Risikopopulationen für einen Cobalaminmangel gehören u.a. ältere Menschen, Neugeborene und gestillte Kleinkinder von Vegetarierinnen sowie Personen, die an chronisch atrophischer Corpus-Gastritis leiden.

Liegt ein latenter Cobalamin-Mangel vor, nutzt der Körper zunächst die Vitamin-Speicher im Plasma und den Zellen, die sich dadurch leeren. In diesem Stadium ist HoloTC der einzige Marker, der pathologisch ausfällt.

Ein schwerer Vitamin B12-Mangel manifestiert sich dagegen in Form der perniziösen Anämie. Diese Erkrankung

an Cobalamin gelangt aber auch rezeptorunabhängig und damit passiv in die Enterozyten. In den Darmzellen verbindet sich B12 mit einem dritten Protein, dem Transcobalamin. Den resultierenden Komplex bezeichnet man als Holo-Transcobalamin (HoloTC). Über die portale Zirkulation erfolgt dann der Übertritt in die Blutbahn.

Für den Transfer in die Zielzellen bindet HoloTC an den TC-Rezeptor, der auf allen Zellen vorhanden ist. HoloTC ist damit die metabolisch aktive Form des Vitamin B12. An HC gebunden wird überschüssiges Cobalamin aus der Peripherie zur Leber transportiert.

Bildquelle:
Prof. Dr. Dr. Wolfgang Herrmann, Homburg.

Weder Tiere noch Pflanzen können Cobalamin synthetisieren; einzig Mikroorganismen sind in der Lage, dieses komplexe Molekül zu bilden. Die Aufnahme des Vitamin B12 erfolgt mit der Nahrung, hauptsächlich durch den Verzehr von Fleisch. Das Coenzym ist in praktisch allen tierischen Geweben enthalten. Für den Transport und die Resorption des Cobalamins existiert ein eigenes System, das sich aus verschiedenen Rezeptoren und Transportproteinen wie dem Intrinsic Factor (IF),

verläuft bei älteren Menschen häufig tödlich und ist charakterisiert durch erniedrigte Werte für rote Blutkörperchen und Hämoglobin, in Spätstadien auch gepaart mit neurologischen Ausfallerscheinungen. Da der Vitamin B12-Tagesbedarf bei nur ca. drei Mikrogramm liegt und die Leber große Mengen an B12 speichern kann, entwickelt sich eine perniziöse Anämie oft schleichend. Häufigste Ursache für schwere Verlaufsformen ist eine verminderte Fähigkeit zur Sekretion des Intrinsic Factors.

Biochemie des Vitamin B12

Das Vitamin B12 ist als Coenzym Bestandteil mehrerer Enzyme. Beim Säuger sind allerdings nur zwei Reaktionen bekannt, die das Vitamin katalysieren. Im ersten Fall ist B12 Bestandteil der Methylmalonyl-CoA-Mutase, einem Enzym, das in der Fettsäureoxidation Propionyl-CoA durch Isomerisierung in Succinyl-CoA umwandelt, im zweiten ist es in der Methionin-Synthase enthalten und an der Methionin-Biosynthese beteiligt. Die Aminosäure entsteht durch die Übertragung einer Methylgruppe auf Homocystein. Ein Vitamin B12-Mangel führt somit zu einer Akkumulation der MMA und zu einem erhöhten Homocysteinspiegel. Beide Parameter lassen sich im Serum und im Urin nachweisen und können für die Diagnostik eingesetzt werden. Allerdings können Erkrankungen wie Hypothyreose die jeweiligen Konzentrationen beeinflussen, so dass die Spezifität nicht unbedingt ausreichend ist. Der Homocystein-Spiegel ist z.B. ebenfalls bei einem Folat- oder Vitamin B6-Mangel erhöht.

Testverfahren

Für die Bestimmung des Vitamin B12-Status eignen sich demnach verschiedene Tests, aber nur HoloTC erlaubt den Nachweis des Vitaminmangels zu einem frühen Zeitpunkt, an dem noch keine funktionellen Störungen vorliegen. Vitamin B12 im Blut reagiert spät und ist deshalb am wenigsten sensitiv; erhöhte Plasmaspiegel von Methylmalonsäure und Homocystein sind sensitiver, dafür aber weniger spezifisch für einen Vitamin B12-Mangel.

Für HoloTC gibt es verschiedene Messverfahren, z.B. den RIA-Assay von Axis-Shield oder den ELISA von Nexo et al. (Clin. Chem. 2002; 48/3:561-562). Ein wesentlicher Fortschritt für die klinische Routine wird von der Automation des HoloTC-Tests erwartet. Bei Abbott ist derzeit ein Immunoassay für das AX-SYM System in Entwicklung. Er wird voraussichtlich im ersten Halbjahr 2006 verfügbar sein. ■

os

Weitere Informationen:

Dr. Joachim Mandler
Abbott GmbH & Co. KG/Diagnostics
Joachim.Mandler@abbott.com

Vom Widal zum Mikrochip

Multiplex-Serologie und mehrdimensionale Blots sind zwei von vielen Stichworten, die den Fortschritt in der Infektionsdiagnostik kennzeichnen. An die 80 Spezialisten aus ganz Deutschland hatten sich, eingeladen vom Labor Dr. Tiller und Kollegen, am 15. Oktober in München eingefunden, um Möglichkeiten und Grenzen der neuen Verfahren zu diskutieren.



Der Gastgeber des Multianalyt Workshops, PD Dr. F. Tiller, führte durch die Veranstaltung und gab zur Eröffnung einen Überblick über die Entwicklung: In der Infektionsdiagnostik wird einerseits der Erreger, andererseits die Immunantwort nachgewiesen. Während zum Nachweis des Erregers die Anzucht/Kultur, der Antigen-Nachweis und die DNA- und RNA-Detektion als Methode zur Anwendung kommen, wird die Immunantwort über KBR, HHT, Widal, IFT, EIA und Immunoblots bestimmt.

Grundlegend unterscheidet man in der Serologie zwei Testverfahren: sekundäre und Binding-Assays. Zu den sekundären Tests gehören Immunelektrophorese, komplementbindende KBR, hämagglutinierende und hämagglutinationshemmende Antikörper, Präzipitationsreaktionen, agglutinierende Antikörper und neutralisierende Antikörper. Die Sensitivität der sekundären Tests ist oft unzureichend.

Zu den primären Tests oder Binding-Assays zählen Methoden wie Radioimmunoassays, ELISA und EIA, Immunoblots oder Particle Bound Tests. Diese Methoden weisen eine hohe Sensitivität auf, sind schnell durchführbar und erlauben Automatisierung und Standardisierung.

Erfahrungen aus der Praxis

Neue Methoden wie die Multianalyt-Technologie standen im Fokus der Münchner Veranstaltung. Die Multianalyt Test-Panels können prinzipiell nach Wunsch zusammengestellt werden. Anregungen hierfür kamen von den Referenten des Symposiums in Hülle und Fülle. PD Dr. F. Schwarzmann demonstrierte Ergebnisse seiner Regensburg EBV-Arbeitsgruppe (Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg) mit einem EBV Multianalyt-Blot IgG/IgM auf Basis der Antigene p72 (EBNA1), p18 und p23 (VCA).

Dr. Schobel (VIRION\SERION) stellte erste Anwendungen für ein Impfpanel vor, das Diphtherie, Tetanus und Pertussis (bestehend aus den Antigenen PT und FHA mit einem IgG/IgA Simultannachweis) enthält. Die Multianalyt Technologie hat einen linearen Messbereich von drei bis vier log-Stufen, und die Empfindlichkeit übersteigt die üblicher ELISAs um den Faktor 5–10; die VK's für Intra- und In-

terassay lagen deutlich unter den für herkömmliche ELISAs typischen Werten.

Prof. Dr. Dr. F. Hofmann von der Universität Wuppertal, STIKO Berlin, diskutierte auf der Grundlage umfangreicher Durchsuchungs- bzw. Impfstudien Sinn und Unsinn von Impftiter-Bestimmungen. Dr. V. Fingerle verwies auf eine Summe von 38 Mio. Euro, die seitens der Kasernenärztlichen Vereinigung mittlerweile für Lyme-Serologie jährlich aufgewandt werden müssen; eine Tatsache, die verbesserte klinische Diagnostik einerseits und Rationalisierung der Serologie andererseits verlangt.

Auf die Bedeutung der klinischen Relevanz der infektionsserologischen Diagnostik legte PD Dr. Tiller auch in seinem Schlusswort den Akzent: Im Zeitalter von DRG's, DMP's und Evidence Based Medicine wird sich ein neues Verfahren nur dann durchsetzen, wenn es schnell und kostengünstig Informationen liefert, die unmittelbar relevant für „patient care“ und/oder „public health“ sind. Die SERION Multianalyt™ Technologie hält nach seiner Auffassung hierfür großes Potenzial bereit.

Eine Bindung an bestimmte Messgeräte hat VIRION\SERION erfreulicherweise vermieden: Eingesetzt werden können alle bereits jetzt in der Routine vorhandenen Geräte.

Entwicklungstrends in der Serologie

Kennt jemand noch einen Laborarzt, einen Mikrobiologen oder eine MTA, deren Arbeitsplatz „Wassermann-Labor“ hieß? August von Wassermann war ein Mitarbeiter Robert Kochs, der 1906 die von Bordet und Gengou 1901 erdachte Komplement-Bindungsreaktion (KBR) für die Lues-Diagnostik adaptierte. Der „Klassiker“ der Serologie wurde allerdings im Stuhllabor entwickelt, indem Gruber herausfand, dass man die von Widal und Durham 1896 zur Typisierung von Salmonellen entwickelte Agglutination auch zum Nachweis entsprechender Antikörper im Serum Erkrankter nutzen konnte. Die KBR zur Diagnostik-, Verlaufs- und Therapie-Kontrolle der Lues sollte über Jahrzehnte Hauptbeschäftigung der Serologen bleiben. Die KBR erwies sich zunehmend als universelles Instrument. Sie ermöglichte es, dass in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts virologische und parasitologische Diagnostik auch außerhalb von Speziallabors durchgeführt werden konnten. KBR stand - und steht gelegentlich immer noch - als Synonym für „Serologie“ schlechthin. Die große Revolution in den serologischen Labors fand in der Breite in den achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts statt und lässt sich auf zwei Ereignisse zurückführen: Die Entwicklung der Ligandenassays mit zunächst radioaktiver Markierung (RIA), später Enzym-Markierung (ELISA) und die Verbreitung der Mikrotiterplatte. Von nun an war es möglich:

- definierte Antigene, später auch maßgeschneidert rekombinant, zum Nachweis auch geringer Antikörperkonzentrationen einzusetzen;
- die klassenspezifische Immunantwort diagnostisch zu nutzen;
- die Serodiagnostik im großen Stil zu automatisieren.

So hat die Infektionsserologie ihren heutigen Stellenwert erhalten. Sie ist in vielen Labors die umsatzstärkste Abteilung, für viele Krankenhäuser der größte Posten der Rechnung für den Fremdversand. Auf dem Gebiet der Infektionsserologie tummeln sich Firmen, die mehrfach im Dutzend Kits für Serodiagnostik indizierter (und weniger indizierter) Fragestellungen offerieren. Serologische Diagnostik wird angeordnet, durchgeführt und interpretiert von Fachleuten, aber landauf und landab

auch von selbst ernannten Experten, die nie auch nur einen Patienten mit entsprechender Erkrankung gesehen haben. Das hat dazu geführt, dass allein das von der KBV bereitzustellende Finanzvolumen für Borrelien-Serologie ein Volumen von mittlerweile fast 40 Mio. Euro erreicht hat.

Und schon werden weitere Neuerungen in der noch immer - medizinisch wie kommerziell – erfolgverheißenden Infektionsserologie angekündigt: Für immer zahlreichere Indikationen – von Toxoplasmose bis Röteln, Pertussis bis EBV - stehen Blots zum Nachweis von Antikörpern gegen ein sorgfältig designtes Antigen-Spektrum des spezifischen Erregers bereit. Mikrochips einerseits und Multianalyt-/Multiplex-Systeme (bead technology) andererseits ermöglichen Serodiagnostik in völlig neuen Dimensionen. Die Bestimmung von mehreren Dutzend infektionsserologischen Parametern aus einer einzigen Serumprobe ist bereits möglich.

Sowohl die neuerliche Revolution der serologischen Methoden und Möglichkeiten als auch der unüberhörbare Ruf nach Ökonomisierung der Gesundheitssysteme zwingen zum Überdenken der geübten Praxis in der Serodiagnostik. Künftig lässt sich nicht mehr durchführen, was möglich ist. Künftig wird bezahlt, was notwendig ist. Notwendig ist Serodiagnostik nur dann, wenn sie klinische (d.h. Auswir-

Sekundäre Tests

- abhängig von der Multivalenz der Ag/AK
- diagnostische Antigene meist komplex
- oft wenig sensibel
- keine Ig-Klassen spezifische Diagnostik
- „biologische“ Tests : messen physiologische Antikörper-Effekte

Binding-Assays

- hohe Sensitivität
- Einsatz definierter/rekombinanter Antigene
- objektive qualitative und/oder quantitative Auswertung
- schnell, automatisierbar, standardisierbar
- Ig-Klassen spezifische Tests möglich

Grundprinzipien und Vor- und Nachteile serologischer Tests: Sekundäre Tests (z.B. KBR, Widal, HHT) und Binding-Assays (z.B. EIA, Immunoblot, Multianalyt).

kung auf künftige bzw. laufende Therapie ja/nein?) bzw. epidemiologische (also Risikogruppe ja/nein?, Impfung ja/nein?) Relevanz hat.

Was ist demnach zu tun? Die Indikations-Stellung zur Serodiagnostik muss streng nach der klinischen (bzw. epidemiologischen) Validität beurteilt werden und in entsprechende Leitlinien eingehen. Die Serodiagnostik sollte eine Stufendiagnostik sein:

- Suchtest mit breitem Spektrum und hoher Sensitivität.
- Bestätigungstest mit hoher Spezifität.

Die Wahl der Methode ist der klinischen (epidemiologischen) Fragestellung einerseits und ökonomischen Gesichtspunkten andererseits unterzuordnen.

In der Serodiagnostik der Zukunft werden akademische Eitelkeiten kaum,

gesunder ärztlicher Pragmatismus umso mehr gefragt sein. Unter solchen Vorzeichen betrachtet darf man davon ausgehen, dass technologische Neuerungen (wie beispielsweise die Multianalyt-Serologie) gefragt und zukunftsfruchtig sind. Andererseits wird uns der gute alte „Widal“ dort, wo er ausreicht, erhalten bleiben. „Se il presente non abbraccia il passato non c’è futuro“⁽¹⁾ ■

os, gh, ft

Priv.-Doz. Dr. med. F.-W. Tiller
Gemeinschaftspraxis
Dres. Tiller, Raßhofer & Kollegen
Bayerstr. 53, 80335 München
<http://labortiller.de>

⁽¹⁾ Ital. Sprichwort: Umarmt die Gegenwart die Vergangenheit nicht, gibt es keine Zukunft.

Die SERION Multianalyt™-Technologie

Dass technologische Neuerungen nicht immer aus Übersee stammen müssen, sondern durchaus Made in Germany sein können, beweist die in München vorgestellte SERION Multianalyt™ Technologie. Mit einer zehnköpfigen Gruppe junger Entwickler hat das Institut VIRION\SERION aus Würzburg innerhalb weniger Jahre praxisreife Panels von Tests für die Infektionsserologie entwickelt, die auf der so genannten Bead-Array-Technologie basieren. Im Gegensatz zu herkömmlichen Microarrays werden die einzelnen Reaktionsspot nicht auf einen festen Träger aufgebracht, sondern auf Beads mit 3 bis 8 µm Durchmesser.

Für jeden Erreger bzw. für jedes diagnostische Antigen eines Erregers gibt es eine eigene Beadsorte, die mit distinkten Intensitäten eines roten Fluorophors gefärbt und mit einem bestimmten Antigen beschichtet ist. Die Antigene reagieren mit den in der Probe vorhandenen Antikörpern nach dem üblichen Prinzip von Binding-Assays, und die

resultierenden Signale können in einem Durchflussszycyometer gleichzeitig gemessen werden. Bis zu 80 unterschiedliche Spezifitäten können so durch unterschiedliche Beladung der Beads zu einem Multiplex-Assay kombiniert und aus einer Patientenprobe in einer einzigen Kavität einer herkömmlichen Mikrotiterplatte abgearbeitet werden. Die Detektion erfolgt mit Hilfe von

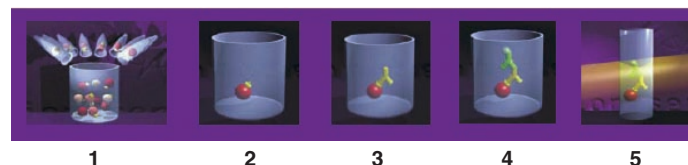
Fluoreszenzfarbstoff-markierten Anti-Human-Immunglobulinen im Durchflussszycyometer.

Institut Virion\Serion GmbH
Friedrich-Bergius-Ring 19
97076 Würzburg
www.virion-serion.de



virion\serion

Einfaches Testprinzip für komplexe Multianalyt-Panels



Zunächst wird das Multianalyt-Panel durch Zusammenmischen der entsprechenden Partikel definiert (1). Das Multianalyt-Panel wird in die Kavitäten einer Mikrotiterplatte vorgelegt (2) und Humanserum hinzupipettiert, wobei die spezifischen Antikörper binden (3). Als nächstes werden Konjugatantikörper beigefügt, die wiederum an die Humanantikörper binden (4). Die Detektion erfolgt im Durchflussszycyometer (5). Die Partikel inklusive der Immunreaktion lassen sich bei einer Laseranregung von 488 nm einzeln nachweisen.



Voll automatisierter Blutausstrich mit Advia Autoslide

Der neue ADVIA® Autoslide von Bayer HealthCare ist als integrierbare Option für das ADVIA® 2120 Hämatologie-System ein Gerät für die voll automatisierte Herstellung und Anfärbung von Blutausstrichen auf Objektträgern. Ausgelegt für mittlere bis große Probenaufkommen verarbeitet es bis zu 120 Objektträger in der Stunde nach benutzerdefinierten Kriterien. Für einen Blutausstrich benötigt das System nur 75 µl Blut aus der Patientenprobe.

Testberichten zufolge erfüllt das Autoslide-System die Erwartungen der Nutzer hinsichtlich einer leichten Handhabung, der Software, dem Arbeitsablauf, der Qualität der Ausstriche, der Anfärbung und der Verlässlichkeit.

Mit der Integration des ADVIA® Autoslide in das ADVIA® 2120 System stünden zwei äußerst effiziente Geräte auf einer platzsparenden Plattform zur Verfügung, bestätigt Tom Warekoi, Senior Vice President des globalen strategischen Marketings, Division Diagnostics, Bayer HealthCare AG.



Mit ADVIA® Autoslide Smart Sample können die Nutzer zum ersten Mal die Proben auf den Objektträgern nach Kriterien definieren, die auf der Morphologie, der Reihenfolge, Systemwarnungen und auf demographischen Kriterien basieren.

Das System arbeitet mit der Smart Smear-Technologie, d.h. keine Gefahr der Übertragung, eine fortschrittliche Tape-Technologie und regulierbare Blutausstrichprofile. Mit der Färbetechnologie Smart Stain werden für jeden Objektträger qualitativ hochwertige Einmal-Reagenzien bereitgestellt. Außerdem passen sich vom Nutzer definierbare Färbeprotokolle an die individuellen Wünsche an. ADVIA® Autoslide ist mit der Smart Software und einer flexiblen Nutzer-Schnittstelle ausgestattet. Die Daten werden in der ADVIA® 2120 Arbeitsplattform verarbeitet. ■

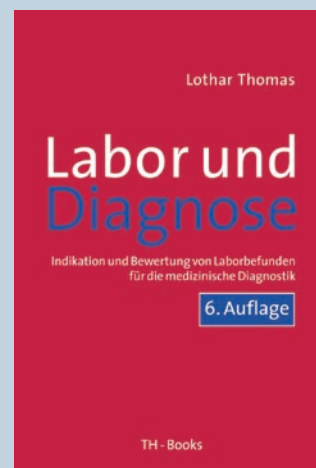
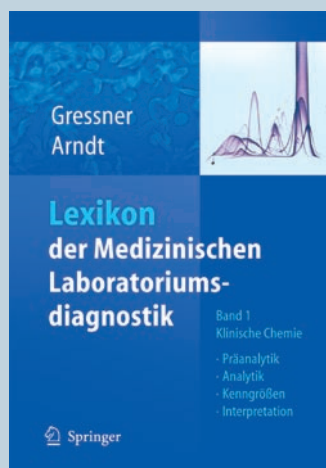
os

Buchbesprechungen

Zwei neue Standardwerke

Axel Gressner, Torsten Arndt:
**Lexikon der Med. Laboratoriums-
diagnostik, Band 1 Klinische Chemie**
Springer-Verlag Heidelberg
ISBN 3-54023660-0

Lothar Thomas:
Labor und Diagnose
TH-Books Verlagsgesellschaft
Frankfurt/Main
ISBN 3-98052155-9



Das Repertoire moderner labormedizinischer Verfahren inklusive molekularer und zellulärer Analytik, Präanalytik, Qualitätskontrolle u. v. a. erweitert sich zur Zeit rasant. Da fällt es dem Nichtspezialisten zunehmend schwerer, den Überblick in dieser wichtigen diagnostischen Disziplin zu behalten.

Das neue umfassende Lexikon bietet hier hervorragende Unterstützung. Es ist in Buchform und auf CD erhältlich, erscheint im März 2006 und umfasst auf knapp 2000 Seiten über 5000 Stichwörter mit detaillierten analytischen und medizinischen Informationen sowie allgemeines Wissen zum Umfeld der Labordiagnostik. Bemerkenswert ist die systematische Struktur und die Vielzahl der Grafiken und Tabellen, die den Stoff einprägsam und übersichtlich präsentieren.

Die breit gefächerten Beiträge sind ausschließlich von Experten des Fachgebiets verfasst – dafür garantieren allein schon die Namen der beiden Herausgeber Prof. Dr. Axel M. Gressner von der Universität Aachen und PD Dr. Torsten Arndt von Bioscientia Ingelheim.

Das Buch wendet sich an Ärzte aller Fachrichtungen, medizinisches und technisches Fachpersonal, Medizinstudenten und alle diejenigen, die in Krankenhausverwaltung, EDV, Industrie usw. mit Laboratoriumsdiagnostik im weiteren Sinn befasst sind. ■

Der „Thomas“ gilt seit mehr als einem Vierteljahrhundert als Bibel der Laboratoriumsdiagnostik. Die neue sechste Ausgabe umfasst über 2000 eng bedruckte Seiten, die sich in 52 Kapitel gliedern - von A wie Autoantikörper bis V wie Viruskrankheiten.

Allein aus diesen beiden Überschriften wird klar, worin sich das Buch von anderen Nachschlagewerken abhebt: Es ist weniger nach Tests als nach klinischen Entitäten geordnet, was den praktischen Bedürfnissen des Mediziners näher kommt. Ausnahmen wie „Prolactin“ oder „Enzyme“ bestätigen die Regel und zeigen, wie schwierig es nach wie vor ist, die ganze Komplexität des Fachs in eine durchgängige Taxonomie zu pressen. Über 1000 Laboruntersuchungen wurden nach organspezifischen, pathobiochemischen, funktions- und fachgebietsbezogenen Kriterien zusammengefasst.

Rund 100 Autoren garantieren, dass das Buch mit der gesamten Informationsfülle den neuesten Stand der Wissenschaft repräsentiert. Vor allem der Fachmann findet hier alle Informationen, die er für seine tägliche Arbeit in Klinik und Forschung, Konsiliardienst und Publikationstätigkeit benötigt. Hervorzuheben ist das Engagement des Diagnostika-Herstellers Dade Behring, der durch Kauf eines Teils der Auflage die Herausgabe wieder förderte. ■

gh

Watchdog 2006

Vernetzung auf allen Ebenen

Ab 1. Januar wird der DRG-Watchdog in gewohnter äußerer Form, aber mit neuen Daten wieder kostenlos im Internet stehen. Für 2006 gibt es zwei Schwerpunkte: Die Einbindung in



Mike Schenker aus Grafing bei München wurde auch in diesem Jahr wieder beauftragt, über 12.000 Diagnosen auf ihre Vergütungsrelevanz für die neuen 954 DRGs zu prüfen.

Seine ersten Analysen zeigen, dass die deutsche DRG-Systematik im Jahr 2006 erstmals relativ stabil bleibt.

Kontakt: schenker@mikeschenker.de

Krankenhaus-IT-Umgebungen durch KIS- und LIS-Firmen und die Unterstützung klinischer Pfade durch Konsensus-Empfehlungen für die Diagnostik.

Am 8. September 2005 einigten sich die Vertragspartner auf die Eckpunkte des G-DRG-Systems 2006, und am 18. November 2005 wurden die ersten lizenzierten Grouper freigegeben. Seither laufen die Arbeiten am DRG-Watchdog wieder auf Hochtouren, denn wie alle Jahre bleiben nur wenige Wochen Zeit, um einige Millionen denkbarer Konstellationen aus DRGs und Diagnosen auf ihre Vergütungsrelevanz zu prüfen. Als Ergebnis werden über 500.000 „Treffer“ erwartet, bei denen sich eine umfassende ICD-Kodierung auf die Höhe der Fallpauschale auswirkt. Erste Ergebnisse der Analyse zeigen, dass rund 150 DRGs mit knapp 3200 relevanten ICDs kombiniert werden können.

Das Projekt wird seit 2000 dankenswerterweise vom VDPGH Verband der Diagnostica-Industrie e. V. gefördert, ohne dessen Hilfe die Ergebnisse nicht kostenfrei im Internet verfügbar gemacht werden könnten (www.watchdog-online.de). Wie sehr dieser Service im Jahr 2005 geschätzt wurde, zeigen Tausende von Online-Zugriffen und knapp 1000 lokale Downloads. 60 Installationen wurden beim VDPGH registriert und von den Watchdog-Beauftragten des Vereins kostenlos betreut.

Die Vertragspartner Dt. Krankenhausgesellschaft und Versicherer haben das G-DRG-System 2006 deutlich erweitert, doch die Änderungen betreffen nicht wie in den Vorjahren die Struktur des Systems. Deshalb bleibt der DRG-Watchdog von der Bedienung und dem äußeren Erscheinungsbild her unverändert, nur die Inhalte der angezeigten Listen werden an die neuen Handbücher angepasst.

Ähnlich wie im Vorjahr basieren die Fallpauschalen in Deutschland kaum noch auf der mathematisch stringenten australischen PCCL-Systematik, bei der diagnoseabhängige Mehrvergütungen stets innerhalb einer DRG z.B. von B nach A oder von B nach C erfolgen. Vielmehr gibt es ein immer komplizierteres Regelwerk, das Sprünge zwischen den DRGs und über mehrere Stufen hinweg zulässt - mit schwer bis überhaupt nicht vorhersehbaren ökonomischen Folgen. Nur eine systematische Computersuche ist in der Lage, hier Transparenz zu schaffen. Es wird deshalb 2006 noch schwieriger sein, das wirtschaftliche Potenzial des Fallpauschalensystems ohne Hilfe von IT-Werkzeugen wie dem DRG-Watchdog auszuschöpfen.

In dieser Situation ist es unabdingbar, nicht nur für die Behandlung der Patienten, sondern auch für die Diagnostik interne Richtlinien festzulegen. Die Idee, medizinische Behandlungen in Form von strukturierten klinischen Pfaden (clinical pathways) durchzuführen, ist aus dem angelsächsischen Raum nun auch in Deutschland angekommen, aber bei der Diagnostik bleibt vieles weiterhin der individuellen Erfahrung und dem Bauchgefühl von Ärzten und Pflegepersonal überlassen. Angesichts der gewaltigen IT- und Organisationsprobleme, die die DRG-Umstellung mit sich brachte, ist es zwar verständlich, dass Diagnostikpfade gegenüber den eigentlichen Behandlungspfaden bisher oft zurückgestellt wurden, aber für den medizinischen und wirtschaftlichen Erfolg im Krankenhaus sind Diagnostik und Therapie gleich wichtig. Eingangs- und Abschlusslabor sind dabei das A und O jeder strukturierten Vorgehensweise.

Um die schwierige Aufgabe der „Pfadfinder“ durch den DRG-Watchdog besser unterstützen zu können, wird für die Version 2006 die Datenbank nach den erweiterten Kriterien neu strukturiert, die in der letzten Ausgabe publiziert wurden

(W. Hofmann, Trillium-Report 2005; 3: 80). Für den Watchdog-Benutzer wird sich dadurch nichts ändern, aber datentechnisch sind die Voraussetzungen geschaffen, um Informationen aus dem Watchdog in die Softwareprodukte von KIS- und LIS-Herstellern zu exportieren und in die hauseigene IT-Umgebung komplett zu integrieren. Damit wird erstmals auch die Möglichkeit gegeben sein, diagnostische Pfade für Online-Stationarbeitsplätze verfügbar zu machen.

Aus den Erfahrungen mit 60 registrierten Installationen geht hervor, dass es kaum technische, aber umso mehr organisatorische Probleme bei der Formulierung von Pfaden gibt. Als besondere Engpässe erwiesen sich personelle Kapazität und teilweise auch fachliche Kompetenz, da es an den meisten deutschen Krankenhäusern kaum hauptamtliche Laborärzte oder Klinische Chemiker gibt. Die üblicherweise mit der Labordiagnostik betrauten Internisten haben für zusätzliche Computerarbeit zur Pfadherstellung kaum Zeit.

Auf der anderen Seite ist es jedoch ohnehin nicht sinnvoll, in jedem Krankenhaus das Rad von Neuem zu erfinden. Deshalb ist für 2006 geplant, Laborexperthen über Stations- und Krankenhausgrenzen hinweg im Internet-Watchdog zu vernetzen und so auch kleineren Häusern Zugang zu evidenz-basierten Empfehlungen für eine treffsichere und ökonomische Diagnostik verschaffen. ■



gh, mw

Der DRG-Watchdog dient in erster Linie der Strukturierung des diagnostischen Vorgehens im Rahmen von clinical pathways. Selbstverständlich macht das Programm keinerlei Vorgaben, welche diagnostischen Wege das einzelne Haus beschreiten sollte. Die Internetversion (www.watchdog-online.de) enthält nur Vorschläge, die in der lokalen Installation nach den Vorgaben eines internen Entscheidungsteams formuliert werden können. Interessante Anregungen finden sich u.a. auf den Websites von Trillium (www.trillium.de/terpfade) und DPC-Biermann (www.dpc-akademie.de)

dml, gh

Sepsis

Ursachen einer komplexen Erkrankung

Sepsis ist eine oft tödlich verlaufende Erkrankung, die sich durch eine Entzündungsreaktion innerhalb weniger Stunden auf den ganzen Körper ausbreiten kann. Die Auslöser sind pathogene Mikroorganismen oder deren toxische Produkte. Ob und wie diese sich im Organismus ausbreiten, hängt von der Art, Virulenz und Anzahl der Erreger sowie dem Immunstatus des Betroffenen ab.

Der Hamburger Arzt Hugo Schottmüller definierte bereits 1914 die Sepsis als Einschwemmung pathogener Keime, die subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen auslösen, aus einem infizierten Herd in den Blutkreislauf. Eine klare Charakterisierung der Sepsis erfolgte aber erst 1991. In diesem Jahr legte ein Gremium des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) die unterschiedlichen Formen der Sepsis – Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock und Multiorganversagen – fest.

Septische Zustandsbilder entwickeln sich demnach kaskadenartig. Am Anfang steht die Infektion. Daraus kann das auch als Sepsis bezeichnete Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) entstehen, wenn bestimmte Grenzwerte hinsichtlich Körpertemperatur, Herz- und Atemfrequenz und der Leukozytenzahl unter- oder überschritten werden. Die schwere Sepsis ist dagegen charakterisiert durch mindestens ein Organversagen. Versagt zusätzlich das Herzkreislaufsystem, ist der Zustand des septischen Schocks erreicht.

Besonders nach größeren chirurgischen Eingriffen oder großflächigen Verbren-

nungen sind die betroffenen Patienten gefährdet, eine Sepsis zu entwickeln. Darüber hinaus gehören Menschen mit Diabetes, Krebs oder AIDS zur Risikogruppe. Aber auch gesunde Menschen können, ausgelöst durch eine Lungenentzündung, an Sepsis erkranken.

Krankheitsbild

Das komplexe Krankheitsbild Sepsis ist charakterisiert durch eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers auf eine nachgewiesene oder klinisch vermutete Infektion, die zu einer überschießenden Aktivierung verschiedener enzymatischer Kaskadensysteme im Organismus führt. Patienten mit schwerer Sepsis zeigen eine übermäßige Gerinnungsaktivierung bei gleichzeitig unterdrückter Fibrinolyse (Prozess der Auflösung von Blutgerinnseln, wie sie beispielsweise bei Thrombosen entstehen). Im Zuge dieser Aktivierungsprozesse kommt es zu Thrombenbildung in der Mikrozirkulation der Blutgefäße und zur Schädigung des Endothels, also der Zellschicht, die Herz-, Blut- und Lymphgefäße auskleidet. Die Folge sind Organdysfunktionen und Multiorganversagen, die die hohe Sepsis-Sterblichkeit verursachen.

Eine beginnende Sepsis frühzeitig zu diagnostizieren, ist nicht einfach. Warnzeichen sind schwer auszumachen. Erste Symptome deuten häufig auf eine harmlose Erkältung. Der Patient bekommt Fieber und Schüttelfrost, eine neu auftretende Verwirrtheit ist ein frühes, wenn auch nicht spezifisches Zeichen einer Sepsis. Breiten sich die Krankheitserreger weiter im Körper aus, wehrt sich der Organismus mit einer fulminanten Entzündung, die den ganzen Körper erfassen kann. Wer

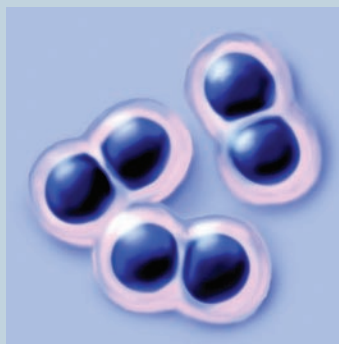
spätestens zu diesem Zeitpunkt nicht unter intensivmedizinischer Behandlung steht, schwebt in akuter Lebensgefahr. Die Giftstoffe der Krankheitserreger gelangen in den Kreislauf, wodurch andere Organe angegriffen werden. Die Herz- und Atemfrequenz steigt, der Blutdruck fällt. Am Ende steht der septische Schock: der Kreislauf bricht zusammen, die Organe versagen.

Therapiemaßnahmen

Patienten mit Sepsis werden in der Regel intensivmedizinisch behandelt. Zunächst gilt es, den Krankheitsherd – sofern möglich – chirurgisch zu entfernen und die Erreger mit Hilfe von Antibiotika zu behandeln. Daneben müssen die Grundfunktionen des Körpers gestützt und aufrechterhalten werden. So muss man den Sauerstoffgehalt des Blutes ständig kontrollieren und gegebenenfalls eine künstliche Beatmung durchführen. Zu den weiteren unterstützenden Maßnahmen gehören unter anderem Medikamente zur Herz-/Kreislauf-Stabilisierung sowie Nierenersatzverfahren. Für Patienten mit schwerer Sepsis ist darüber hinaus als Ergänzung zur Standardtherapie mit Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C) ein neuer Wirkstoff auf dem Markt.

Je früher das Pathogen eindeutig identifiziert ist, desto besser ist dies für eine wirksame Therapie, da anstelle eines Breitbandantibiotikums ein spezifisch auf den Erreger zugeschnittenes Antibiotikum eingesetzt werden kann. Durch einen mikrobiologischen Nachweis gelingt es allerdings nur in 50 bis 70 Prozent der Fälle, den auslösenden Erreger der Sepsis zu sichern. ■

os



Die Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* (links) und *Streptococcus pneumoniae* (Mitte) gehören ebenso zu den Haupterregern einer Sepsis wie der Pilz *Aspergillus fumigatus* (rechts).

Bildquelle:
Roche Diagnostics

Real-Time-Detektion

PCR-basierte Sepsisdiagnostik

Der LightCycler® SeptiFast Test von Roche Diagnostics ist ein neuer PCR-basierter Test zum frühzeitigen und schnellen Nachweis von Sepsis-erreger-DNA. In weniger als sechs Stunden erlaubt er aus drei Millilitern Vollblut die eindeutige Detektion von 25 verschiedenen Pathogenen.

Die detektierbaren Bakterien und Pilze stammen aus 20 therapierelevanten Gruppen und sind für rund 90% aller Sepsis-Fälle verantwortlich. Im Vergleich zu diesem Nachweisverfahren benötigen herkömmliche mikrobiologische Kulturverfahren zwei bis fünf Tage für einen Befund, bei Pilzen sind dazu teilweise sogar bis zu acht Tagen erforderlich. Der von Roche am Standort Penzberg in Zusammenarbeit mit Teams in Mannheim und Gent entwickelte Test, der methodisch auf der PCR basiert, identifiziert die Erreger auch dann, wenn die entnommene Probe nur äußerst geringe Mengen DNA enthält. Außerdem ist es möglich, mit seiner Hilfe Bakterien nachzuweisen, die bereits mit einem Antibiotikum behandelt werden und daher mit herkömmlichen Kulturverfahren nicht erfasst werden können.

Auch Pilze wie *Aspergillus fumigatus* oder verschiedene *Candida*-Arten lassen sich mit dem LightCycler® SeptiFast Test früh und eindeutig detektieren, was direkte Konsequenzen für das verordnete Antibiotikum hat. Da sich Pilze in der Blutkultur nur sehr schwer (*Aspergillus* unter 1%) und spät (bis zu acht Tagen) nachweisen lassen, ist dies von großer Bedeutung für die Therapie der betroffenen Sepsis-Patienten. Die benötigten Reagenzien werden unter höchsten Reinheitsanforderungen produziert und sind somit praktisch frei von Verunreinigungen mit mikrobieller Erbsubstanz, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigen würden. Dieses Qualitätsniveau der Reagenzien wird als so genannte MGRADE-Qualität bezeichnet. Um die Zuverlässigkeit des LightCycler® SeptiFast Tests zu ermitteln, wurden in einer multizentrischen Pilotstudie an den fünf europäischen Studienzentren Frankfurt, Bonn, Bergamo, Amsterdam und Kopenhagen 459 Blutkulturen mit Bluttest-Untersuchungen verglichen. Dabei ergab sich eine Übereinstimmung der beiden Verfahren von fast 80%. Die Sensitivität betrug rund 90%; außerdem ließen sich die Pathogene mit Hilfe

des neuen Nachweisverfahrens durchschnittlich 2,8 Tage eher identifizieren als mit herkömmlichen mikrobiologischen Methoden.

Hintergrund

Allein in Deutschland sterben Tag für Tag durchschnittlich 162 Menschen an Sepsis. Die umgangssprachlich oft als Blutvergiftung bezeichnete Erkrankung ist nach der koronaren Herzkrankheit und dem akuten Herzinfarkt damit die dritthäufigste Todesursache deutschlandweit. Trotz der Verbesserungen in der medizinischen Versorgung ist Sepsis somit immer noch eine der größten Herausforderungen der Intensivmedizin.

Gram (-)	Gram (+)	Fungi
Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Klebsiella (pneumoniae / oxytoca)	CoNS (Coagulase negative Staphylococci)	Candida tropicalis
Serratia marcescens	Streptococcus pneumoniae	Candida parapsilosis
Enterobacter (cloacae / aerogenes)	Streptococcus spp.	Candida krusei
Proteus mirabilis	Enterococcus faecium	Candida glabrata
Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Aspergillus fumigatus
Acinetobacter baumannii		
Stenotrophomonas maltophilia		

Liste der mit dem LightCycler® SeptiFast Test nachweisbaren Erreger.

Um die Sepsis-bedingte Sterblichkeit senken zu können, ist ein frühzeitiger und eindeutiger Erregernachweis dringend erforderlich. Denn erst nach Charakterisierung des Pathogens kann der Arzt den Patienten mit Hilfe einer erregerspezifischen und zielgerichteten Therapie wirksam behandeln. Bis zu diesem Zeitpunkt erhält der Betroffene ein unspezifisches Breitband-Antibiotikum. Untersuchungen haben ergeben, dass eine frühzeitige adäquate antimikrobielle Therapie die Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock entscheidend reduzieren kann. So betrug die Krankenhaussterblichkeit in einer Studie von Kollef und Mitarbeitern 42% bei Patienten, die eine nicht adäquate Antibiotikatherapie erhielten gegenüber 17,7% bei Patienten, die angemessen antibiotisch behandelt wurden (Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital

mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462-474).

Mit Hilfe des LightCycler® SeptiFast Tests liegt das Testergebnis bereits innerhalb von sechs Stunden vor. Damit kann das Behandlungsregime nach nur wenigen Stunden Therapiedauer bereits auf ein Antibiotikum umgestellt werden, das genau auf den oder die Erreger abgestimmt ist. Die „therapeutische Lücke“ ist somit deutlich verkürzt. Dadurch reduziert sich auch die Gefahr der Resistenzbildung, denn der häufige Einsatz von Breitbandantibiotika in Kliniken hat zur Folge, dass Krankenhauskeime zunehmend Therapie-unempfindlich werden.

Zudem kann der Einsatz des Tests dazu beitragen, die Ausgaben auf den Intensivstationen zu reduzieren. Die Behandlung eines Patienten mit schwerer Sepsis kostet im Durchschnitt rund 25.000 Euro insgesamt oder 1.500 Euro pro Behandlungstag. Damit ist die schwere Sepsis der Hauptkostenfaktor auf den deutschen Intensivstationen. Sie schlägt mit direkten Kosten in Höhe von rund 1,7 Mrd. Euro und 32% des Gesamtbudgets zu Buche. Hinzu kommen weitere 6,3 Mrd. Euro pro Jahr an indirekten Kosten zum Beispiel durch Arbeitsausfall oder vorzeitigen Ruhestand.

Der LightCycler® SeptiFast Test ist für das CE-IVD-markierte LightCycler® 2.0 Analysesystem ausgelegt und voraussichtlich ab Anfang 2006 kommerziell verfügbar. ■

Dr. Monika Mölders
Roche Diagnostics GmbH
Monika.Moelders@Roche.com