

Inkrementell oder radikal?

Ohne Innovation kein Fortschritt. Soweit herrscht Einigkeit. Aber wie viel Fortschritt ist sinnvoll und in welcher Zeit wünschenswert? Die einen mahnen zur Besonnenheit, den anderen kann es gar nicht schnell genug gehen.

In Vorlesungen über Innovationsmanagement lernen BWL-Studenten, dass diese zwei Vorgehensweisen als *inkrementelle* bzw. *radikale* Innovationen bezeichnet werden. Stetige Verbesserungen in kleinen Schritten sind typisch für etablierte Branchen, Technologiesprünge für junge Märkte.

Übertragen auf die medizinische Diagnostik bedeutet das:

Die etablierten Analysen- oder Bildgebungssysteme werden von Jahr zu Jahr etwas größer und leistungsfähiger, und dasselbe gilt für ihre Anwender und Hersteller: Sie fusionieren oder kaufen ein Unternehmen nach dem anderen und steigern so ihre Leistungskraft. Über aktuelle Beispiele inkrementeller Innovationen berichtet Trillium regelmäßig – in dieser Rubrik am Beispiel von „Flaggschiffen der Hämatologie“ oder der Akquisestrategie von Beckman Coulter. Sie stehen für etablierte Branchen und reife Märkte.



Aber zuerst einmal wird es auf der nächsten Seite „radikal“. Es geht um grundlegend neue Gerätekonzepte und diagnostische Strategien, nämlich um miniaturisierte Vielkanalanalysatoren im Handyformat und um Computerprogramme, die Diagnosen aus einem ungezielt erhobenen Datenmeer fischen.

Wer die Szene kennt, wird zu Recht einwenden, das alles sei schon vor 30 Jahren prophezeit worden und nie eingetreten, doch wir sagen nun vorher, dass sich die (diagnostische) Welt innerhalb des nächsten Jahrzehnts radikal verändern wird. Auch radikale Innovationen starten nicht senkrecht von heute auf morgen, sondern benötigen (oft lange) Vorlaufzeiten. Doch wenn ihre Zeit gekommen ist, gelingt ihnen der Durchbruch.

Wer den vorweihnachtlichen Brauch des Adventskranzes pflegt und dabei gelegentlich auf elektrisches Licht verzichtet, der wird verstehen, was gemeint ist: Erst eins, dann zwei, dann drei, dann vier ... und dann steht ganz plötzlich der ganze Raum im prächtigen Glanz der Christbaumkerzen. So etwa könnte es kommen.

mh, gh

Kein Gegensatz

Nur wenige Bereiche der Medizin müssen für einen so vielfältigen Abnehmerkreis ein so breit gefächertes Technologieportfolio anbieten wie die Labormedizin. Die Auseinandersetzung mit neuen Entwicklungen gehört daher zum täglichen Geschäft aller auf diesem Gebiet tätigen Ärzte, Wissenschaftler und der medizinisch-technischen Assistenz.

Innovation bedeutet auch, die inhaltliche Wertigkeit von Neuerungen kritisch zu beurteilen, Qualitätskriterien und klinische Relevanz zu beachten und unter den Vorzeichen einer ökonomisierten Laboratoriumsmedizin den Bestand nachhaltig zu sichern. Tradition und Fortschritt müssen dabei kontinuierlich in Einklang gebracht werden.

Manchmal werden nur inkrementelle Verbesserungen benötigt, zum Beispiel zur Erfüllung gesteigerter Qualitätsansprüche, manchmal ist radikales Umdenken, bedingt durch Technologiesprünge in der Analytik, gefordert. Im Rahmen der 15. Jahrestagung der IGLD im März 2010 werden wir zeigen, dass inkrementelle und radikale Innovationen kein Gegensatz sind.



Priv.-Doz. Dr. med.
Kai Gutensohn
Vorsitzender
der Interdisziplinären Gruppe für
Labormedizin und
Durchflusszytometrie (IGLD)
www.igld.de

swisslab
Medizinische Informationssysteme
www.swisslab.com | tel. +49-30-62 60 10

Zentrallabor
Mikrobiologie
Transfusion
Pathologie

Universitätskliniken
Krankenhäuser
Facharztlabore

Die diagnostische Informationsplattform



Bildquelle: © Jens Hilberger - Fotolia.com

Innovationen in der Diagnostik

Von der Telefonzelle zum Handy

Im nächsten Jahrzehnt werden die Großgeräte der Labordiagnostik durch leistungsfähige Vielkanalanalysatoren im Handyformat und weitere Hightech-Produkte abgelöst.

1998 gab die Bundesregierung eine Delphi-Umfrage in Auftrag, bei der rund 1000 Fachleute nach dem Muster des Orakels von Delphi ihre Prognosen für technologische Entwicklungen des 21. Jahrhunderts abgeben sollten. Einige davon wie die Entwicklung wirksamer HIV-Medikamente bis spätestens 2019 oder der Einsatz von Gentests für die Risikovorhersage bestimmter Krebsformen bis 2013 haben sich bereits bewahrheitet, so dass den Ergebnissen durchaus Vertrauen geschenkt werden darf.

Für die Zeit zwischen 2010 und 2018 prognostizierten die Experten die Entwicklung von Mikrosensoren zur Überwachung von Blutwerten im Körperinneren. Inzwischen sind Geräte zur kontinuierlichen Bestimmung des Glucosegehalts in der subkutanen Gewebeflüssigkeit oder für die intravasale pH- und Sauerstoffmessung auf Intensivstationen Realität. Wenn das prognostizierte Szenario wirklich eintreten sollte, dann müssten sich nicht nur die Hersteller von Blutabnahmesystemen und Laborgeräten, sondern auch die

Laborärzte und MTAs rasch nach neuen Betätigungsfeldern umsehen, denn zehn Jahre sind eine kurze Zeit.

Ganz so radikal wird der Wandel allerdings nicht sein, denn die kontinuierliche Überwachung von Laborwerten ist nur selten indiziert und mit gesundheitlichen Risiken verbunden. So stellte sich heraus, dass der in den USA beliebte Verichip, der Haustieren zur Überwachung eingepflanzt wird, in 10% der Fälle Krebs auslöst.

Jenseits solcher weit in die Zukunft reichenden Visionen haben Computersimulationen aber sehr konkret ergeben, dass die Zeit der gegenwärtig dominierenden Laborstraßen und Workcells etwa im Jahr 2020 aufgrund ganz normaler Marktmechanismen ausläuft. Die potenziellen Nachfolger in Form von POCT- und Hometesting-Geräten sind bereits im Einsatz. Auch wenn sie heute noch nicht in der Lage sind, den gewaltigen Arbeitsanfall eines Großlabors abzuarbeiten, so können sie doch als Vorbilder für eine Gerätegeneration dienen, die sich durch Miniaturisierung und einfache Bedienbarkeit auszeichnet.

Diese neuen Geräte werden sich vom Großlabor etwa so unterscheiden wie ein Handy von einer Telefonzelle. Und so wie heute niemand mehr meilenweit geht, um eine Telefonzelle zu finden, wird dann

auch niemand mehr Blutproben für Routineanalysen meilenweit transportieren.

Wahrscheinlich ist aber auch, dass es in zehn Jahren weiterhin Großlabors geben wird. Allerdings werden sie hochparallele Geräte einsetzen, die bei einer Analyse Hunderte oder Tausende von Werten produzieren. Der Preis pro Test wird dann wohl keine große Rolle mehr spielen, wohl aber die Auswertung der Datenflut.

gh

IGLD-Tagung 2010

18.-20.03.2010

Kongresszentrum Bad Sooden-Allendorf

AUTOMATISIERUNG
RATIONALISIERUNG
INNOVATION

Session Automation im Labor: inkrementell oder radikal?

G. Hoffmann (Grafrath) & J. Wessels (Göttingen)

- Die vierte Generation der Laborsysteme
- Totalautomationssysteme
- offene Automationssysteme
- Automationstrends am Point-of-Care)
- Parallel und miniaturisiert – Mikrosysteme
- Die Bändigung der Datenflut

Weitere Informationen: www.igld.de

Data Mining in klinischen Datensätzen

Rasterfahndung

In der medizinischen Diagnostik zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab. Mit Data-Mining-Verfahren kann man aus ungezielt erhobenen Daten wertvolle Erkenntnisse gewinnen.

Unter Data Mining (deutsch „Datenschürfen“) fasst man eine Vielzahl von Computerverfahren zusammen, die alle dazu dienen, Erkenntnisse aus großen ungeordneten Datensätzen zu gewinnen. Ein berühmtes Beispiel ist die Videoüberwachung von U-Bahnhöfen: Der Computer analysiert kontinuierlich Millionen von Pixeldaten pro Sekunde und erkennt aus dem Muster automatisch, wenn sich eine kritische Situation abzeichnet.

Die Verlockung ist groß, solche mächtigen IT-Werkzeuge auch in der medizinischen Diagnostik einzusetzen. Vor allem unter dem Zeitdruck in den Aufnahme-stationen der Krankenhäuser, der durch immer kürzere Verweildauern erzeugt wird, zeichnet sich ein Paradigmenwechsel von der traditionellen Stufendiagnostik zur umfassenden Profilanalytik ab. Man möchte gern in wenigen Minuten möglichst viele Daten erheben und daraus die richtigen diagnostischen und organisatorischen Schlüsse ziehen.

Bereits vor über 30 Jahren versuchten Ärzte, aus ungezielten „Laborlatten“ mit Cluster- und Diskriminanzanalyse Diagnosen abzuleiten. Doch damals waren Laborcomputer zu leistungsschwach und die

Datensätze der „Autoanalyzer“ zu klein, so dass der Durchbruch ausblieb. Mit exponentiell steigender Computerpower und Zahl der Labortests gewinnt das Data Mining nun aber nach langer Vorlaufzeit auch in der klinischen Routine an Bedeutung, zum Beispiel in der Präventivmedizin und Krebsdiagnostik oder bei der Auswertung von Massenspektrometrie-, Flowzytometrie- und Biochipdaten.

Die Abbildung zeigt an einem einfachen Beispiel, was gemeint ist. Die Laborwerte aus der Aufnahmestation eines Akutkrankenhauses wurden völlig ungeordnet eingelesen und in standardisierte Farb-codes umgewandelt, um sie miteinander vergleichbar zu machen. Anschließend sortierte der Computer die Zeilen (Tests) und Spalten (Patienten) nach größtmöglicher Ähnlichkeit. Das Ergebnis sind so genannte Cluster (engl. Haufen), die gegenwärtiges medizinisches Wissen korrekt widerspiegeln.

So erkennt der Computer im linken Bildteil, dass Ery, Hb und Hk zusammengehören und dass vor allem solche Patienten erniedrigte Werte aufweisen, bei denen gleichzeitig die Harnstoff- und Kreatininwerte stark erhöht sind. Natürlich kennt der Computer den Grund für seine „Erkenntnis“ nicht: Die Blutbildung wird durch EPO aus der Niere angeregt; bei einem Nierenschaden versiegt die Produktion und es kommt zur renalen Anämie.

Dieses eher triviale Beispiel wurde ohne große Computerpower mit einem Excel-Programm erzeugt. Es soll nur zum Nachdenken über einen möglichen Paradigmenwechsel in der Labordiagnostik anregen.

Data Mining in großen klinischen Datensätzen ist eine echte Herausforderung. Für Diagnostica- und IT-Hersteller eröffnen sich hier neue Möglichkeiten, den Weg für eine schnelle und effiziente Diagnostik durch neue Technologien zu ebnet.

Buchbesprechung

Thomas A. Runkler
Data Mining – Methoden und Algorithmen intelligenter Datenanalyse
 65 Seiten, 72 Abb., 7 Tab.
 24,90 Euro
 ISBN 978-3-8348-0858-5
 Vieweg+Teubner Verlag.



Dieses Buch wendet sich an Leser, die mit Informationstechnologie bereits vertraut sind und Data Mining praktisch einsetzen möchten. Es bietet einen knapp gefassten und hervorragend strukturierten Überblick über die aktuellen Verfahren zur Extraktion von „Wissen“ aus großen Datensätzen. Geeignet für Naturwissenschaftler, Ärzte und Informatiker, für Einsteiger allerdings etwas schwere Kost.

Inhalt

Der Data-Mining-Prozess · Daten und Relationen · Datenvorverarbeitung · Visualisierung · Korrelation · Regression · Zeitreihenprognose · Klassifikation · Clustering.

Nutzanwendung für die Diagnostik¹

Das Data Mining in klinischen Datensätzen lässt sich vereinfachend in drei Schritte gliedern:

1. Datenaufbereitung
2. Exploration
3. Klassifizierung

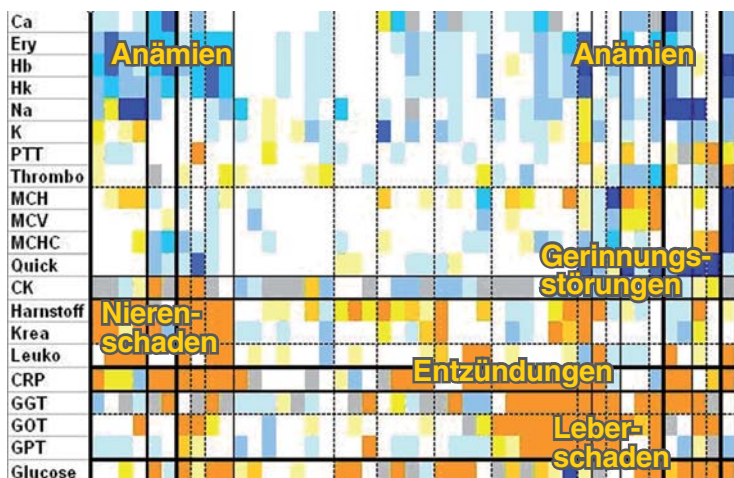
Bei einem typischen Data-Mining-Projekt verursacht die Datenaufbereitung etwa 80% des Gesamtaufwands, je 10% entfallen auf die Suche nach relevanten Wertemustern (Exploration) und deren Zuordnung zu bestimmten Krankheiten (Klassifizierung).

Kernpunkt der Datenaufbereitung ist die Normalisierung. Dabei werden die Absolutzahlen in Abhängigkeit von ihrem jeweiligen methoden- und gerätespezifischen Referenzbereich so umgerechnet, dass ein „normaler“ Wert zum Beispiel immer 0 ist (z-Transformation).

Die Exploration wird vor allem bei neuen Messverfahren eingesetzt, mit denen keine Erfahrungen vorliegen. Dies war zum Beispiel in den 1990er-Jahren bei Einführung der Biochips der Fall, als man noch nicht wusste, welche Krebsunterformen man damit entdecken würde.

Sind dann Testprofile und Diagnosen etabliert, kommen Klassifizierungsverfahren zum Einsatz. Sie gewichten und verdichten viele Messwerte zu einer einzigen Maßzahl (Klassifikator), die dann wie ein ganz normaler Laborwert über Referenzbereiche interpretiert wird.

¹ DGKL-Arbeitsgruppe Bioinformatik
www.dgkl.de/arbeitsgruppen/bioinformatik/



Das Ergebnis der explorativen Analyse ist eine „Datenlandkarte“, auf der sich interessante Farbreflekte – z.B. Verdachtsdiagnosen – aus dem Meer des Datenrauschens herausheben. In den Spalten stehen die Patienten, in den Zeilen die Tests (blau: erniedrigt, orange: erhöht, weiß: normal).

gh

Die Innovationsstrategie von Beckman Coulter

Im Anfang war die Orange

Kaum zu glauben, dass die Erfolgsgeschichte des Weltkonzerns Beckman Coulter mit einer Problemlösung für Orangensaftersteller begann. Mit der Übernahme der Labordiagnostiksparte von Olympus fügte die Firma gerade wieder einen weiteren wichtigen Baustein in das große Puzzle seines Angebots ein.



Dr. Arnold Beckman, Sohn bayerischer Einwanderer, gründete 1935 in Kalifornien die Beckman Instruments Inc., die durch die Erfindung des pH-Meters berühmt wurde. Das kleine Gerät löste damals ein großes Problem bei der Verarbeitung

von Zitrusfrüchten: Durch die Messung ihres Säuregehalts konnte entschieden werden, welche Früchte für die Saffherstellung geeignet waren und welche nur zur Produktion von billigen Chemikalien wie Zitronensäure taugten.

Die pH-Messung trug so nicht nur zum Markterfolg des berühmten Orangensaftproduzenten Sunkist bei, sondern wurde letztlich auch zu einer Schlüsseltechnologie der biochemischen Forschung und der Diagnostica-Industrie. Deshalb verdeutlicht Arnold Beckmans Erfolgsgeschichte auch, was den Unterschied zwischen Innovation und Erfindung ausmacht: Zum Er-

folg im Markt gehört neben der brillanten technischen Idee auch die Lösung eines drängenden praktischen Problems.

Diese Symbiose aus Erfindungsgeist und Nützlichkeit prägt auch heute noch den Innovationsanspruch des Unternehmens, das unter dem Namen Beckman Coulter zu einem der weltweit größten Anbieter für Laborautomations-, Labordiagnostica- und Life-Science-Produkte aufstieg. Ihr Gründer, der 2004 im Alter von 104 Jahren starb, ließ nach dem pH-Meter noch weitere Erfindungen wie das legendäre DU-Spektralphotometer folgen. 1997 übernahm Beckman den Hämatologiegeräte-Hersteller Coulter. Weitere Zukäufe und Kooperationen im Bereich der Immunchemie und Molekularbiologie führten zu raschem Wachstum.

Am 3. August 2009 schließlich konnte Beckman Coulter als vorläufig letzten Höhepunkt seiner strategischen Entwicklung die Übernahme der Labordiagnostiksparte von Olympus bekannt geben und damit die klinisch-chemische Produktlinie im Hochdurchsatzbereich komplettieren. Das Unternehmen beschäftigt nach dieser

Akquisition über 12.000 Mitarbeiter auf allen fünf Kontinenten. Die Orange spielt übrigens noch immer eine Rolle, denn der Hauptsitz ist in Brea im kalifornischen Orange County.

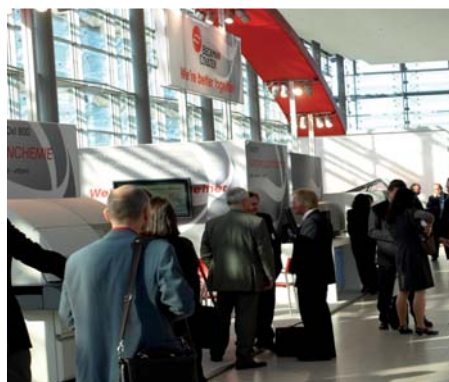
Die größte Herausforderung besteht nach Aussage der deutschen Geschäftsführerin Jutta Müller nun darin, den Anwendern zu vermitteln, dass das hohe Tempo der Unternehmensentwicklung in den letzten Jahren sowohl bestehenden als auch künftigen Kunden enorme Chancen für ihre eigene Weiterentwicklung bietet. Der Schlüssel dazu liegt in der langen Innovationskultur des Unternehmens, Erfindergeist in nützliche Problemlösungen umzusetzen.

An Problemen jedenfalls hat die Labordiagnostik im aktuellen Spagat zwischen Fortschritt und Kostendruck keinen Mangel. Wie sie aus Sicht von Beckman Coulter gelöst werden können, soll im folgenden kurzen Abriss der Firmenstrategien und Produktentwicklungen der verschiedenen Konzernbereiche dargestellt werden.

Klinische Chemie und Immunchemie

Für das klinisch-chemische Labor entwickelt Beckman Coulter künftig Systeme, die die jeweils besten Konzepte der eigenen SYNCHRON-Produktlinie und der neu hinzugekommenen AU-Linie vereinen. Damit wird die Voraussetzung geschaffen, die ganze Breite der labordiagnostischen Marktsegmente vom kleinen Satellitenstandort bis zum großen Universitäts- und Privatlabor abzudecken. In Kombination mit den UniCel-Immunchemie-Systemen ermöglichen die AU-Systeme auch Hochdurchsatzkonzepte für Serum-/Plasma-Workcells aus einer Hand. Der UniCel DxI 800 ist mit bis zu 400 Tests/Stunde der derzeit durchsatzstärkste Immunchemie-Analysator am Markt und weist mit über 60 Parametern ein umfassendes Analysenmenü auf.

Dass die Immunchemie die am stärksten wachsende Produktlinie des Unternehmens ist, liegt an der hohen Qualität der renommierten Immunoassays. Diese basieren auf den Assays von Hybritech und Immunotech. Sie wurden ebenso in den 1990er Jahren erworben wie die Access-Assays und -Systeme von Sanofi Diagnostics Pasteur.



Auf der DGKL-Jahrestagung in Leipzig stellte Beckman Coulter Anfang Oktober erstmals auch Geräte aus der ehemaligen Produktpalette von Olympus vor. Die Ausstellung zeigte neben den Neuentwicklungen für die Immunchemie, Hämatologie und Flowcytometrie (UniCel-Serie und Navios) auch Automationssysteme für die Präanalytik und Klinische Chemie (AutoMate und AU). Nur einen Monat später, am 3. November 2009, konnte die Krefelder Niederlassung mit Gästen aus ganz Europa eine Welturaufführung feiern – den AU5800 für das „Ultrahochdurchsatzlabor“.

Automation

Als „Juwel“ im ehemaligen Olympus-Portfolio gilt das als OLA bekanntgewordene Olympus-Labor-Automationsystem für die Prä- und Postanalytik, das nun unter der Bezeichnung AutoMate 1200 bzw. 2500 weitergeführt und -entwickelt wird. Mit über 150 Platzierungen in Deutschland hat es die Laborautomation entscheidend mitgeprägt. Sein besonderer Erfolg beruht nicht zuletzt darauf, dass Deutschland im Bereich der präanalytischen Laborautomation durch Persönlichkeiten wie den OLA-Entwickler Dr. Robert Hecht führend ist und dass neue effiziente Konzepte oft in unserem „Land der Tüftler“ zuerst etabliert werden.

Der US-Konzern Beckman Coulter trägt dieser Entwicklung Rechnung, indem er München als weltweiten Hauptstandort für die Forschung und Entwicklung der Klinischen Chemie und Automation gewählt hat. Das Team um Vice-President Dr. Helmut Köhler und Dr. Robert Hecht steht für Kontinuität, aber letztlich ist die Entscheidung auch Ausdruck eines Wandels von einem amerikanischen hin zu einem globalen Unternehmen. Dies findet vor allem Niederschlag in dem aktuellen Leitspruch Beckman Coulters: „We're better together“.

Das Resultat eines der ersten globalen Projekte konnte während der MEDICA-Woche in der deutschen Unternehmenszentrale in Krefeld besichtigt werden. Dort wurde am 18. November der neue AU5800 für den Ultrahochdurchsatzmarkt einem großen internationalen Publikum vorgestellt. Das neue Flaggschiff mit einem Durchsatz von bis zu 9.800 klinisch-chemischen Tests/Stunde kommt in der zweiten Hälfte des nächsten Jahres auf den Markt.

Zelluläre Analytik

Durch die Akquisition der Coulter Corporation erhielt das Unternehmen 1997 seinen heutigen Namen und erschloss sich zugleich den Markt der Hämatologie. Als einziger Diagnostica-Hersteller bietet es sowohl Analysensysteme für die klassische Hämatologie als auch für die Durchflusszytometrie an. Konzepte, die auf der Kombination beider Technologien beruhen, werden die zelluläre Analytik in den kommenden Jahren auf ein neues Niveau heben.

Das Fundament dafür wurde 2009 mit der neuen Hämatologiegerätegengeneration gelegt. Das Hämatologiesystem UniCel® DxH 800 ist der erste Vertreter einer neuen, modular konzipierten Gerätefamilie, die alle Abläufe intern automatisiert. Bereits Mitte nächsten Jahres wird zusätzlich der DxH Slidemaker/-Stainer präsentiert, dem in den nächsten Jahren weitere kombinierbare Systeme zur Spezialdiagnostik folgen sollen. Durch das HematoFlow-Konzept

– einem immunologischen Verfahren zur schnellen Unterscheidung zwischen Entzündung und Malignität – rückt die Hämatologie noch enger an die Durchflusszytometrie heran. Hier hat Beckman Coulter dieses Jahr mit dem Navios ein leistungsstarkes 10-Farb-Durchflusszytometer auf den Markt gebracht, das komplexe Analysen einem breiten Anwenderkreis zugänglich macht.

Molekular Diagnostik

Einen besonders dynamischen Unternehmensbereich stellt die DNA-/RNA-Analytik für die Molekularbiologie und -diagnostik dar. 2006 übernahm Beckman Coulter den weltweit größten Sequenzierdienstleister, die Agencourt Bioscience Corporation. Deren patentierte SPRI-Technologie ist für Beckman Coulter aus zwei Gründen strategisch sehr wichtig: Einerseits bereitet das Verfahren Nukleinsäuren mit höchster Reinheit auf, so dass es Hersteller von NextGen-Sequenziersystemen ausdrücklich empfehlen, andererseits ist die Technologie automatisierbar, da sie auf Mikropartikeln (beads) beruht. Als Hersteller vollautomatischer Pipettiersysteme ist Beckman Coulter somit in der Lage, durchgängige und standardisierte Automationslösungen für die Aufreinigung von Nukleinsäuren anzubieten. Diese spannenden Konzepte weisen auch den Weg für eine künftige Konsolidierungs-Strategie nach dem Muster der klassischen Labordiagnostik. Basierend auf den genannten Technologien und weiteren Patenten wird mit dem UniCel DxN derzeit die erste Plattform für die molekularbiologische Diagnostik von der Probe bis zum Resultat entwickelt.

Life Science

Eine leistungsstarke Life-Science-Abteilung gewährleistet schließlich den engen Bezug zwischen Diagnostik und universitärer Forschung und trägt dazu bei, frühzeitig wichtige Trends für die Diagnostik zu erkennen. Beckman Coulter ist Weltmarktführer in der Ultrazentrifugation sowie Hersteller leistungsstarker Systeme für die Proteincharakterisierung, Pipettierung bis hin zum Picoliterbereich, Partikelanalyse in der Nanotechnologie u.v.m. Aus diesen Bereichen erhält das Unternehmen ständig neue Anregungen für Entwicklungen in der Diagnostik, um auch zukünftig im Sinne von Arnold Beckman und im Sinne des neuen Wahlspruchs „We're better together“ wieder die spannendsten Lösungen für die Diagnostik von morgen zu bieten.

Dr. Markus Kaymer, Marketingleiter
mkaymer@beckmancoulter.com



Administration & Produktion

Die Deutschlandzentrale von Beckman Coulter liegt in Krefeld. Dieser Standort blickt bereits auf eine über 50-jährige Geschichte zurück. Neben allen administrativen Bereichen ist hier auch ein Teil der Reagenzienproduktion angesiedelt. Zudem finden in Krefeld Kundens Schulungen und Gerätedemonstrationen im eigens dafür designierten und frisch renovierten Schulungs- und Besucherbereich statt.

Beckman Coulter GmbH
Europark Fichtenhain B 13
47807 Krefeld
Tel. 02151/333-5; Fax -633
www.beckmancoulter.de



Forschung & Entwicklung

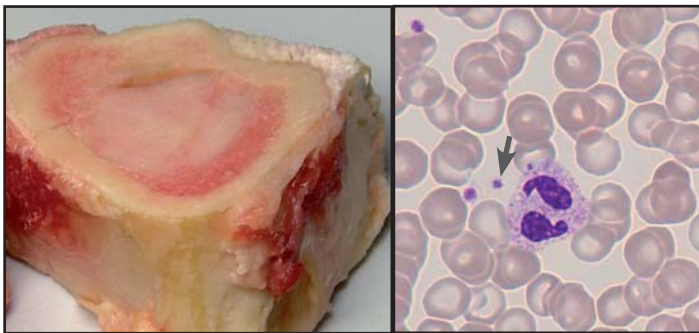
Am Standort München schlägt das Herz der Klinischen Chemie und Automation von Beckman Coulter: Hier wird das weltweite Netz von Forschungs- und Entwicklungszentren für diesen Bereich geleitet und koordiniert. Vor Ort befinden sich zudem das europäische AutoMate-Schulungszentrum sowie spezielle Produktionseinheiten.

Beckman Coulter Biomedical GmbH
Sauerbruchstraße 50
81377 München
Tel. 089/579589-0; Fax -3503
www.beckmancoulter.com

Produktübersicht

Flaggschiffe der Hämatologie

Blutbildautomaten bringen heute Technologien in die Routine, die noch vor kurzem Spezial- und Forschungslaboratorien vorbehalten waren. In der Tabelle werden Top-Systeme führender Hersteller verglichen. Sie erkennen vollautomatisch Formen und Funktionen, Subtypen und Reifegrad von Blutzellen – und das im Minutentakt.



Die Zellen des Blutes, im Volksmund auch Blutkörperchen genannt, werden im Knochenmark (links) gebildet und von dort in die Blutbahn ausgeschwemmt. Unter dem Mikroskop erkennt man im gefärbten Blutausschlag (rechts) drei Zelltypen: Die roten, kernlosen Erythrozyten, die weißen (hier violett gefärbten) Leukozyten mit ihren vielgestaltigen Zellkernen und die winzigen Blutplättchen (Thrombozyten, Pfeil). Blutbildgeräte charakterisieren diese drei Zelltypen und ihre diversen Untergruppen mit physikalischen und chemischen Methoden.

Kaum ein Lehrbuch oder Festvortrag zur Hämatologie kommt ohne das Zitat aus, Blut sei ein ganz besonderer Saft. Dabei müsste es eigentlich medizinisch korrekter heißen: „Blut ist ein ganz besonderes Organ“, nämlich das einzige flüssige. Bereits 1665, also rund 150 Jahre vor Goethes Faust entdeckte der Anatom Marcello Malpighi, dass Blut nicht einfach ein roter Saft ist, sondern aus Zellen besteht. Man unterscheidet drei Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen: Die Erythrozyten dienen dem Sauerstofftransport, die Leukozyten der Immunabwehr und die Thrombozyten der Blutgerinnung.

Veränderungen ihrer Form und Struktur, Anzahl und Häufigkeitsverteilung findet man bei primären Erkrankungen der blutbildenden Organe (Knochenmark, Lymphknoten) wie zum Beispiel Anämie (Blutarmut) und Leukämie (Blutkrebs). Häufig spiegeln sie aber auch Krankheiten anderer Organe, zum Beispiel Infektionen, Entzündungen oder Tumoren, wider. Deshalb hat die Hämatologie (griechisch „Blutlehre“) Querverbindungen zu vielen

medizinischen Fächern, insbesondere zur inneren Medizin und Onkologie, Labor-diagnostik und Infektiologie.

Automation mit großer Historie

Die Mechanisierung analytischer Prozesse hat in der Hämatologie eine lange Tradition. Zählgeräte für Blutzellen, die auf der Messung des elektrischen Widerstands beruhen, gibt es seit über 50 Jahren

(Wallace Coulter 1953), Durchflusszytometer für die Strukturanalyse mit Laserlicht seit gut 40 Jahren (Wolfgang Göhde 1968), und seit etwa 30 Jahren wird die mikroskopische Differenzierung der Leukozyten (großes Blutbild) schrittweise automatisiert. Standard ist heute die Unterscheidung von fünf Zelltypen

(5-part differential): Lymphozyten, Monozyten sowie neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten. Mit den nebenstehend aufgeführten Systemen kann man zusätzlich Subpopulationen auftrennen und ihren Reifegrad sowie krankhafte Veränderungen bis ins Detail analysieren.

Ihre beeindruckende Leistungsfähigkeit erreichen diese neuen Geräte dadurch, dass die Hersteller immer mehr chemische, physikalische und informationstechnische Verfahren auf einer einzigen Plattform vereinigen. Im Zeittakt von 30 bis 60 Sekunden werden so pro Patientenprobe Tausende von Zellen auf morphologische und funktionelle Kriterien hin untersucht. Das Ergebnis ist ein umfangreicher Laborbefund mit Zahlen, Grafiken und Texthinweisen. Auf S. 193 ist als Beispiel der Befundausdruck aus dem XE-5000 Case Manager von Sysmex gezeigt, der auch IT-basiert diagnostische Hilfestellung bei der Interpretation leistet. Alle Systeme haben auch robotische und informationstechnische Zusatzmodule für

Die Tabelle basiert auf Herstellerangaben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit.

	Kontaktdaten
Systemdaten	Breite x Tiefe x Höhe (cm)
	Gewicht (kg)
	Probenmaterialien
	Wartung
	Maximaler Durchsatz
	Messzeit/Einzelprobe
	Loaderkapazität
	Walk-away time
Analytik	Eingesetzte Technologien
	Spezielle Parameter R = rotes Blutbild, W = weißes Blutbild, P = Platelets
Automation	Präanalytik, Probenmanagement
	Postanalytik, Auswertung und Statistik
	Besonderheiten

Abbott GmbH & Co. KG	Axon Lab AG	Beckman Coulter GmbH	Siemens Healthcare Diagnostics GmbH	Sysmex Deutschland GmbH
				
CELL-DYN® Sapphire	ABX Pentra DX 120	UniCel® DxH 800	ADVIA® 2120i	XE-5000 Case Manager
Dr. Robert Müller Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tel. 06122/58-1741 robert.mueller@abbott.com www.abbottdiagnostics.de	Jeanette Fehlmann Heinrich-Otto-Straße 1 73262 Reichenbach/Stuttgart Tel. 07153/9226-0 info@axonlab.de www.axonlab.de	Dr. Jürgen Buschmann Europark Fichtenhain B 13 47807 Krefeld Tel. 02151/333-785 jbuschmann@beckmancoulter.com www.beckmancoulter.de	Michael Britschock Ludwig-Erhard-Straße 12 65760 Eschborn Tel. 06196/7713-1017 michael.britschock@siemens.com www.siemens.com	Dr. Klaus Hofmann Bornbarch 1 22848 Norderstedt Tel. 040/534 102 0 hofmann.klaus@sysmex.de www.sysmex.de
122 x 76 x 81	117 x 55 x 75, 167 x 55 x 75 ⁹	76 x 79 x 95, 76 x 79 x 180 ¹	141 x 68 x 86	71 x 92 x 72 ²
170	110 bzw. 170 ⁹	117 bzw. 240 ¹	193 ³	93 ²
EDTA Vollblut, andere Probenmaterialien möglich	EDTA- und Citratblut, andere Körperflüssigkeiten ^{4,5}	EDTA Vollblut, andere Körperflüssigkeiten ^{4,5}	EDTA Vollblut, andere Körperflüssigkeiten ^{4,5} , Urin möglich	EDTA Vollblut, andere Körperflüssigkeiten ^{4,5} , CAPD
Echtzeitdiagnose und Fernwartung des Systems über AbbottLink, Service-Hotline	Service-Helpline; modulare Wartungsverträge; Fernwartung möglich	5 Min. wöchentlich; Sofortdiagnostik und Fernwartung über PROService®-Anschluss	Integr. Wartungsprotokoll, techn. Wartung 1x/Jahr, Service-Hotline, Fernwartung möglich	Modulare Wartungsverträge; Service-Hotline, Fernwartung möglich
106 Proben/h	120 Proben/h	105 Proben/h	120 Blutbilder/h oder 74 Retis/h	150 Proben/h ⁶
59 Sek.	30 Sek.	34 Sek.	30 Sek.	58 Sek.
100 Proben	100 Proben	100 Proben	150 Proben	100 Proben
55 Min.	50 Min.	55 Min.	85 Min.	40 Min.
MAPSS ⁷ -Technologie, Fluoreszenz-Flowzytometrie, Impedanz, Absorption, Thrombo immunologisch	(Fluoreszenz-) Flowzytometrie, Lipidfärbung mit Chlorazol Black E, Absorption, Impedanz, Impulsadditionsverfahren	7-dimensionale flowzytometrische digitale Morphologie (FCDM), Impedanz	Laserstreulicht, Absorption, Peroxidasefärbung, Hb direkt und photometrisch	Fluoreszenz-Flowzytometrie, Impedanzmessung, RF ⁸ -Widerstandsmethode
Normoblasten (R), CD61-Messung (P), ab Q1/2010 erweiterte Erytmorphologie und Anämiediagnostik (R), akt. Thrombo (P)	Erweiterte Retikulozytenanalytik (R), Normoblasten direkt oder über Reflex Testing (R), Differenzierung unreifer und atypischer Zellen (R, W).	erweiterte Anämiediagnostik: LHD%, MSCV, MAF/RSF (R) erw. Differenzierung: MNEV, MNES, MLYV, SMOV (W), opt. Thrombomorphologie (P)	Plausibilitätsprüfung: MCHC:CHCM (R) LeukoP:LeukoB (W) Peroxidaseindex (W) 2D-Thromboanalyse (P)	erweiterte Anämiediagnostik: RET-He, %Hypo/Hyper-He u.a. (R), Fragmentozyten (R) Erw. Differenzierung: IG, HPC u.a. (W), IPF (P)
Ausstrich- und Färbeautomat Cell-Dyn SMS, Steuerungsoption für Probensortierer	ABX SPS - Ausstrich- und Färbeeinheit. Option: ABX Sat RL Sortierungsroboter	Ausstrich-/Färbeautomat (ab 2010), Probenvorbereitung für Flowzytometrie in Entwickl.	ADVIA Autoslide (Ausstrich- und Färbeautomat)	Färbe- und Ausstrichautomat, Probensortierer und digitale Morphologie
Linux-Systemmanager, gleitende Mittelwerte, optionale Middleware mit frei programmierbarem Regelwerk und Archivierung digitaler Bilder	ABX Multi-Link Systemmanager, benutzerdefinierte Regeln für Validierung, Rerun und Reflex-Testing. ABX SAT TA 5000+ Sekundärsortierung und Archivierung	Datenbank (40.000 Patienten); Expertensystem mit ISLH-Census-Regelwerk; adaptierbares Regelwerk; Reflex/Rerun-Steuerung; XB, XM, csv-Export als *.csv-Tabelle	Systemmanager, automatische Blutbilderstatistik, optional Hämatologie-Middleware (digitale Bildspeicherung und Auswertung), Steuerung von Sortern und Fremdsystemen	Blutbilder-/Messestatistiken; IQAS ONLINE: internationaler, externer QC-Service über Internet; SIS: Etabliertes Regelwerk zur techn. Validation (Blutbild, Körperflüssigkeiten)
Nur 4 Reagenzien (plus Reti-Reagenz), autom. CD3, CD4, CD8 Lymphozytentypisierung, monoklonale Antikörperapplikationen (Leuko, Ery, Thrombo), autom. Thrombozytenzählung (CD61), erweiterte Anämie- und Thrombozytendiagnostik (in Entwicklung-2010)	5 Reagenzien für alle 45 Parameter (auch zyanidfreie Reagenzien verfügbar); für Veterinärproben geeignet (außer Reptilien/Vögel); Option: ABX QCP Peer Group Modul	Verbindung mehrerer Systeme (s.S. 193), Probentransport mit Magnetantrieb, hochauflösende Zellanalytik (29 Informationen in sieben Dimensionen), nur fünf Reagenzien, frei von Formaldehyd und kanzerogenen Fluoreszenzfarbstoffen	Dezidierte Anämiediagnostik, Thrombozytenaktivierung (evaluiert gegen CD62P-Selektin), Knochenmark- und Stammzellmonitoring, Leukämie-Präklassifikation (Systemsignale, PANDA), Multispezies-Software (alle Tierarten außer Reptilien)	Erweiterte Anämiediagnostik, Knochenmarksanalytik mögl., XE-5000 Case Manager: integrierte diagnostische Hilfestellung u.a. bei Thrombozytopenien, mikrozytären Anämien oder Monozytosen (s.S. 193)

Fußnoten

¹inkl. Unterschrank

²inkl. Sampler

³inkl. Probennehmer

⁴Liquor, Ascites

⁵Pleura- und Synovialflüssigkeit

⁶300/h im TWIN-Konfiguration

⁷Multiple Streulicht-Analyse

⁸Radiofrequenz

⁹inkl. Ausstricheinheit

Ziele gemeinsam erreichen.



Wir kennen und verstehen Ihre Anforderungen – dank über 20 Jahren Erfahrung im Markt.

Axonlab ist ein Distributions-, Dienstleistungs- und Produktionsunternehmen, das in den Bereichen medizinische Labor Diagnostik, Life Science und Software tätig ist.

Umfassende Produkte-Portfolios bieten wir in folgenden Bereichen:

- Hämatologie
- Klinische Chemie
- POCT
- Diabetes HbA1c
- Mikro- und Molekularbiologie

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.axonlab.de oder unter +49 (0)7153 9226-0.

Axonlab
connecting ideas

die Probenvorbereitung, Prozesssteuerung und Datenauswertung. Ein vollautomatisches „Kraftpaket“ für den Hochdurchsatzbereich, der UniCel DxH 800 von Beckman Coulter, wird auf Seite 194 im Detail vorgestellt.

Trotz Komplexität robust

Das wesentliche Charakteristikum der hier vorgestellten Systeme sind Hightech-Komponenten, insbesondere laserbasierte Streulicht- und Fluoreszenzmessung (mit und ohne monoklonale Antikörper). Der bereits legendäre Peroxidase-Index des ADVIA 2120i von Siemens wurde vor gut zwanzig Jahren in die Leukozyten-differenzierung eingeführt; der ABX Pentra DX 120 von Axon Lab verwendet Chlorazol Black E für die Anfärbung der Leukozyten. Der CELL-DYN Sapphire von Abbott bietet eine Fluoreszenz-Flowzytometrie, die man bislang nur in Spezialgeräten fand; sie ermöglicht routinemäßig die Lymphozytentypisierung mit monoklonalen Antikörpern (CD3/CD4, CD8) für die HIV-Verlaufsbeobachtung und ist auch für frei definierbare MAK-Applikationen offen.

Angesichts dieser zum Teil äußerst empfindlichen Technologien ist es erstaunlich, dass alle Flaggschiffe der Hämatologie robust unter laborüblichen Umgebungsbedingungen segeln (z.B. Luftfeuchte bis mind. 80%, Standardanschluss 220 V). Nur die zulässigen Temperaturgrenzen von 15° bis 20° nach unten und 30° bis 35° nach oben können unter Umständen eine Raumklimatisierung erforderlich machen.

Reifepfung

Unter physiologischen und pathologischen Bedingungen findet man im Blut neben reifen Zellen auch deren Vorstufen. Unerwartete Berühmtheit erlangten kürzlich im Rahmen der Dopingdiskussion die jugendlichen roten Zellen (Retikulozyten): Erhöhte Werte der Eisschnellläuferin Claudia Pechstein sprechen für eine Stimulierung der Blutbildungsrate – ob natürlich oder künstlich ausgelöst, sei dahingestellt. Ganz generell ist eine Vermehrung jugendlicher oder unreifer Zellen des roten und weißen Blutbilds Zeichen erhöhter regenerativer, reaktiver oder bösartiger Zellproduktion.

Unter dem Mikroskop sind diese Zellen nur mit erheblichem Aufwand zu entdecken und in Frühstadien einer Erkrankung auch leicht zu übersehen. Alle hier vorgestellten Systeme verfügen über ausgefeilte Technologien, um die Analyse junger und unreifer Zellen zu automatisieren und seltene Zellen zuverlässig zu detektieren, zum Beispiel über den Hämoglobinge-

halt der Retikulozyten (Reti-Hb, Ret-He) oder IG% und IPF für Leuko- bzw. Thrombozyten (Sysmex). Ein analytischer Spezialaspekt bei der Automation ist die Verwechslung kernhaltiger roter Vorstufen (NRBC) mit Leukozyten oder die Verfälschung von Thrombozytenwerten durch Aggregate. Alle Hersteller treiben deshalb hohen Aufwand für die Plausibilitätsprüfung, z.B. MCHC:CHCM und LeukoP:LeukoB für das rote und weiße Blutbild (Siemens) oder Kombination von Impedanz, optischen Verfahren und CD61-Antikörpern für Thrombozyten (Abbott). Auch die Differenzierung der Anämien ist allen Herstellern ein Anliegen und wird auf unterschiedlichste Weise gelöst. Die Reihe interessanter neuer Parameter, z.B. SMOV für die Erkennung der Malaria (Beckman Coulter) oder HPC für hämatopoetische Stammzellen (Sysmex) ließe sich noch lang fortsetzen.

Prä- und Postanalytik

Automationssysteme der aktuellen dritten Generation zeichnen sich aber nicht nur durch Konsolidierung verschiedener analytischer Technologien auf einer Plattform aus, sondern auch durch Integration in den gesamten Arbeitsfluss vom Probeneingang bis zur Befundausgabe. Ein Probensortierer ist bei Sysmex integriert, die übrigen Geräte können Fremdsysteme per Software ansteuern. Axon Lab bietet eine modulare Lösung mit Sortierer und Probenarchiv an.

Alle aufgeführten Systeme verfügen ferner über einen integrierten oder modular anschließbaren Ausstrich- und Färbeautomaten, der pathologische Proben aufgrund programmierbarer Regeln (*Reflex Testing*) für die manuelle Differenzierung vorbereitet. Optional können über eine Middleware mikroskopische Bilder auch digital erfasst, ausgewertet und archiviert werden (Beckman Coulter, Siemens, Sysmex).

Im Rahmen der Qualitätskontrolle und Validation ist schließlich ein Trend zur externen web-basierten Unterstützung zu erkennen, z.B. bei Sysmex mit dem internationalen QC-Service IQAS online und bei Axon Lab über die Mutterfirma Horiba ABX mit dem QCP Peer Group Modul.

Als Fazit bleibt zweierlei festzuhalten: Die Automationssysteme der Hämatologie eröffnen neue Dimensionen für die Analytik und ihr perianalytisches Umfeld und sind dem Mikroskop als Goldstandard oft ebenbürtig oder überlegen. Und: Die Flaggschiffe der führenden Hersteller bieten vieles, aber keiner bietet alles; es lohnt sich, vor einer Kaufentscheidung sorgfältig zu vergleichen.

Zusammenfassung für den eiligen Fachleser: Das bieten die neuen Systeme

Rotes Blutbild

Die Zahl der Parameter des roten Blutbildes hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen; insbesondere sind Erythrozytenmorphologie und quantitative Nachweise kernhaltiger Vorstufen heute Standard. Auch die Bestimmung der Retikulozyten wird routinemäßig angeboten und beinhaltet zusätzliche Retikulozyten-spezifische Parameter, z.B. den Hämoglobingehalt des Einzelretikulozyten und diverse Reifungsindizes. Der Hb-Gehalt der Retikulozyten ist für die Differenzierung der Anämien und die daraus resultierenden therapeutischen Optionen von Bedeutung (z. B. Thomas-Plot).

Weißes Blutbild

Bei der Differenzierung der Leukozyten geht der Trend mehr und mehr zu Fluoreszenzfarbstoffen und optischer Messung, wobei verschiedene Streulichtwinkel als Kriterium herangezogen werden. Auf diese Weise lassen sich auch myeloische Vorläuferzellen sicherer erkennen und teilweise sogar bereits quantifizieren. Daneben kann die biologische Aktivität

der neutrophilen Granulozyten, zumindest für Forschungszwecke, gemessen werden. Seltene Zellen des Knochenmarks, die normalerweise nicht im peripheren Blut vorkommen, sind ebenfalls zuverlässiger nachzuweisen und zu differenzieren.

Auch bei den lymphatischen Zellen punkten die neuen Analysensysteme; hier rückt die Differenzierung unreifer mononukleärer Zellen, Monoblasten oder atypischer Lymphozyten in den Fokus, und einige Geräte ermöglichen auch den routinemäßigen Nachweis von CD4- und CD8-positiven Zellen.

Thrombozyten

Die Messung von Thrombozyten erfolgt immer öfter simultan mit Hilfe des Impedanzprinzips und optisch. Dadurch werden viele Interferenzen wie z. B. falsch hohe Werte durch eine Mikrozytose der Erythrozyten oder falsch niedrige durch Riesenthrombozyten aufgespürt. Ebenso sind morphologische Kriterien wie die Thrombozytenverteilungsbreite als Parameter neu und haben in der Zwischenzeit Einzug in die tägliche Praxis gefunden.

Sonstiges

Erwähnenswert ist schließlich, dass einige Systeme nicht nur menschliches Blut sondern auch andere Flüssigkeiten als Analysenmaterial akzeptieren. Sie werden zum Beispiel zur Analyse von Körperflüssigkeiten wie Aszites oder Lavagen, Liquor und Urin sowie für tierisches Material in der Veterinärmedizin eingesetzt. Obligat ist es in der Zwischenzeit möglich, einen Färbe- und Ausstrichautomaten direkt anzubinden und dadurch eine optimale Qualität des Ausstriches zu gewährleisten. Somit ist die ideale Voraussetzung für eine morphologische Differenzierung mittels Videounterstützung geschaffen.



Prof. Dr. med.
Hansjörg Baum
Ludwigsburg
hansjoerg.baum
@kliniken-lb.de

Was kann die hämatologische Routineanalytik heute für die Diagnostik leisten?

Das gute Zusammenspiel zwischen Klinik und Labor ist ein wesentlicher Beitrag für eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik rund um die Uhr. Entsprechend den Anforderungen aus der Klinik liefert das Labor Routine-Analytik für die Hämatologie in Form von kleinem Blutbild, großem Blutbild und der Retikulozytenzählung. Für Sysmex bedeutet Routineanalytik jedoch mehr: Die spezielle Technologie der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie ermöglicht die Erkennung von Besonderheiten im Blut über die klassischen Parameter hinaus. Sysmex hat das Spektrum an Messgrößen über die Jahre kontinuierlich erweitert, immer mit dem Hinblick auf klinischen Nutzen und natürlich exakte und standardisierte Messbarkeit. Die neuen Parameter werden in Studien evaluiert, und viele sind inzwischen klinisch etabliert. Als Beispiel findet die Fraktion unreifer Thrombozyten als neuer, Sysmex-eigener Parameter (Immature Platelet Fraction, IPF) seine Anwendung in der hämatologischen Diagnostik von Thrombozytopenien im Patienten-Monitoring. Vor allem in der Kombination mit anderen automatisierten Größen, wie der Messung von Fragmentozyten (FRC) oder dem Retikulozytenproduktionsindex (RPI), können Informationen über unreife Thrombozyten nützlich für die Differentialdiagnose

eingesetzt werden. Diese und weitere einzigartige, automatisierte Sysmex-Parameter erlauben es, die Diagnostik über den bisherigen Standard der klassischen Anforderung hinaus zu unterstützen.

Der XE-5000 Case Manager bietet diagnostische Hilfestellung zur Interpretation von Parameterkombinationen u.a. bei Thrombozytopenien, mikrozytären Anämien, Anämien mit effektiver oder ineffektiver Erythropoese, oder auch Monozytosen.

Analytische Ergebnisse werden mit Beispielfällen verglichen und geben dem Laborarzt sowie dem Kliniker den passenden Hinweis mit hoher Spezifität. Die Kommunikation zwischen Klinik und Labor wird durch Remote Review- oder EXPERTviewer-Software unterstützt, da auch auf Distanz in Echtzeit auf Daten und morphologische Bilder zugegriffen werden kann.

Sysmex bietet Lösungen für effektive und standardisierte Prozesse innerhalb des Labors. Darüber hinaus steht das Zusammenspiel zwischen Labor und Klinik – und damit letztendlich der Patient – im Fokus.

Dr. Klaus Hofmann
Sysmex Deutschland GmbH
hofmann.klaus@sysmex.de



Fallbeschreibung mit dem XE-5000 Case Manager

UniCel DxH 800 – Vollautomationslösung für den Hochdurchsatz

Das Erbe der Pioniere



Seit einem halben Jahrhundert zählt Beckman Coulter zu den Automationspionieren der Hämatologie. Das vollautomatisierte UniCel DxH 800-System stellt einen neuen Meilenstein dar.

Die Namen Beckman und Coulter stehen für mehr als eine Firmenbezeichnung: Arnold Beckman und Wallace Coulter waren zwei bedeutende Persönlichkeiten, die in der Laborautomation Geschichte geschrieben haben (s. a. S. 188 und 190). Speziell in der Hämatologie trägt die mechanisierte Zellzählung mittels Widerstandsmessung sogar den Namen ihres Erfinders: Das „Coulter-Prinzip“ wurde 1953 patentiert und hat das Fach regelrecht revolutioniert.

Marktführer der dritten Generation

1998 fusionierten die beiden Unternehmen, die bis dahin eine getrennte Automationshistorie in Klinischer Chemie bzw. Hämatologie hatten. In dieser bislang einzigartigen Kombination wurden sie in ihrem Heimatland, den USA, mit Abstand Marktführer, und auch auf den übrigen Kontinenten zählt Beckman Coulter zu den führenden Automationsherstellern der sog. dritten Generation. Diese ist durch Konsolidierung verschiedener Analysetechnologien auf einer einzigen Plattform sowie Integration der Analytik in den prä- und postanalytischen Workflow gekennzeichnet.

Modulares Workcell-Konzept

Eine neue Ebene der Automationskonzepte wird nun mit der UniCel DxH Hämatologieplattform erreicht. Konnte bislang bei der Verbindung mehrerer Analysatoren zu einer so genannten Automationsstraße noch deutlich unterschieden werden, wo das Analysengerät endet und wo die Automation beginnt, ist diese Grenze beim DxH aufgehoben. Jeder Analysator trägt alle Komponenten und Schnittstellen bereits in sich. So entsteht aus Einzelmodulen ohne zusätzliche „Straßenhardware“ eine in sich geschlossene Automationslösung für die Abarbeitung aller hämatologischen Patientenproben.

Solche vollautomatischen Arbeitsplätze für einen bestimmten Teilbereich des Labors bezeichnet man als Workcells. Dieses modulare Bausteinkonzept bietet dem Labor eine bislang nicht realisierbare Flexibilität. Es kann in Bezug auf Probenaufkommen und Komplexität der Arbeitsabläufe bis in den Hochdurchsatzbereich hinein wachsen – und die Automation wächst mit.

Ebenfalls revolutionär ist das Kassettentransportkonzept über einen kontaktfreien Magnetmechanismus; es ermöglicht die einfache Integration zusätzlicher Komponenten und Funktionalitäten in die DxH Workcell. Das Erste dieser Module ist der Ausstrich- und Färbeautomat DxH-SMS. Weitere Module zur Integration von zusätzlicher Vollblutanalytik wie z.B. der

Durchflusszytometrie sind in Vorbereitung und werden schrittweise folgen.

Prä- und Postanalytik

Neben der vollständigen Automation der hämatologischen Analytik ist ihre Einbindung in den Arbeitsfluss vom Probeneingang bis zum Befund der nächste wichtige Schritt. In der Hämatologie umfasst die Präanalytik die Erfassung der Probe im EDV-System und das Aussortieren von Proben ohne Blutbildanforderungen.

Zur Postanalytik gehört die Validation der Resultate und Ausstriche inklusive bestimmter Nacharbeiten wie z.B. Verdünnungen sowie die Verteilung und Archivierung der Probenröhrchen. Diese Schritte werden bislang in den Laboren sehr individuell, sprich wenig standardisiert und nicht immer mit maximaler Effizienz gehandhabt.

Durch Übernahme der Labordiagnostiksparte von Olympus (S.188) kann Beckman Coulter nun auch hervorragend eingeführte Zusatzkomponenten anbieten. Mit dem AutoMate 1200/2500 (früher OLA 1200/2500) erweitert sich so die DxH Workcell um wertvolle prä- und postanalytische Funktionen.

Dr. Jürgen Buschmann,
Hämatologie und Datenmanagement
Beckman Coulter GmbH
jbuschmann@beckmancoulter.com

Bestimmung von 25-OH-Vitamin D₃/D₂ mittels LC-MS/MS

Das Sonnenvitamin

Etwa jeder zweite Deutsche leidet an einem Vitamin-D-Mangel. Für die zuverlässige Messung der entscheidenden Metabolite steht nun ein standardisiertes massenspektrometrisches Verfahren zur Verfügung, das sich bald als Goldstandard etablieren könnte.

Bereits seit Mitte des 17. Jahrhunderts ist die Rachitis als „Englische Krankheit“ (*Morbus Anglorum*) bei Kindern bekannt. Es wird durch Vitamin D-Mangel verursacht und führt aufgrund fehlender Mineralisierung zu Knochendeformationen und Wachstumsstörungen. Auch wenn diese schweren Krankheitsausprägungen dank systematischer Rachitisprophylaxe in Deutschland selten geworden sind, ist der Vitamin D-Mangel bei Erwachsenen weiterhin ein – viel zu wenig beachtetes –

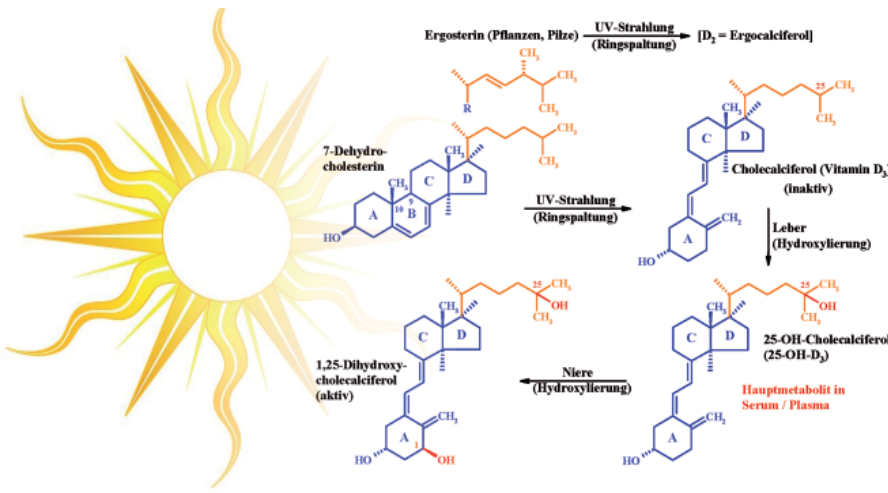
und Haut. Hier spielt die Sonne eine wichtige Rolle bei der Bildung von Vitamin D₃ (Cholecalciferol); ihr ultravioletter Anteil (220 bis 313 nm) wird benötigt, um einen Ring des Steroidgerüsts aufzubrechen (siehe Abbildung).

Auch das Vitamin D₂ (Ergocalciferol), das in Pflanzen und Pilzen vorkommt, entsteht durch eine solche photolytische Ringspaltung. Es wird zur Anreicherung von Lebensmitteln wie Milch verwendet und in einigen Ländern wie Frankreich zu einem erheblichen Teil auch zur Supplementierung bei Vitamin D-Mangel eingesetzt. Beide D-Vitamine sind zunächst inaktiv und müssen durch zwei aufeinanderfolgende Hydroxylierungen in Leber (25-Hydroxycholecalciferol/ergocalciferol) und Nieren (1,25-Dihydroxycholecalciferol/ergocalciferol) aktiviert werden.

Im Juli 2008 registrierte die DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) 481 Laboratorien weltweit, die den Vitamin D-Status über die 25-OH-Vitamin D-Serumkonzentration bestimmten. 41 dieser Laboratorien verwendeten dabei bereits die hochaktuelle Tandem-Massenspektrometrie, die deutliche Vorteile gegenüber den anderen, zumeist immunologischen Verfahren zeigt. So können nebeneinander die Konzentrationen von 25-OH-Vitamin D₃ und D₂ im Serum bestimmt werden und Fehlinterpretationen aufgrund endogener Interferenzen (z.B. Kreuzreaktionen) oder geringer Ausbeuten minimiert werden. Es ist zu erwarten, dass sich in Zukunft die Tandem-Massenspektrometrie als Goldstandard-Methode für die quantitative Erfassung des Vitamin D-Status etabliert.

Neben der schon bestehenden Beurteilung des 25-OH-Vitamin D₃/D₂-Status hat Chromsystems jetzt ein LC-MS/MS-Verfahren zur zuverlässigen Bestimmung beider D-Vitamine in Serum und Plasma entwickelt, das seit September 2009 verfügbar ist. Der Einsatz von Atmospheric Pressure Chemical Ionisation (APCI) und die Verfügbarkeit eines deuterierten internen Standards gewährleisten hohe Präzision und Robustheit. Mittels NIST-Standards wurde die Methode erfolgreich auf ihre Richtigkeit überprüft. In Kürze wird Chromsystems zusätzlich eine komplett automatisierte Probenvorbereitung anbieten, die eine sehr vorteilhafte Lösung für hohen Probendurchsatz darstellt. Diagnostischen Routinelaboratorien steht von Chromsystems eine reichhaltige Palette an Reagenzienkits, Kalibratoren und Kontrollen zur Verfügung.

Dr. habil. Richard Lukačič
Oliver Midasch, Lebensmittelchemiker
Dres. rer. nat. M. Merk und R. Probst
Chromsystems GmbH
Tel. 089/18930-200, Fax -299
www.chromsystems.de



Biosynthese der D-Vitamine: UV-Licht ist für den initialen Schritt, der in der Haut stattfindet, verantwortlich. Die Metabolite auf der rechten Seite eignen sich für die Erfassung des Vitamin-Status.

Problem. Er kann Knochenabbauprozesse verstärken (Osteoporose) oder Knochen-erweichung auslösen (Osteomalazie). Darüber hinaus fördert ein geringer Vitamin D-Gehalt im Blut die Entstehung chronischer Krankheiten wie Diabetes, Brust-, Darm- oder Prostatakrebs (1) und wird als Risikofaktor für Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen und Niereninsuffizienz diskutiert.

Die D-Vitamine umfassen eine Gruppe chemisch verwandter Stoffe, die als Hormone wirksam sind und aus der Steroidstruktur des Cholesterins hervorgehen. Die Biosynthese der aktiven Formen findet in drei Organen statt, nämlich Leber, Nieren

Neueren Studien zufolge leiden etwa 50 bis 60% der Bevölkerung in Deutschland, Österreich und der Schweiz an einer Vitamin D-Unterversorgung. Es herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, dass der Vitamin D-Status von Patienten am besten durch die Summe der Serumkonzentrationen von 25-OH-Vitamin D₃ und D₂ festgelegt wird, da diese beiden Verbindungen die Vorstufen der physiologischen aktiven Formen sind. Eine adäquate Vitamin D-Versorgung ist bei Werten von 20-70 µg/l sichergestellt. Bei Konzentrationen von 0-20 µg/l liegt eine Unterversorgung vor, bei über 100 µg/l besteht eine Hypervitaminose (4).

Literatur:

- Holick, M.F. (2007) N Engl J Med; 357: 266-81
- Holick, M.F. et al. (2008) J Clin Endocrinol Metab; 93: 677-81
- Zittermann, A. et al. (2009) Clin Chem; 55: 1163-70
- Zittermann, A. et al. (2003) Br J Nutr; 89: 1730-37

Interferenzfreie Glukosemessung mit dem Nova StatStrip System

Mehr Sicherheit für den Patienten

Systematische Fehler



NOVA StatStrip Teststreifensystem

Es klingt selbstverständlich, ist es aber nicht: Blutzucker-Selbsttest-Geräte sind, wie der Name sagt, für Selbsttests von Patienten konzipiert. Sie dienen dazu, einen bereits bekannten Diabetes zu kontrollieren. Für die Primärdiagnostik

ist dagegen bislang die nasschemische Bestimmung im Labor vorgeschrieben.

Dennoch setzen auch Arztpraxen häufig Selbsttest-Geräte ein, da diese klein, mobil und einfach zu bedienen sind und der Wert sofort zur Verfügung steht. Auf der Basis dieser Teststreifenergebnisse werden dann weitreichende diagnostische und therapeutische Entscheidungen gefällt, zum Beispiel beim oralen Glukosetoleranztest oder der Anpassung einer Insulintherapie. Was vielen nicht bewusst ist: Technologiebedingt weisen die aktuell verfügbaren Selbsttest-Geräte Impräzisionen von 10 bis 20% auf, deutlich mehr als die von den Fachgesellschaften geforderten 5%. Außerdem können Teststreifen auch systematisch zu hohe oder zu niedrige Werte liefern.

Gründe für die hohe Impräzision liegen häufig in der falschen Handhabung durch den Patienten, z.B. der Auftragung von zu wenig Blut; erfahrenen Ärzten und Arzthelferinnen sollte das nicht passieren. Es gibt aber bei herkömmlichen Teststreifensystemen auch unvermeidbare Interferenzen durch alltägliche Medikamente und Nahrungsmittel wie Salicylate oder Vitamin C, die zu systematischen Messfehlern führen. Nimmt der Patient das beliebte „Aspirin plus C“ ein, so ist ein falsch niedriger Blutzuckerwert vorprogrammiert, denn beide Substanzen hemmen das im Teststreifen verwendete Enzym Glukoseoxidase.

Als körpereigener Einflussfaktor kann ferner der Hämatokrit das Messergebnis im Vollblut verfälschen: Ein hoher Hämatokrit führt zu falsch niedrigen, ein niedriger Hämatokrit zu falsch hohen Glukoseresultaten. Dies erschwert die Interpretation der Werte zum Beispiel bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen, Kleinkindern oder Intensivpatienten.

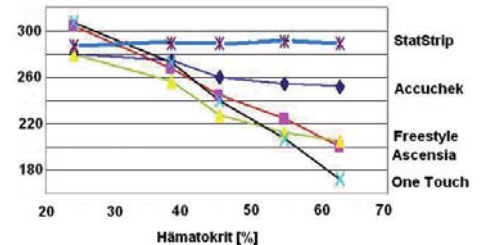
Systematisch falsche Werte – gleichgültig ob sie durch endogene oder exogene Faktoren bedingt sind – gefährden den Patienten. Deshalb ist die Entwicklung eines Teststreifengeräts für die interferenzfreie Blutzuckerbestimmung ein Fortschritt im Sinne höherer Patientensicherheit.

Klinische Studien zeigen eine gute Übereinstimmung der interferenzfreien Blutzuckermessung mit dem StatStrip System und einer nasschemischen Labormethode.

Für die weitgehend interferenzfreie Blutzuckermessung bietet Nova Biomedical (Rödermark) seit 2008 unter dem Namen StatStrip eine neue Teststreifen-Technologie an. Der Hauptunterschied zu herkömmlichen Teststreifen ist die Verwendung von Messelektroden im Streifen, die Test- und Störgrößen parallel erfassen.

Neben Glukose wird der Hämatokrit direkt gemessen und ein Profil von Referenz- und Interferenzgrößen erstellt, das der Korrektur des Messwertes vor der Ausgabe auf dem Display dient. Das neue Verfahren erlaubt – so die Aussage des Herstellers – erstmals Teststreifenmessungen, die hinsichtlich Richtigkeit und Präzision den nasschemischen Labormethoden entsprechen.

Eigene Untersuchungen¹ hatten bereits früher bestätigt, dass das Gerät mit einer analytischen Impräzision von 5% die Anforderungen der Fachgesellschaften erfüllt und dass das neue Verfahren im Gegensatz zu herkömmlichen Teststreifen-Geräten vom Hämatokrit über einen weiten Bereich

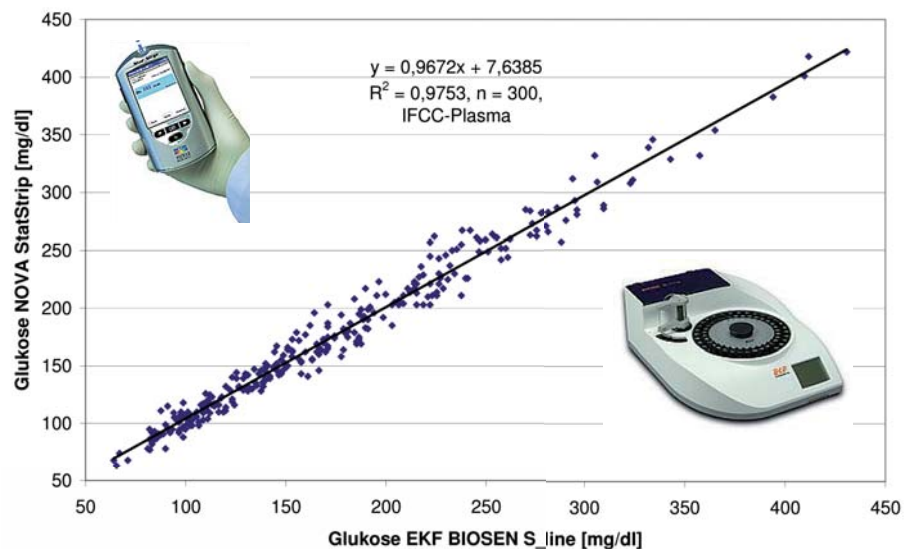


Einfluss des Hämatokrit auf die Blutzuckermessung mit Teststreifengeräten. Nur die StatStrip-Messung war unbeeinflusst. Für diese Messung wurde Vollblut mit einem Glukosegehalt von 286 mg/dL mit zellfreiem Plasma auf Hkt-Werte zwischen 25% und 65% eingestellt.

von 25% bis 65% unabhängig ist. Die untenstehende Abbildung aus dem Universitätsklinikum Bochum zeigt die gute Übereinstimmung der StatStrip-Ergebnisse mit einer enzymatisch-amperometrischen Hämolyt-Methode (Glukoseoxidase). Weitere systematische Studien, vor allem mit Werten im Entscheidungsbereich, sind erforderlich und an verschiedenen Instituten derzeit in Arbeit.

Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner
andreas.p@ikfe.de

¹ Pfützner A.: Innovativer Blutzuckertest - interferenzfrei messen. Trillium-Report 2008 6(2):66



Methodenvergleich: 300 Messungen wurden mit dem NOVA StatStrip System und einer enzymatisch-amperometrischen Hämolyt-Methode auf dem EKF BIOSENS_line durchgeführt. Beide Geräte waren auf IFCC-Plasma kalibriert. Quelle: Dr. med. Hugo Stiegler, Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum.

Kompaktlabor mit Akku

Ein komplettes Labor im Koffer mit Fertigreagenzien und einfachster Handhabung gibt es ab 2010 als Neuheit bei Rolf Greiner BioChemica.



Die In-vitro-Diagnostik nimmt aufgrund rascher technologischer Fortschritte in der medizinischen Versorgung eine immer zentralere Rolle ein. Gleichzeitig gibt es einen Trend, nach der Zentralisierung der Diagnostik in großen Laboratorien nun wieder näher an den Patienten heranzurücken und selbst komplexe Tests vor Ort durchzuführen.

Dieses Point-of-Care-Testing (POCT) wächst jährlich um gut 10% und gilt zusammen mit der molekularen Diagnostik als der dynamischste Markt der In-vitro-Diagnostik. Das liegt zum einen am zunehmenden Bedarf von Intensivmedizinern, Anästhesisten, Aufnahme- und Ambulanzärzten an sofort verfügbaren Laborergebnissen, zum anderen am breiten Angebot geeigneter Testsysteme durch die Industrie.

Einfach zu bedienen

Die POCT-Methoden sind in der Regel durch folgende drei Eigenschaften gekennzeichnet:

- Durchführung am Krankenbett oder in unmittelbarer Patientennähe im Bereich der Kliniken oder Arztpraxen ohne Beteiligung eines Fachlabors,
- Ausführung von Personal ohne medizinisch-technische Ausbildung und ohne Erfahrung in der Labormedizin,
- Einsatz von einfach zu bedienenden Meßsystemen und Verwendung von Vollblut anstelle von Plasma oder Serum als Untersuchungsmaterial.

Ein solches einfach zu bedienendes Analysensystem ist das „Mobile Kompaktlabor“ von Rolf Greiner BioChemica zur schnellen patientennahen Diagnostik aus Vollblut oder Plasma (15 bzw. 7 Analyte). Das Testspektrum ist auf die Anforderungen des Hausarztes abgestimmt (z.B. Blutzucker, Blutfette inkl. HDL und LDL, CK und CK-MB, Transaminasen, Bilirubin, Lactat, Kreatinin und Hämoglobin). Interessant ist die Möglichkeit, auch Enzymbestimmungen (z.B. Transaminasen, CK-MB) nasschemisch bei 37°C durchzuführen. Ermöglicht wird dies durch ein ebenso einfaches wie geniales Verfahren der Startreagenzzugabe ohne Pipettierschritt und einen im Koffer befindlichen Trockenthermostaten.

Breites Einsatzspektrum

Der weitere Vorteil diese Systems liegt in der Unabhängigkeit von der Stromversorgung, da das Photometer auch mit einem 9 Volt Akku versehen ist. Es ist daher auch in Notfallsituationen, im Katastrophenschutz und in entlegenen Gebieten mit wenig entwickelter Infrastruktur sowie in der Veterinärmedizin einsetzbar.

Das Parameterspektrum soll kontinuierlich erweitert werden; so wird als nächstes die Bestimmung von Ammoniak auf dem Gerät möglich sein. Der Koffer ist zurzeit vor allem in Landarztpraxen in Erprobung und kommt nächstes Jahr auf den Markt.

Dr. Hilmar Luthé
Göttingen
www.lab-consulting.com

Produktinformation

Überall dort, wo ein Messwert sofort benötigt wird, ist das Vario Photometer das ideale Messgerät. Mit dem mobilen System können 22 Labortests bestimmt werden. Hohe Präzision und Richtigkeit der Messergebnisse garantiert das bewährte nasschemische Messprinzip sowie die photometrische Zuverlässigkeit. Kontinuierliche Überprüfung durch Referenzinstitutionen (INSTAND und DGKL) gewährleisten dem Anwender eine gleichbleibend hohe Qualität von Gerät und Reagenz. Alle Reagenzien sind gebrauchsfertig in Rundküvetten abgefüllt. Nur die Probe muss noch zugegeben werden. Im Gerätekofter findet sämtliches erforderliche Zubehör inklusive Minizentrifuge und Pipette Platz.

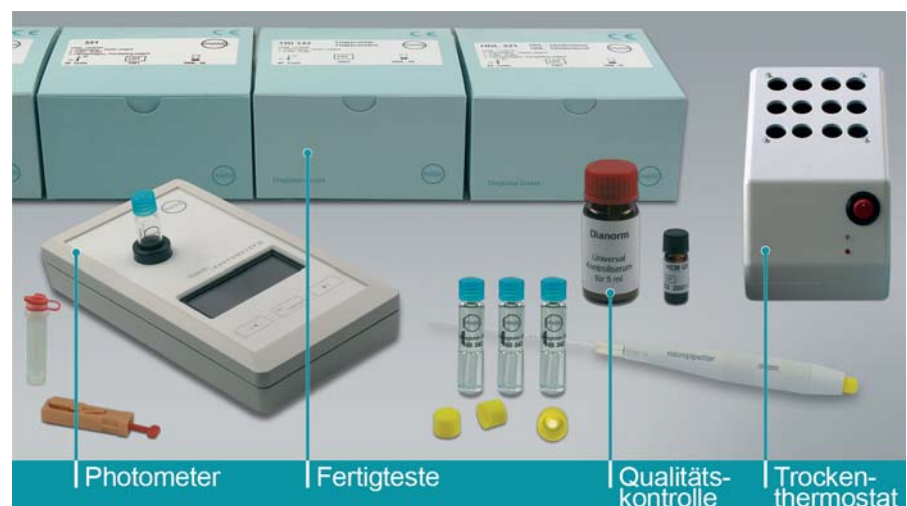
Photometerdaten

- 195 x 100 x 45 mm, 400 g
- Wellenlängen 546, 520, oder 365 nm je nach Anwendungsbereich
- Speichert alle Messwerte
- RS 232 C Schnittstelle
- Betrieb mit Akku 9 V oder Netzstecker
- Hohe photometrische Zuverlässigkeit (Unrichtigkeit < 0,5% bei E = 1.000)

Bezugsquelle



Bahnhofstraße 32, 65558 Flacht
Tel. 06432/9512-0, Fax -99
info@greiner-bio.de
www.greiner-bio.de



Infektionsdiagnostik

TB or not TB?

Mit der Einführung der PCR ist die Tuberkulosedagnostik wesentlich einfacher, sensitiver und schneller geworden.

Die Tuberkulose (TB) führt die weltweite Statistik der tödlichen Infektionskrankheiten an: Jeder dritte Mensch ist infiziert, weltweit fordert sie jedes Jahr rund zwei Millionen Todesopfer. Auch wenn im deutschsprachigen Raum weit weniger als ein Fall auf 10.000 Einwohner kommt, stellt diese Krankheit eine infektiologische Herausforderung dar. Sie ist schwer zu behandeln und die Infektionsrate mit multiresistenten Bakterien (MTB), die vor allem auch gegen das Hauptmedikament Rifampicin unempfindlich sind, hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen.

Bis zum Aufkommen moderner molekularbiologischer Tests war die Antwort auf die Frage „TB or not TB?“ insbesondere ein Zeitproblem, weil die Kultur, die nach wie vor als Goldstandard gilt, bis zu acht Wochen benötigt – zu lang für eine rasche Reaktion im Verdachtsfall.

Initialer Schritt der Diagnostik ist immer die Mikroskopie, weil sie schnell, preiswert und im positiven Fall aussagekräftig

ist. Der Nachweis von säurefesten Stäbchen in respiratorischem Material bedeutet für TB-Patienten, dass sie ansteckend für andere sind. Neben der konventionellen Ziel-Neelsen-Färbung kommt zunehmend die empfindlichere Fluoreszenzmikroskopie zum Einsatz. Eine neuere Entwicklung ist das iLED-Mikroskop von Zeiss; es wurde speziell für Entwicklungsländer mit hohem Tuberkuloseaufkommen konzipiert, ist weitgehend wartungsfrei und kann batteriebetrieben auch im Freien eingesetzt werden.

Als zweiter Schritt der Diagnostik folgt die Kultur; sie hat die höchste Spezifität und Sensitivität und erlaubt eine weitere Differenzierung und Typisierung der angezüchteten Mykobakterien aus respiratorischen Materialien mit molekularbiologischen Verfahren (z.B. Line-Probe von Hain LifeScience). Drei negative Befunde machen eine TB sehr unwahrscheinlich, falsch positive Ergebnisse gehen fast immer auf Verwechslungen zurück, die je nach Organisationsgrad von Labor und Einsendern bis zu 3% ausmachen können. Eklatanter Nachteil der Kultur ist der erwähnte hohe Zeitbedarf, weil Mykobakterien sehr langsam wachsen.

Eine erhebliche Verbesserung der Diagnostik brachte die Einführung der Real-Time-PCR (z.B. Light Cycler oder COBAS TaqMan, Roche) mit sich, die sowohl schnell und spezifisch als auch äußerst empfindlich ist: Sie deckt noch 70 bis 80% der in der Mikroskopie falsch negativen Tuberkulosefälle der Lunge auf. Der im nebenstehenden Poster beschriebene Kassettentest auf dem GeneXpert-Gerät ist brandneu und eine echte Innovation. Ähnlich wie beim bereits früher in dieser Zeitschrift vorgestellten MRSA-Test füllt man die vorbereitete Probe lediglich in eine Plastikkartusche ein, stellt sie in das RT-PCR-Gerät und erhält nach gut einer Stunde als Ergebnis „positiv“ oder „negativ“ und zusätzlich auch noch „inhibiert“.

Eigene Erfahrungen haben gezeigt: Es klingt nicht nur einfach, sondern ist es auch. Ein Hindernis für die Einführung könnte – wie bei den meisten neuartigen Verfahren – allenfalls der höhere Preis sein. Alternative Verfahren bedienen sich der NASBA Technik (z.B. Hain Lifescience). Hauptindikationen für den Einsatz dieser molekularbiologischen Verfahren sind schwere, bedrohliche Verläufe wie Miliar-TB oder Sepsis, schwer zu beschaffendes oder unwiederbringliches Untersuchungsgut wie z.B. OP-Material sowie sozial dringliche Fälle, z.B. Mütter kleiner Kinder.

Der früher standardmäßig eingesetzte Tuberkulin-Hauttest ist heute weitgehend obsolet. Er wurde von den sogenannten Interferon Gamma Release Assays (IGRA: T-SPOT-TB oder QuantiFERON Gold) abgelöst, die seit 2004 auf dem Markt sind. Sie dienen der Erkennung latenter TB, z.B. nach Kontakt mit Infizierten oder vor einer immunmodulatorischen Therapie mit TNF-alpha-Blockern.

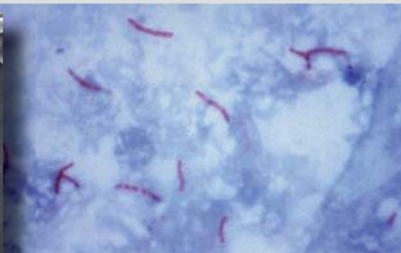
Serologische Tests schließlich sind innovativ, aber noch nicht reif für den Einsatz in der routinemäßigen TB-Diagnostik. Es gibt Schnelltests, die mit hoher Spezifität einen TB-Verdacht untermauern können. Ihre Sensitivität ist aber zu gering, um ihn auszuräumen.

Dr. Harald Hoffmann, Gauting
 harald.hoffmann@asklepios.com
 Priv.-Doz. Dr. Udo Reischl, Regensburg
 udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de

Bedrohung von Osten. Die Tuberkulose ist viel verbreiteter als die meisten von uns annehmen (rote Gebiete) und steht unmittelbar vor unserer Haustür. Vor allem in den Jahren nach dem Fall des Eisernen Vorhangs stellte



sie eine wirkliche Bedrohung für Deutschland dar. Mit dem Rückgang der Immigrantenzahlen aus der ehemaligen Sowjetunion nimmt die Gefährdung zwar wieder ab, aber gebannt ist sie nicht: Die stäbchenförmigen Bakterien (unten links) sind extrem widerstandsfähig, was man sich bei der Ziehl-Neelsen-Färbung sogar diagnostisch zunutze macht (unten rechts: rot gefärbte säurefeste Stäbchen). Und sie entwickeln zunehmend Resistenzen gegen die wenigen Antibiotika, die bei Tuberkulose wirksam sind. Bildquelle: Wikipedia.



Dr. Heiko Hofmann, Genzyme Virotech GmbH

PCR-Test für MTB und MDR-TB

Einleitung

Etwa alle 20 Sek. stirbt ein Mensch an Tuberkulose. Einer der Gründe für diese erschreckende Statistik ist das Fehlen schneller und einfacher Testverfahren, die überall zum Einsatz kommen können, wo sie benötigt werden. Das GeneXpert-System ist eine geschlossene, automatisierte PCR-Plattform, die ohne Kulturverfahren in nur 105 Min. den M. tuberculosis Komplex (MTB) nachweist und zusätzlich auf Rifampicin-Resistenz (MDR-TB) prüft.

Dieser Test wird die MTB-Diagnostik und Therapie revolutionieren: Für ihre Patienten erwarten Ärzte deutlich verbesserte Behandlungserfolge, denn bereits beim ersten Patientenkontakt können klare Therapieentscheidungen gefällt und resistente Keime erkannt werden. Der Test bietet nahezu 100% Sicherheit für die Diagnose aus frischen Sputumproben und aufbereiteten Sedimenten. Die Testdurchführung ist mit geringem Trainingsaufwand möglich.

GeneXpert Workflow



Die Sputumprobe wird mit STB-Reagenz verflüssigt und in die Kartusche überführt, die ein komplettes „Minilabor“ enthält.

Im Gerät laufen Filtration, Ultraschallaufschluss sowie die nested RT-PCR mit 5 MTB-Sonden und einer Kontrolle B. globigii (Pfeil) ab.

Ergebnisse

Die analytische Sensitivität des Tests liegt bei 112 cfu/mL, die Spezifität bei 100% (getestet mit MTB-neg. Sputumproben). Andere Mycobakterienstämme (MOTT) sind dank der optimierten Sondauswahl leicht abgrenzbar. Mit der rpoB-Sonde werden Rifampicin-resistente Isolate ab einem Anteil > 0,5% sicher erfasst. Die klinische Sensitivität des Xpert MTB/RIF-Tests bei Patienten, die als ausstrichnegativ,

kulturpositiv (S-C+) klassifiziert sind, liegt bei 90,9% (70/77) und bei denjenigen, die als ausstrichpositiv, kulturpositiv klassifiziert sind, bei 100% (275/275).

Die klinische Spezifität der ausstrichnegativen, kulturnegativen Patienten liegt bei 98,3%. Die Xpert MTB/RIF-Sensitivität für die Rifampicin-Resistenz liegt bei 96,7%, während die Spezifität 98,6% beträgt (Rifampicin-sensibel).

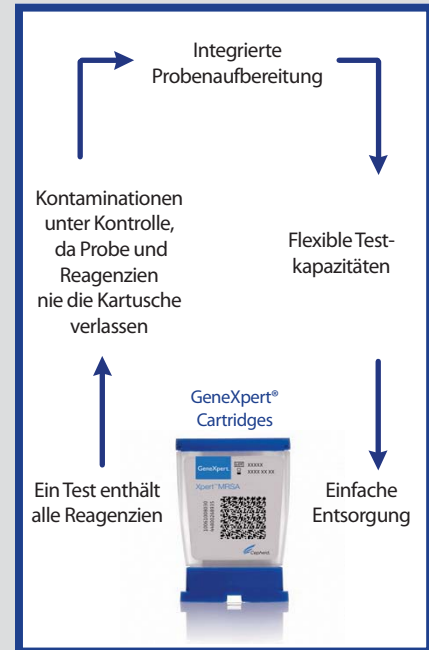
Zusammenfassung und Ausblick

Die hohe Anzahl von Neuerkrankungen an TB und die rasante Entwicklung von resistenten Bakterienstämmen erfordern dringend eine sichere und schnelle Identifizierung der Tuberkulose. Der Xpert verfügt über einzigartige technische Eigenschaften, diese Aufgabe mit Hilfe der Molekulardiagnostik zu lösen. Zuverlässige Testergebnisse in jeder klinischen Situation ermöglichen zeitnahes Therapiemanagement und die Eindämmung der Übertra-

gungsmöglichkeiten. Der MTB/RIF-Test ist zudem neuartig konfiguriert: Die bereits in der Testkassette enthaltenen Trockenreagenzien werden mit gebrauchsfertigen Flüssigreagenzien versetzt, was die Testprozedur um ein Vielfaches vereinfacht und die hands-on time auf etwa eine Minute reduziert. Angesichts der obigen Daten erscheint der Test als eine der wichtigsten Neuentwicklungen der Diagnostik in den letzten Jahren.

Labor in der Kartusche

Die Cepheid GeneXpert® Kartusche ist ein komplettes molekularbiologisches Minilabor für die integrierte Aufbereitung der Probe vom Aufschluss bis zur Entsorgung.



Die Vorteile auf einen Blick

- Schneller Nachweis des MTB Komplexes und der Rifampicin-Resistenz, einem Marker für MDR Stämme
- Hohe Sensitivität für die Detektion von MTB – auch in Mikroskopie negativen, kulturpositiven Proben
- Ergebnis nach zwei Stunden; Sie benötigen keine Geräte außer dem GeneXpert
- Ergebnisse zeitgleich zu klinischen Entscheidungen
- Semi-quantitative Ergebnisse
- Voll automatisiert und immer verfügbar

Quelle / Kontakt

J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.01463-09

Dr. Heiko Hofmann
Genzyme Virotech GmbH
Löwenplatz 5
65428 Rüsselsheim
Tel. 06142/6909-14
Fax 06142/966613
dhh@virotech.de
www.virotech.de

