



Dr. Siegmund Braun

Die Laboratoriumsmedizin ist durch die starke interdisziplinäre und methodische Ausrichtung eines der innovativsten fachärztlichen Gebiete. Diagnose und Therapiekontrolle sowie die Risikoabschätzung oder die Prognose von Erkrankungen sind ohne labormedizinische Befunde meist nicht möglich (Tabelle 1). In den vergangenen Jahren haben vielfältige Entwicklungen der Analysetechnik, Informatik und Organisationstechnik zur rasanten Weiterentwicklung des Fachs beigetragen. Veränderungen des medizinischen Labors sind aber auch die Folge von Veränderungen im Gesundheitswesen, wie etwa der Trend zu patientenaher Sofortdiagnostik, das Outsourcing von Krankenhauslaboratorien sowie die Tendenz, im niedergelassenen Bereich ärztliche Labore zu immer größeren, international tätigen Laborketten zu verschmelzen.

Neues aus der Laboratoriumsmedizin

Neue Bedeutung „alter“ Kenngrößen

HbA1c

Ein Musterbeispiel für eine Kenngröße, die seit vielen Jahren eingesetzt wird und nun eine neue Bedeutung erlangt hat, ist das glykierte Hämoglobin HbA1c. Als etablierter Parameter zur Beurteilung des mittleren Blutglukosespiegels der vergangenen zwei bis drei Monate dient es seit langem zur Qualitätskontrolle der Diabetestherapie. Die neuen Empfehlungen internationaler und nationaler Diabetes-Fachgesellschaften [1, 2] schlagen die Messung des HbA1c nun auch zur Diagnose des Diabetes mellitus vor, neben der Bestimmung des morgendlichen Nüchternblutzuckers oder eines oralen Glukosetoleranztests.

» Ein HbA1c-Wert von $\geq 6,5$ Prozent (≥ 48 mmol/mol Hb) erlaubt nach heutiger Datenlage mit ausreichender Sicherheit die Diagnose eines Diabetes mellitus.

» Bei Werten $< 5,7$ Prozent ist ein Diabetes mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

» Bei Ergebnissen zwischen 5,7 und 6,5 Prozent sollte weiterhin die Bestimmung der Nüchternglukose und eventuell auch ein Glukosebelastungstest zur Diagnosestellung durchgeführt werden.

Ein besonderer Vorteil der Verwendung des HbA1c-Wertes zur Diabetesdiagnostik ist, dass dieser in einer einzigen Blutprobe und unabhängig von der Tageszeit bestimmt werden kann, auch wenn der Patient nicht nüchtern ist. Hinzu kommt die bessere präanalytische Stabilität des HbA1c im Vergleich zu Glukose (auch Zusätze wie Natriumfluorid verhindern die Glykolyse nicht vollständig!).

Die Messung des HbA1c erscheint besonders gut geeignet für eine Untersuchung von älteren Menschen, die oft undiagnostiziert und folglich unbehandelt an Typ 2-Diabetes er-

Diagnose	Therapie	Prognose/Prävention
Klassifikation einer Krankheit	Auswahl und Wirkungskontrolle therapeutischer Maßnahmen	Akute Gefährdung
Bestimmung des Krankheitsstadiums		Verlauf der Erkrankung
Klärung der Ätiologie		Ausgang der Erkrankung
Suche nach Risikofaktoren		Therapierisiko
		Zukünftige Erkrankungen

Tabelle 1: Ärztliche Fragen an das Labor.

Vorteile gegenüber der Blutglukosemessung

- ⇒ Geringe Konzentrationsänderungen von Tag zu Tag.
- ⇒ Keine spezielle Patientenvorbereitung erforderlich.
- ⇒ Nur eine einzelne Blutentnahme nötig.
- ⇒ Bessere präanalytische Stabilität.

Einschränkungen

- ⇒ Hämoglobinvarianten (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD und andere). Das jeweilige Ausmaß der Störung ist abhängig von der verwendeten Methode zur Bestimmung von HbA1c.
- ⇒ Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung in Rahmen der Anämiebehandlung, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen).
- ⇒ Chemische Modifikationen von Hämoglobin Urämie (carbamyliertes Hb), hochdosierte Dauertherapie mit Azetylsalizylsäure (azetyliertes Hb).
- ⇒ Hemmung der Glykierung (zum Beispiel Dauertherapie mit Ascorbinsäure oder Vitamin E). Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht gut untersucht.
- ⇒ Schwangerschaft.

Tabelle 2: Verwendung von HbA1c zur Diabetes-Diagnose.

(Modifiziert nach www.kompetenznetz-diabetes-mellitus.net/images/files/DiabetesDE_Stellungnahme_HbA1c092010.pdf)

krank sind. Bei der Interpretation der HbA1c-Werte müssen nur einige wenige Einschränkungen berücksichtigt werden (Tabelle 2), wenn beispielsweise die Erythrozytenüberlebenszeit verkürzt ist (bei Blutungsanämie, hämolytischer Anämie oder chronischer Dialyse), werden niedrigere HbA1c-Werte gemessen. Andererseits findet man zu hohe Werte bei verminderter Erythropoese, beispielsweise bei renaler Anämie. Seltener Ursachen, die zu einer Verfälschung des HbA1c-Wertes führen können, sind Hämoglobinvarianten (HbS, HbF, usw.), Urämie (carbamyliertes Hb), hochdosierte Dauertherapie mit Azetylsalizylsäure (azetyliertes Hb) oder Hemmung der Glykierung durch Ascorbinsäure oder Vitamin E. HbA1 ist zur Diagnose des Gestationsdiabetes aufgrund der veränderten Umsatzrate der Erythrozyten während der Schwangerschaft nicht geeignet.

Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage bezüglich des HbA1c auch begrenzt. Da aber in diesem Alter überwiegend Typ 1 vorherrscht mit akuten Symptomen, wie Gewichtsverlust,

Ketonurie und deutlicher Hyperglykämie, wird keine weitere Abklärung durch eine HbA1c-Messung benötigt. Bei einem sich schnell entwickelnden Typ 1-Diabetes kann HbA1c noch < 6,5 Prozent sein. Zielführend sind dann ebenfalls die Hyperglykämie von > 200 mg/dl und die klinische Symptomatik. Nachteilig ist, dass HbA1c die glykämische Variabilität nicht erfasst und nur wenig über Hypoglykämien aussagt.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Brauchbarkeit von HbA1c zur Diabetes-Diagnose, ist die vor einigen Jahren erfolgte internationale Standardisierung der Messmethode. Die mit dieser neuen IFCC-Standardisierung erhaltenen Ergebnisse werden in mmol/mol Hb angegeben. Da jedoch Ärzte und Patienten über Jahre an die Einheit Prozent und die Wertlage der NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) gewöhnt sind, wurde von den Fachgesellschaften bis auf Weiteres empfohlen, die Ergebnisse in beiden Einheiten, also Prozent und mmol/mol Hb anzugeben [3]. Wichtig ist,

dass der HbA1c-Wert zur Diabetesdiagnose nur dann verwendet werden kann, wenn standardisierte Messverfahren und eine angemessene Qualitätskontrolle eingesetzt werden.

Erste Vergleiche haben ergeben, dass mit den neuen HbA1c-Kriterien möglicherweise weniger Diabetiker diagnostiziert werden. Dennoch hat die Einbeziehung des HbA1c in die Diagnostik des Diabetes zu einer lebhaften Diskussion geführt, die hilft, die Kriterien zu überdenken und möglicherweise eine frühzeitigere Diagnostik und entsprechende Therapieeinleitung zu erreichen.

Thrombozytenaggregation

Ein weiteres Beispiel für eine seit Jahrzehnten bekannte Methode, die durch technische Verbesserungen routinetauglich wurde und in den vergangenen fünf Jahren einen enormen Aufschwung erlebt hat, ist die Messung der Thrombozytenfunktion mittels Aggregometrie.

Die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten ist bekanntlich ein bestimmender Faktor in der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms. Zur Verhinderung von koronaren atherothrombotischen Verschlüssen ist deshalb eine plättchenhemmende Therapie insbesondere nach perkutaner Koronarintervention erforderlich. Neben Azetylsalizylsäure stehen heute mehrere Substanzen, wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor für die duale Plättchenhemmung zur Verfügung. Clopidogrel war dabei bisher am häufigsten eingesetzt, hat aber Nachteile aufgrund der sehr unterschiedlichen Pharmakokinetik, bedingt durch genetische Polymorphismen und Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka. Die Folge sind verzögerter Wirkbeginn, starke inter-individuelle Variabilität und ein erheblicher Anteil von Patienten (zirka 20 Prozent), der trotz Therapie eine nicht ausreichende Plättchenhemmung aufweist [4]. Wegen der breiten Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und der Konsequenzen, die sich aus einer Unter- aber auch Überdosierung ergeben können, ist eine optimale Therapiesteuerung vordringlich.

Apparative Entwicklungen der vergangenen Jahre haben es ermöglicht, die Thrombozytenfunktion, überall zeitnah messen zu können, was bisher Spezial-Laboratorien vorbehalten war. Durch den Einsatz von Vollblut ist die Messung deutlich einfacher geworden und kommt der In-vivo-Situation näher als die ursprünglichen Verfahren mit plättchenreichem Plasma [5]. Auch wenn diese Analysen im Grundsatz von Personen ohne labormedizinische Erfahrung durchgeführt werden können, so sind die präanalytischen Besonderheiten der Thrombozytentestung zu beachten, damit

keine medizinischen Fehlentscheidungen daraus folgen. Die häufigsten Fehlerquellen dabei sind Blutentnahme am gestressten Patienten, zu langes und zu starkes Stauen bei der venösen Blutabnahme, zu geringes Blutvolumen im Entnahmeröhrchen, nach Abnahme das Blut nicht ausreichend mit dem Gerinnungshemmer im Entnahmeröhrchen durchmischt und längeres Liegenlassen der Blutprobe. Die auch für Thrombozytenfunktionsmessungen bisher übliche Verwendung von Zitrat-antikoaguliertem Blut hat sich als nicht ideal herausgestellt, da Thrombozyten für ihre normale Funktionsfähigkeit Kalzium benötigen. Eine Verbesserung stellt die Verwendung von Hirudin in den Blutentnahmeröhrchen dar, da die Thrombinhemmung damit ohne Kalziumkomplexierung möglich ist und die Stabilität der Blutprobe erhöht wird.

Von den neueren Verfahren sind heute die Impedanz-Aggregometrie (durch Aggregation der Thrombozyten nach Stimulation ändert sich der elektrische Widerstand an Metallelektroden, die in die Blutprobe eintauchen) und eine weitgehend automatisierte turbidimetrische Methode (Änderung der Lichtdurchlässigkeit) am weitesten verbreitet. In einer Studie zu den klinischen Auswirkungen der Clopidogreltherapie konnten wir im Deutschen Herzzentrum München damit zeigen, dass Patienten, die als „low-responder“ stratifiziert wurden, ein neunfach erhöhtes Risiko für eine Stent-Thrombose hatten im Vergleich zu den „high-responder“-Patienten [6].

Kardiale Biomarker: Beispiel hsTroponin

Mit der Redefinition des akuten Myokardinfarktes durch die kardiologischen Fachgesellschaften [7] wurden Tests für kardiale Biomarker gefordert, die neben der höchsten Herzmuskel-Spezifität auch eine so hohe Sensitivität aufweisen, dass man an der 99. Perzentile eines gesunden Referenzkollektivs mit hoher Präzision (Variationskoeffizient ≤ 10 Prozent) messen kann. Verschiedene Hersteller haben daraufhin die Sensitivität der Tests für die Bestimmung von kardialen Troponin I oder Troponin T so erhöht, dass diese Kriterien jetzt erfüllt werden [8]. Die höhere Sensitivität ermöglicht eine zuverlässige Messung im untersten Konzentrationsbereich und damit den frühzeitigen Nachweis eines Troponinanstiegs [9]. Eine Erhöhung der Sensitivität ist jedoch in der Regel mit einer Senkung der diagnostischen Spezifität verknüpft. Zwar ist die Myokard-Spezifität auch bei den hochsensitiven Tests unverändert gegeben, da kardiales Troponin I oder T nicht außerhalb des Herzmuskels gebildet wird, aber diese Gewebespezifität darf nicht mit der Diagnosespezifität verwechselt werden. Troponin ist kein reiner Herzinfarkt-

Ursache	Möglicher Mechanismus
Direkte Schädigung des Herzmuskels	
Myokarditis und Perikarditis, Chemotherapie, Trauma, Kardioversion	Entzündung, Toxizität des Therapeutikums, mechanische Belastung, elektrischer Strom
Verminderte Sauerstoffversorgung	
Koronarspasmen, Aortendissektion, Schock	Ischämie mit Mikronekrosen, gestörter Blutfluss, gestörte Hämodynamik
Erhöhter Sauerstoffverbrauch	
Kardiomyopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Lungenembolie, Tachykardie, nichtkardiale Chirurgie, extreme sportliche Belastung	Erhöhte Wandspannung, subendokardiale Ischämie, Rechtsherzbelastung, gestörte Perfusion, Operationsstress, gestörte Hämodynamik, Ungleichgewicht zwischen O ₂ -Versorgung und Verbrauch
Verminderte Sauerstoffversorgung und erhöhter Verbrauch	
Sepsis, Hypertonie, Hypotonie, akute Herzinsuffizienz	Linksherzbelastung, Rechtsherzbelastung, verminderter Perfusionsdruck, erhöhte Wandspannung
Nierenversagen, Transplantatversagen, Schlaganfall	Unbekannt, Entzündung/Immunreaktion, Katecholamineffekt

Tabelle 3: Troponinerhöhung ohne akutes Koronarsyndrom (modifiziert nach [26]).

Test: eine erhöhte Troponinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile ist per definitionem zwar pathologisch, kann aber vielfältige Ursachen haben.

Die Freisetzung von Troponin aus dem Herzmuskel zeigt Myokardschädigungen jedweder Art an (Tabelle 3). Die Diagnosestellung kann deshalb nur im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext erfolgen. Zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts sind neben den Symptomen einer Ischämie, typischen EKG-Veränderungen, Nachweis eines neuen Infarktareals durch Bildgebungsverfahren und mindestens einer pathologischen Troponinkonzentration auch die Dynamik der gemessenen Troponinkonzentrationen einzubeziehen. Akute Prozesse zeigen typischerweise einen Anstieg innerhalb von Stunden, während chronische Prozesse, wie Kardiomyopathien, linksventrikuläre Hypertrophie oder Nierenversagen, in der Regel keine größeren Konzentrationsänderungen zeigen. Die Frage, welche Änderungen signifikant sind, wird derzeit noch diskutiert. Statistisch betrachtet ist ein Anstieg oder Abfall der Troponinkonzentration größer als die dreifache Standardabweichung signifikant.

Erste Publikationen zeigen, dass mit den hochsensitiven Troponintests ein Infarkt tatsächlich früher bestätigt werden kann [10], das heißt, dass eine Verlaufskontrolle bereits zwei bis drei Stunden nach dem Ausgangswert ein si-

gnifikantes Ergebnis bringt und damit eine Intervention früher eingeleitet werden kann [11]. Die Bestimmung zusätzlicher kardialer Marker zur frühzeitigen Erkennung eines Infarkts, wie beispielsweise Myoglobin oder hFABP, ist damit nicht erforderlich. Nachdem die Redefinition des akuten Herzinfarkts festgelegt hat, dass bei typischer klinischer Symptomatik und mindestens einem Troponinwert oberhalb des Referenzbereichs ein Infarkt vorliegt, bedeutet dies zwangsläufig eine Zunahme der Diagnose NSTEMI (Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen) [9].

Ein weiterer Effekt der hochsensitiven Troponintests ist der Befund, dass damit sowohl Alters- als auch Geschlechtsunterschiede in der gesunden Bevölkerung messbar sind: Frauen haben etwas niedrigere Troponinkonzentrationen als Männer und im höheren Lebensalter sind auch höhere Konzentrationen üblich. Dies hat jedoch bisher zu keiner Änderung der Entscheidungsgrenzen in den Diagnostikempfehlungen geführt.

Erhöhte Troponinkonzentrationen ohne akutes Koronarsyndrom haben sich als prognostisch ungünstig erwiesen. So konnte beispielsweise in der Dallas Heart Study gezeigt werden, dass bei zirka 25 Prozent der erwachsenen Bevölkerung Troponin T nachweisbar und mit einer höheren Fünfjahresmortalität assoziiert ist [12]. Eigene Untersuchungen haben ebenfalls eine höhere Mortalität bei Patienten ergeben,

bei denen mit der früheren, weniger sensitiven Testgeneration Troponin T nicht nachweisbar war, jedoch mit dem neuen hochsensitiven Test in über 60 Prozent der Fälle Konzentrationen innerhalb oder leicht oberhalb des Referenzbereichs gemessen wurden [13]. Zukünftige Studien müssen erweisen, durch welche Therapiemaßnahmen bei diesen Risikopatienten die Überlebensrate erhöht werden kann.

Neue Kenngrößen

Niereninsuffizienz: Beispiel NGAL

Die traditionelle Kreatininbestimmung ist zur Frühdiagnostik der akuten Niereninsuffizienz wegen einer Reihe von Einfluss- (unter anderem Alter, Muskelmasse) und Störgrößen (Cephalosporine) sowie dem verzögerten Anstieg bei Verminderung der glomerulären Filtrationsrate („Kreatinin-blinder Bereich“, Anstieg des Serumkreatinins erst bei einer GFR unterhalb von 40 bis 60 ml/min/1,73m²) wenig geeignet. Eine frühzeitige Therapieeinleitung, noch während der reversiblen Phase einer akuten Niereninsuffizienz, ist damit kaum möglich. Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass das Neutrophilen Gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) diese Lücke füllen könnte [14, 15].

Das Polypeptid NGAL, ein so genanntes Lipocalin, ist in die Differenzierung und Proliferation von Tubulusepithelien involviert und kann durch Bindung von Siderophoren-Eisenkomplexen bakteriostatische Effekte ausüben. Viele andere Gewebe produzieren ebenfalls NGAL, aber üblicherweise in kleinen Mengen. In der Niere wird das Gen für NGAL unmittelbar nach ischämischer, toxischer oder inflammatorischer

Schädigung sehr stark induziert. Ansteigende NGAL-Konzentrationen sind im Urin oder Plasma bereits wenige Stunden nach Auslösung eines Schadens und damit ein bis zwei Tage vor dem Anstieg anderer Marker, wie Kreatinin oder Cystatin C nachweisbar. Zahlreiche Studien haben die Eignung der NGAL als früher diagnostischer Marker für die akute Niereninsuffizienz belegt. So kann beispielsweise eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bereits zwei Stunden nach Kontrastmittelgabe durch Anstieg der NGAL-Konzentration in Urin und Plasma erkannt werden. Ebenso frühzeitig können akute Nierenschäden nach Herzoperationen bei Kindern nachgewiesen werden. Kinder mit Diarrhöe-assoziiertem Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) wurden bei hohen NGAL-Werten dialysepflichtig [16].

Somit könnte mit NGAL ein wertvoller neuer Biomarker für Niereninsuffizienz zur Verfügung stehen und durch die frühere Diagnosestellung zur Einleitung einer zeitnahen, individualisierten Therapie mit nephroprotektiven Interventionen oder der konsequenten Vermeidung nierenschädlicher Maßnahmen genutzt werden.

Tumormarker

Gerade in der Krebstherapie hat sich gezeigt, dass manche Medikamente nur unter ganz bestimmten Umständen gegen einen Tumor wirksam sein können. Hier leisten Biomarker einen wesentlichen Beitrag in der Auswahl der optimalen Therapiestrategie.

Mammakarzinom: Beispiel HER-2/neu

Ein Beispiel dafür ist human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2/neu), ein Onkoprotein, das bei etwa 20 bis 30 Prozent aller Mam-

makarzinom-Erkrankungen überexprimiert ist. Eine HER-2/neu-Überexpression ist mit einer schlechteren Prognose, einem aggressiveren Verlauf der weiteren Erkrankung, einer kürzeren Lebenszeit und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Metastasen verbunden. Nach neuesten Ergebnissen ist die Bestimmung des HER-2/neu präoperativ auch im Serum wichtig, da bei sehr hohen Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt nach Fernmetastasen gescreent werden sollte. Bei Patientinnen mit negativem HER-2-Status im Gewebe kann die HER-2/neu-Serumkonzentration einen Hinweis auf die Notwendigkeit einer Reevaluierung des HER-2-Gewebestatus im Metastasengewebe geben [17].

Screening kolorektaler Tumore

Seit vielen Jahren wird der Nachweis von okultem Blut im Stuhl zum Screening auf kolorektale Tumoren eingesetzt, obwohl Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert gering sind. Die Sensitivität liegt im Bereich von 30 bis 50 Prozent bei Einzelmessung. Der positive prädiktive Wert wird mit zirka 5 Prozent bei Karzinomen und zirka 30 Prozent für alle Neoplasien angegeben. Limitationen dieser Tests beruhen darauf, dass auch nicht-tumorbedingte Ursachen von gastrointestinalen Blutungen erfasst werden und durch das Nichteinhalten von Diätvorschriften oder durch Medikamente sowohl falsch negative als auch falsch positive Befunde möglich sind. Biomarker mit hoher Tumorspezifität könnten diese Limitationen überwinden. Neue Ansätze beruhen auf der Messung genetischer (DNA im Stuhl) oder der Messung epigenetischer (methylierte Gene) Veränderungen. Die Bestimmung aus einer Blutprobe könnte dabei auch die bisher unbefriedigende Patienten-Compliance beim Screening verbessern helfen.

Anzeige

Wir sind in unserem Element ...

... wenn es um Ihre Privatabrechnung geht.

Unsere Profis bearbeiten seit mehr als 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von über 1.700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten.

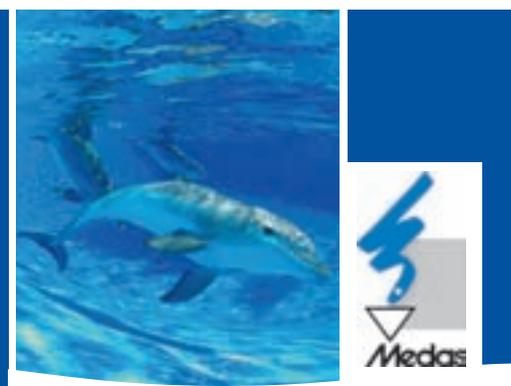
Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!



Herr Wieland freut sich auf Ihren Anruf!

089 14310-115

www.medas.de



Privatärztliche Abrechnungsgesellschaft mbH

Ein potenziell geeigneter Biomarker für kolorektale Tumoren ist methylierte DNA der v2 Region des Septin9 Gens (SEPT9). Cytosinreste in dieser Genregion werden im Gewebe kolorektaler Tumore spezifisch methyliert, jedoch nicht in normaler Kolonmukosa. Dieses tumorspezifische Methylierungsmuster kann im zellfreien Blutplasma aus DNA, die aus den Tumorzellen ins Blut freigesetzt wurde, mittels PCR nachgewiesen werden. Tumore aus allen Lokalisationen im Kolon und Rektum können mit einer Sensitivität von 70 Prozent bei gleichzeitiger Spezifität von 90 Prozent damit nachgewiesen werden [18]. Eine Kombination mit einem zweiten Biomarker, wie dem methylierten ALX4 Gen könnte die Treffsicherheit weiter verbessern [19]. Inwieweit dieser neue Biomarker Akzeptanz finden wird, hängt nicht zuletzt auch davon ab, ob das Kosten-Nutzen-Verhältnis sich günstig darstellt.

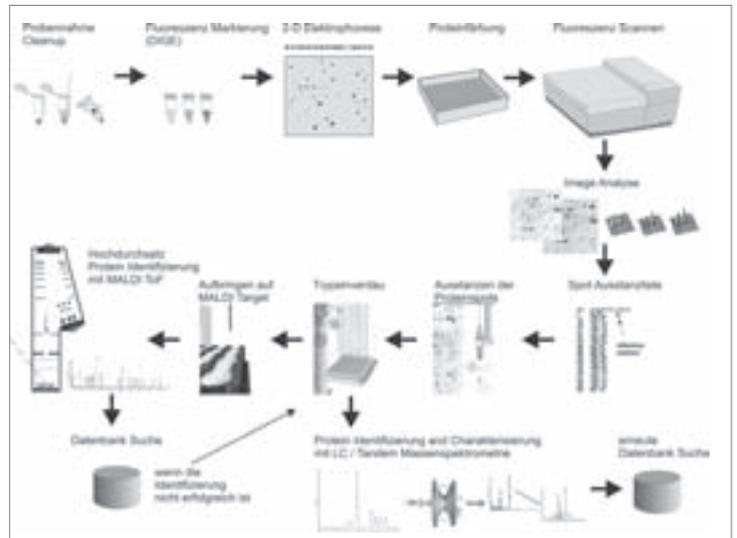


Abbildung 1: Prinzip der Proteom-Analyse.

(Abbildung freundlicherweise von Dr. Reiner Westermeyer zur Verfügung gestellt).

Neue analytische Verfahren

Die kontinuierliche Weiterentwicklung und zunehmende Automatisierung von Analyseverfahren wie Immunoassays, Chromatographie, Massenspektrometrie oder Gensequenzierung hat zu einer enormen Steigerung der labormedizinischen Leistungsfähigkeit geführt. So sind heute die technischen Voraussetzungen geschaffen, um potenziell alle Gene, Proteine oder Metabolite zu bestimmen. Parallele Bestimmungen einer Vielzahl von Analyten liefern riesige Datenmengen, für deren Auswertung neue bioinformatische Konzepte erforderlich sind, die die Erkennung komplexer Zusammenhänge erleichtern (so genanntes „data mining“) und eine Übertragbarkeit in Routineanwendungen ermöglichen. So können beispielsweise durch die Kombination hochauflösender Verfahren, wie der Kernspinresonanz-Spektroskopie (nuclear magnetic resonance – NMR) zur Bestimmung von Stoffwechselprodukten, mit der Bestimmung genetischer Muster neue Erkenntnisse zur Risikoabschätzung von Erkrankungen und zur Entwicklung individueller Therapien gewonnen werden [20].

Molekularbiologie

Die Analyse der Nukleinsäuren ist im vergangenen Jahrzehnt ein integraler und essenzieller Teil des diagnostischen Repertoires der Laboratoriumsmedizin geworden. So haben insbesondere der Nachweis und die Quantifizierung von Nukleinsäuren infektiöser Keime die Virologie revolutioniert. Auch in der Bakteriologie haben Miniaturisierung und Automatisierung der PCR einen schnellen und zuverlässigen Nachweis bestimmter Erreger (zum Beispiel MRSA) ermöglicht.

Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie ist eine anerkannte, leistungsfähige analytische Technik, die zum Nachweis und zur Identifizierung zahlreicher chemischer Substanzen seit vielen Jahren in mehreren Bereichen der Laboratoriumsmedizin, wie zum Beispiel beim Nachweis angeborener Stoffwechselerkrankungen und in der Toxikologie, routinemäßig eingesetzt wird. Fortschritte in der Datenverarbeitung und Gerätetechnologie haben neue Anwendungsgebiete für die Massenspektrometrie, wie Proteomik (Bestimmung aller in einer Zelle oder Organ zu einem definierten Zeitpunkt vorliegenden Proteine), Metabolomik (Bestimmung aller Stoffwechselprodukte) und vor allem in der Mikrobiologie (Bestimmung von Bakterien) eröffnet (Abbildung 1).

Die Anwendung von Verfahren, wie der Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionization-Time-of-Flight-Mass-Spectrometry (MALDI-TOF-MS) zur Erregerdifferenzierung, eröffnet neue Möglichkeiten einer schnellen Diagnostik in der Mikrobiologie [21]. Während für die biochemische Keimdifferenzierung meist 24 Stunden benötigt werden, liegt das Ergebnis der MALDI-TOF-MS innerhalb von Minuten vor. Wie bei der klassischen Mikrobiologie ist zwar bisher immer noch die Reinkultur das Ausgangsmaterial für die Analytik, eine klinisch relevante Ausnahme dürfte voraussichtlich die Direktanalyse aus positiven Blutkulturen werden. Die Methode ist zuverlässig und sensitiv. Darüber hinaus ist sie auch automatisierbar und benötigt praktisch keine Verbrauchsmaterialien. Das sind gute Voraussetzungen, dass sich die MALDI-TOF-MS in der mikrobiologischen Routinediagnostik etablieren wird.

Präanalytik

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass relativ zur Verbesserung der analytischen und postanalytischen Qualität, der Anteil präanalytischer Fehler zugenommen hat [22]. Das Bewusstsein bzw. Verständnis für diese Problematik ist leider nicht immer vorhanden. Die häufigsten Fehler sind falsche Probenidentifikation, ungeeignete Materialart, zu wenig Probenmaterial oder falsches Verhältnis von Probe zu Antikoagulans und schlechte Probenqualität, wie hämolytisches, lipämischer, ikterischer, verklumptes oder kontaminiertes Material. Hinzu kommen Einfluss- und Störfaktoren, wie die biologische Variabilität (Tagesrhythmik), fehlerhafte Patientenvorbereitung (nicht nüchtern), Schädigung der Probe bei Transport oder Lagerung. Die meisten dieser Probleme können nur durch permanente Schulung verbessert werden.

Technische Lösungen, wie beispielsweise der Einsatz von radio-frequency identification (RFID)-Transpondern könnten dazu beitragen, falsche Probenidentifikationen zu vermeiden. Solche Funketiketten ermöglichen die automatische Identifizierung und Lokalisierung von Objekten. Weitere technische Lösungen zur Verbesserung der Präanalytik sind die in vielen Laboratorien bereits eingeführten automatischen Probenverteilssysteme, die große Mengen an Proben schnell und fehlerfrei identifizieren, zentrifugieren, dekantieren, auf die verschiedenen Arbeitsplätze verteilen und archivieren können.

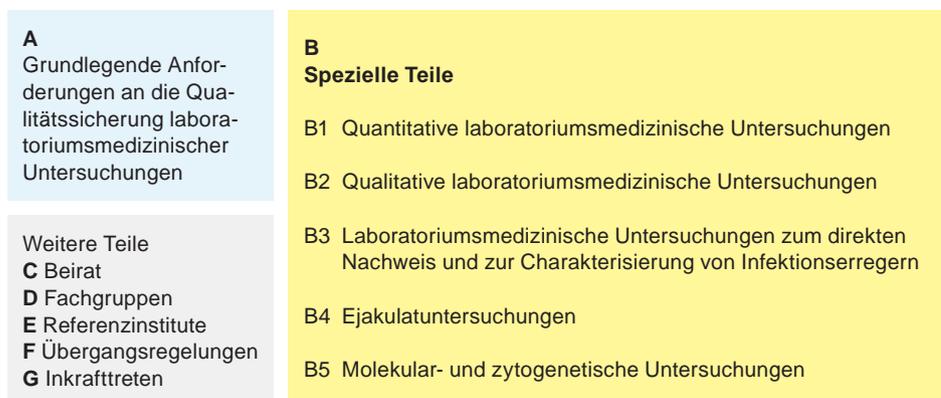


Abbildung 2: Struktur der neuen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) 2008.

Neue Richtlinien zur Qualitätssicherung

Seit 1. April 2010 ist die Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) mit Teil A und Teil B1 (Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen) verbindlich [23]. Der Teil B4 (Ejakulatuntersuchungen) wurde Anfang des Jahres 2011 abgeschlossen und veröffentlicht [24]. Voraussichtlich in den nächsten Monaten folgt Teil B2 (qualitative Untersuchungen).

Rechtsgrundlage für die Rili-BÄK sind das novellierte Medizinproduktegesetz (MPG) und die Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV, § 4a). Abbildung 2 zeigt die Struktur der neuen Rili-BÄK.

Die Neufassung der Rili-BÄK enthält zwei wesentliche Änderungen:

- » Zusätzlich zum statistischen Kontrollprozesssystem (regelmäßige interne Qualitätskontrolle und Teilnahme an Ringversuchen) wird die Einrichtung eines Qualitätsmanagementsystems gefordert.

Das Wichtigste in Kürze

- » Diagnose und Therapiekontrolle sowie die Risikoabschätzung oder die Prognose von Erkrankungen sind ohne labormedizinische Befunde meist nicht möglich.
- » Die Laboratoriumsmedizin entwickelt sich kontinuierlich durch vielfältige Neuerungen der instrumentellen Analytik, Informationsverarbeitung und Organisationstechnik rasant weiter.
- » Neuerungen ergeben sich durch Neubewertung bekannter Kenngrößen, sensitivere Nachweisverfahren oder Entdeckung neuer Biomarker mittels leistungsfähiger Analysemethoden und Auswerteverfahren.
- » Die methodischen Fortschritte ermöglichen immer kürzere Bearbeitungszeiten. Molekularbiologische und massenspektrometrische Methoden können beispielsweise in der Mikrobiologie Ergebnisse innerhalb weniger Stunden liefern, wofür bisher Tage erforderlich waren.
- » Die Verfeinerung der Analytik muss begleitet werden von einem besseren Verständnis für präanalytische Einflussfaktoren und einer besseren postanalytischen Datenaufbereitung.
- » Die Neufassung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) gilt für alle Bereiche, in denen labormedizinische Untersuchungen in der Heilkunde angewendet werden. Neu ist insbesondere ein allgemeiner Teil A, in dem grundlegende Anforderungen an die Struktur, die notwendigen Ressourcen und ein Qualitätsmanagementsystem für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen formuliert sind.

- » Es gibt – mit einer Ausnahme (so genannte „Unit Use“ Reagenzien, das heißt für eine Einzelbestimmung portionierte und nach einer Untersuchung verbrauchte Reagenzien, wie beispielsweise Teststreifen für die INR-Messung im Kapillarblut) – für die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT) keine Sonderregelungen mehr.

In einem grundlegenden allgemeinen Teil (Teil A) werden Anforderungen an die Struktur, die notwendigen Ressourcen und ein Qualitätsmanagementsystem für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen formuliert. Diese Anforderungen gelten nicht nur für die Laboratorien in Kliniken und bei Fachärzten für Laboratoriumsmedizin, sondern für alle Bereiche und Personen, die In-vitro-Diagnostika in der Heilkunde einsetzen [25]. Das neue Richtlinienkonzept ist mit dem Stand der Zertifizierung von Gesundheitseinrichtungen, einschließlich Akkreditierung und insbesondere mit den Anforderungen an ein Qualitätsmanagement nach anderen gesetzlichen Vorschriften (wie Sozialgesetzbuch V, Transfusionsgesetz) abgestimmt. In Bayern sind die Eichämter für die Überwachung der Einhaltung der Rili-BÄK zuständig.

Neu ist, dass nunmehr auch für diejenigen Analyte, die nicht in der Tabelle der Rili-BÄK unter B1 aufgeführt sind, regelmäßige interne Qualitätskontrollen vorgeschrieben sind. Damit ist das gesamte Spektrum labormedizinischer Untersuchungen in das Qualitätssicherungskonzept eingebunden. Die Einführung eines Qualitätsmanagements-Systems erfordert natürlich zunächst einen beträchtlichen Aufwand, dient aber vor allem der Patientensicherheit und ist letztlich durch die Verringerung der Kosten als Folge fehlerhafter Ergebnisse ein Beitrag zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit.

Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Autor

Dr. Siegmund Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstraße 36, 80636 München