Evaluierung eines neuartigen Thromboplastins auf der Basis von rekombinantem humanem Tissue Factor und synthetischen Phospholipiden

Evaluation of a new thromboplastin on the basis of recombinant human tissue factor and synthetic phospholipides

F. Keller[1], H.-J. Kolde[2] und I. Ramirez[2]

[1] Medizinische Universitätsklinik, Zentrallabor, Würzburg
[2] Baxter Diagnostics, Scientific Support Hemostasis, Unterschleißheim

Zusammenfassung:

Ein neuartiges Thromboplastin auf der Basis von rekombinantem humanem Tissue Factor und synthetischen Phospholipiden („I") wurde klinisch erprobt. Als Vergleichsreagenz wurde ein Thromboplastin aus Humanplacenta („TS") eingesetzt.

Alle Untersuchungen wurden an einem vollautomatisierten Gerinnungsgerät durchgeführt. Hinsichtlich der Präzision ergaben sich Vorteile für „I" gegenüber TS sowohl bei Kontrollen, Patientenplasmen sowie bei der Bezugskurve, insbesondere bei Gerinnungszeiten im pathologischen Bereich. Während Gesunde und Patienten mit Lebererkrankungen relativ gut vergleichbare Werte lieferten, wurden deutliche Unterschiede in 30 Patienten unter Heparintherapie beobachtet. Mit „TS" wurden deutlich tiefere TPZ-Werte gefunden (72%) als mit „I" (96%). Der TPZ-Wert von 96% mit „I" korrespondierte gut mit dem Mittelwert der vier exogenen Faktoren (92%). Bei Patienten mit oraler Antikoagulation besteht eine recht gute Korrelation zwischen beiden Reagenzien. Es fanden sich jedoch einige Proben mit Diskrepanzen, die auch durch Umrechnung in die Internationale Normalisierte Ratio (INR) nicht zu erklären waren. Hier wurden durch Untersuchung der Einzelfaktoren Patienten gefunden, bei denen einer oder mehrere der Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren tief lagen und offensichtlich durch „I" sensitiver erfaßt wurden als mit „TS". Nach diesen Daten erscheint ein Ersatz von Gewebethromboplastinen durch ein gentechnologisch hergestelltes standardisiertes Reagenz möglich und könnte zu einer Qualitätsverbesserung der TPZ beitragen.

Schlüsselwörter:

Thromboplastinzeit – Thromboplastine – rekombinanter Tissue Factor – orale Antikoagulation – Heparin – Internationale Normlisierte Ratio (INR)

Summary:

A new thromboplastin reagent based on recombinant human tissue factor and synthetic phospholipids ("I") was evaluated in a clinical trial. As the reference reagent a human placenta thromboplastin ("TS") was used. All assays were performed on a fully automated coagulometer. The precision was better for "I" for controls, patient plasmas and in the establishment of the calibration curve, especially with prolonged clotting times in the pathological range. Healthy persons and patients with liver disease showed similar results. Differences were observed in 30 patients on heparin therapy. When using "TS", lower PT values were found (72%) than with "I" (96%). The PT value of 96% with "I" corresponded well with the mean of the four extrinsic factors (92%). In patients with oral anticoagulation the correlation between both reagents was good. Some samples were identified, however, in which discrepancies could not be explained even when the International Normalised Ratio (INR) was calculated. In this group, patients were identified in which one or more vitamin K-dependent coagulation factors were relatively low. Apparently this was diagnosed more sensitively with "I" than with "TS". According to these data a replacement of tissue thromboplastins by a standardised reagent based on recombinant technology seems to be possible and may improve the quality of PT testing.

Keywords:

Prothrombin time – thromboplastin – recombinant tissue factor – oral anticoagulation – heparin – International Normalized Ratio (INR)

Einleitung

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) wurde bereits 1935 von A. Quick eingeführt [1] und ist seither nicht mehr aus der Gerinnungsanalytik wegzudenken. Insbesondere zur prä- und postoperativen Kontrolle, zur Diagnostik von Leberfunktionsstörungen und vor allen Dingen zur Überwachung der Therapie mit oralen Antikoagulanzien werden große Testzahlen erreicht. Die zur Durchführung der TPZ erforderlichen Reagenzien, die sogenannten Thromboplastine, werden seit den Zeiten von A. Quick prinzipiell mit einer nahezu unveränderten Methodik hergestellt. Es handelt sich dabei um Gewebeextrakte, die die zur Auslösung der Gerinnung über den exogenen Weg erforderlichen Komponenten enthalten. Die aktive Proteinkomponente ist ein Membranprotein von heute gut bekannter Struktur, der sogenannte Tissue Factor (Gewebefaktor). Dieses hochglykolisierte Protein benötigt zu seiner gerinnungsfördernden Wirkung negativ geladene Phospholipide wie Phosphatidylserin oder Phosphatidylcholin, die ebenfalls während des Extraktionsprozesses aus den Geweben extrahiert werden. Weiterhin werden dem Extrakt Calciumionen zugesetzt, die auch zum Ablauf der Gerinnungskaskade benötigt werden. Eine Übersicht über Tissue Factor findet sich in [2].

Gehirn, Lunge und Plazenta eignen sich besonders gut als Organe zur Extraktion von Tissue Factor (TF), da die Konzentration dieses Membranproteins hier besonders hoch ist [3]. Da es sich bei diesen Organen um sehr blutreiche Gewebe handelt, ist vor der Extraktion der TF-haltigen Membranfraktion zunächst eine Entfernung der kontaminierenden Blutbestandteile, insbesondere der Gerinnungsfaktoren erforderlich. Diese könnten eventuell Gerinnungsdefekte in zu untersuchenden Patientenproben maskieren. Je nach Hersteller sind hier entsprechende großtechnische Verfahren entwickelt worden, die zu mehr oder weniger gut standardisierten Produkten führen. Die variable Qualität des Ausgangsmaterials macht das Erzielen konstanter Produkteigenschaften schwierig. Während der Herstellung des Endproduktes aus dem Thromboplastinrohextrakt ist daher eine Feinabstimmung basierend auf dem Ergebnis wiederholter Kontrollmessungen nötig.

Die verschiedenen Herstellprozesse sowie auch die unterschiedlichen Ausgangsmaterialien bedingen bei der Anwendung von Thromboplastinen eine relativ große Variabilität (Tabelle 1). Dadurch ist eine Vergleichbarkeit der Resultate nur bedingt möglich. Durch Einführung der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) gelang es teilweise recht gut, für die Gruppe der Patienten mit stabiler oraler Antikoagulation eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse zu erzielen [4].

Durch die Möglichkeit, Tissue Factor gentechnologisch herzustellen [5–10], ist nun eine neuartige Möglichkeit gegeben, die immer noch variierenden Reagenzien weiter zu standardisieren.

Tab. 1: Mögliche Ursachen der Variabilität von Thromboplastinen.

- Unterschiedliche Herkunftsorgane: Lunge, Hirn, Placenta
- Unterschiedliche Spezies: Kaninchen, Rind, Mensch
- Zusätze von Fibrinogen- und Faktor V bei einigen Reagenzien
- Unterschiedliche Faktorenempfindlichkeit
- Unterschiedliche Heparinempfindlichkeit
- Konzentration und Art der Phospholipide
- Konzentration an aktivem Tissue Factor
- Kontamination mit verschiedenen Proteinen
- Geräteeinfluß
- Angabe des Resultats (Prozent, Ratio, INR)
- pH-Wert, Puffersystem, Ionenstärke

Die Nutzung von rekombinantem humanem Tissue Factor aus Escherichia coli zur Herstellung eines Thromboplastinreagenz wurde erstmals von Hawkins und Mitarbeitern 1991 [11] beschrieben. Das durch Relipidierung mit synthetischen Phospholipiden hergestellte Reagenz [12] wurde klinisch erprobt und die im Rahmen einer multizentrischen Studie [13] und nachfolgenden Untersuchungen erzielten Resultate werden hier beschrieben.

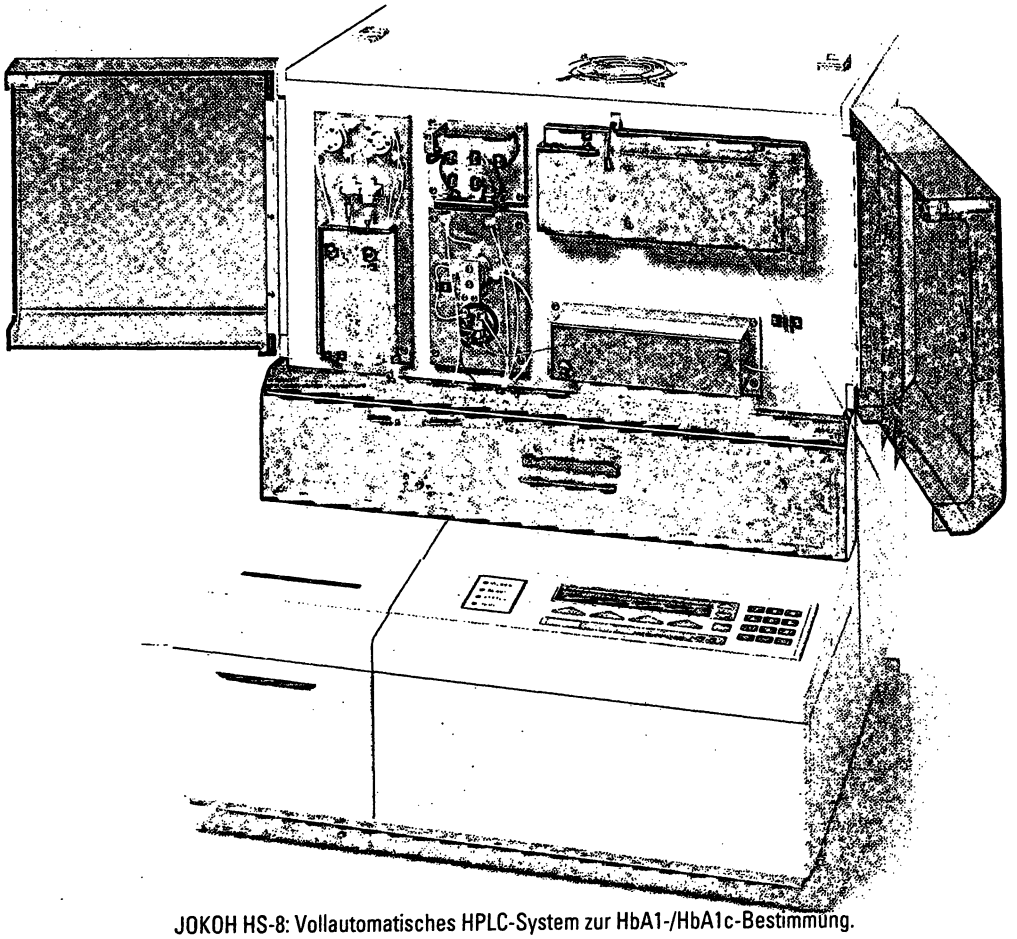
Materialien und Methoden

Das eingesetzte neue Thromboplastin („I") ist ein lyophilisiertes Monoreagenz aus rekombinantem humanem Tissue Factor aus E. coli und synthetischen Phospholipiden in einem optimierten zwitterionischen Puffer bei physiologischem pH-Wert (Innovin™, Baxter Diagnostics, Unterschleißheim). Es wird direkt mit Wasser angelöst und liefert nach wenigen Augenblicken ein gebrauchsfertiges klares Reagenz. Die Haltbarkeit beträgt laut Packungsbeilage 10 Tage bei 2–8° C bzw. 24 h bei 37° C. Das Reagenz sedimentiert nicht. Rühren ist nicht erforderlich. Durch im Reagenz enthaltenes Polybren wird eine Neutralisierung von Heparin bis zu 2 U/ml erzielt. Das Reagenz wurde wie auch das Vergleichsthromboplastin „TS" (Thromborel® S, Behring, Marburg), ein humaner Plazentaextrakt, am Electra™ 1000 (MLA, Vertrieb durch Baxter Diagnostics, Unterschleißheim), einem vollautomatischen Coagulometer eingesetzt. Die Kalibration der Quickprozentwerte erfolgte mit Frischplasmapool von über 50 Spendern. INR-Werte werden auf den Mittelwert der in dieser Studie untersuchten Normalspender bezogen. Die Kalibration der Fribrinogenbestimmung innerhalb der TPZ („Derived Fibrinogen") erfolgte mit Patientenplasmen, deren Fibrinogenkonzentration zuvor mit der Methode nach Clauss bestimmt wurde [14–16].

Die Bestimmung der exogenen Faktoren erfolgte in aufgetauten Proben, die unmittelbar nach der Bestimmung der

Durchbruch in der Analytik der glykierten Hämoglobine:

Schneller und zuverlässiger.



JOKOH HS-8: Vollautomatisches HPLC-System zur HbA1-/HbA1c-Bestimmung.

1. Schnell und zuverlässig – die Vorbereitung:

Vollautomatisch mit optimierter Säulentechnik. Die Probenvorbereitung entfällt.

2. Schnell und zuverlässig – die Ergebnisse:

HPLC in nur 3,5 Minuten. Mit integrierter Prozeßkontrolle für höchste Zuverlässigkeit der Meßergebnisse.

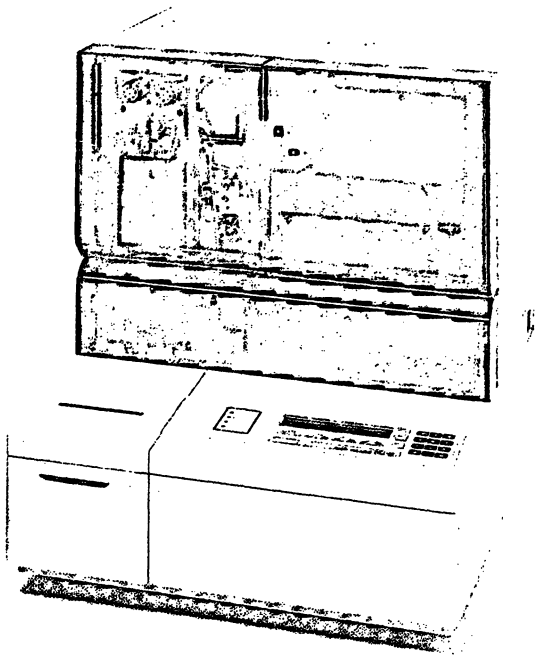
JOKOH HS-8: Durchbruch in der Analytik der glykierten Hämoglobine.

Die Bestimmung des Glykierungsgrades des Hämoglobins ist bei der Langzeitkontrolle des Kohlenhydrat-Stoffwechsels von grundlegender Bedeutung. Der spezifische HbA1- oder HbA1c-Wert bestimmt im Krankheitsfall wesentlich die Therapie-Entscheidung.

Mit den zunächst beschriebenen Analyseverfahren wurde nur die Gesamtfraktion HbA1 bestimmt. Erst durch Fortschritte in der Trenntechnik ist es heute möglich, die als Hba1c bezeichnete Fraktion der glykierten Hämoglobine separat zu bestimmen.

Bestrebungen zur Automatisierung dieser Methode scheiterten aber bisher an der Begrenzung durch den beträchtlichen manuellen Arbeitsaufwand bei der Probenvorbereitung.

Der JOKOH HS-8, das innovative, vollautomatische HPLC-System, sprengt diese Limitierungen. Er arbeitet um ein Vielfaches schneller und bietet doch höchste Zuverlässigkeit.



JOKOH HS-8: Schnell und zuverlässig.

1. Schnell und zuverlässig – die Vorbereitung.

Das glykierte Hämoglobin wird über der Kationen-Austauschersäule so fraktioniert, daß eine sichere Trennung und Quantifizierung des stabilen HbA1c bei gleichzeitiger Anwesenheit der labilen Fraktion möglich ist.

Mit dieser Optimierung des Kationen-Austauschermaterials der HPLC-Säule ist dem JOKOH HS-8 der Durchbruch gelungen: Die arbeitsaufwendige Probenvorbereitung kann entfallen.

2. Schnell und zuverlässig – die Ergebnisse.

Die zur Analyse benötigten 5 µl EDTA-Vollblut werden jetzt direkt verarbeitet. Der Meßzyklus dauert nur noch 3,5 Minuten. Der Autosampler bietet Platz für 99 Proben und eine Notfall-Position.

Gekühlte Probenbereitstellung und integrierte Prozeßkontrolle schaffen Sicherheit und sorgen für höchste Zuverlässigkeit der Meßergebnisse.

Interessiert ?

Info-Material bitte hier anfordern!

DIGITANA AG

Ganz genau und zuverlässig.

D - 22083 Hamburg · Weidestraße 118 b · Tel.: 040 / 270 70 50
CH - 8810 Horgen · Burghaldenstraße 11 · Tel.: 01 / 725 61 91

TPZ bei –70° C eingefroren wurden und bis zu 2 Monaten gelagert waren. Die später erneut gemessenen TPZ-Werte dieser Proben waren nahezu identisch mit den zuvor ermittelten Werten. Die verwendeten Reagenzien waren Thromboplastin IS und käufliche Mangelplasmen (Baxter Diagnostics, Unterschleißheim) an einem Electra™ 900 Koagulometer. Die Kalibration der Faktorenbestimmungen erfolgte mit CoagCal™ N[4] (Baxter).

Präzisionsuntersuchungen wurden mit Citrol® 1, 2 und 3 (Baxter) bzw. mit Patientenplasmapools sowie Normalplasmapool, die aliquotiert bei –70° C gelagert wurden, durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte standardisiert in Citratmonovetten (Sarstedt, Nümbrecht). Im Rahmen dieser Studie wurden Proben von Gesunden, Patienten mit hereditärem Faktor VII-Mangel, Patienten unter oraler Antikoagulation mit Marcumar (La Roche, Basel), zum Teil unter gleichzeitiger Behandlung mit Heparin (Liquemin® von La Roche) sowie Patienten unter Heparintherapie untersucht. Die Zuordnung der Patienten in die einzelnen Gruppen erfolgte durch Konsultation der behandelnden Ärzte, Ergebnisse von Laboruntersuchungen bzw. Angaben zur Therapie.

Tab. 2: Präzision der Bezugskurve am Electra 1000 C in % VK.

Frischplasmapool	„l"	„TS"
1 : 1	1,3	1,3
1 : 2	2,6	2,6
1 : 4	3,0	5,4
1 : 8	4,6	10,3

Tab. 3: Inter- und Intraassay-Präzisionswerte von Kontrollplasmen und Plasmapools (in % VK).

Probe	Präzision in der Serie an 10 Tagen (n = 10)		Präzision von Tag zu Tag (n = 10)	
	„l"	„TS"	„l"	„TS"
Citrol 1	0,7–1,5	0,6–1,4	1,7	1,4
Citrol 2	1,6–2,7	1,7–4,2	3,7	4,7
Citrol 3	1,8–3,4	0,8–4,3	3,9	4,5
Normal-Plasmapool	0,7–1,2	0,7–1,4	1,5	1,5
Pathol-Plasmapool	1,5–2,2	2,3–3,8	3,4	3,4

Ergebnisse

Bestimmung der Präzision der Kalibrationskurve

Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit bei der Erstellung der Bezugskurven wurde ein Frischplasmapool nach Auftauen eingesetzt. Dieser wurde verwendet, um eventuelle Unterschiede von lyophilisierten Kalibrierplasmen auszuschließen, da zuvor Untersuchungen verschiedener kommerzieller Plasmen gezeigt hatten, daß „l" systematisch etwas tiefere Prozentwerte in lyophilisierten Plasmen liefert als konventionelle TPZ-Reagenzien und zum Zeitpunkt der Studie noch keine Referenzwerte für „l" in einem kommerziellen Kalibrator verfügbar waren [17]. Zu Vergleichszwecken wurden weiterhin auch Präzisionsuntersuchungen mit CoagCal™ N (Baxter), einem lyophilisierten Kalibrierplasma durchgeführt.

Die Verdünnung des Plasma erfolgte vollautomatisch im Kalibrationsprogramm des Electra™ 1000 durch serielle Verdünnungen des Kalibrators mit physiologischer Kochsalzlösung. Die Gerinnungszeiten der einzelnen Verdünnungen wurden über insgesamt 10 Tage ausgewertet und in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Präzisionswerte von „l" sind im unverdünnten Plasma mit den Werten mit TS vergleichbar, während die Verdünnungen eine bessere Präzision mit „l" zeigen. Dieses zeigt sich sowohl bei Frischplasmapool als auch bei dem lyophilisierten Kalibrierplasma. Die „Linearität" der Bezugskurven war ähnlich. Mit „l" werden etwas kürzere Gerinnungszeiten erzielt.

Präzision von Kontrollplasmen bzw. individuellen Patientenplasmapools

Die Präzision i.d. Serie bzw. von Tag zu Tag wurde, um potentielle Matrixeffekte auszuschließen, nicht nur mit kommerziellen Kontrollplasmen, sondern auch mit individuellen Plasmapools im Normalbereich bzw. pathologischen Bereich untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Es zeigte sich ein ähnlicher Trend wie bei der Kalibrationskurve: Proben mit kurzen Gerinnungszeiten lieferten mit beiden Reagenzien sehr gute VK-Werte in einer ähnlichen Größenordnung, während bei längeren Gerinnungszeiten die Präzision der Plasmen mit pathologischen Werten mit „l" deutlich besser war als mit „TS". Da für Citrol™ 1, 2 und 3 noch keine Referenzwerte zum Zeitraum der Studie zur Verfügung standen, konnte die Richtigkeit nicht untersucht werden. Die durchwegs sehr guten Präzisionsdaten wurden sowohl für Kontrollen als auch für Patientenproben erhalten und zwar sowohl innerhalb der Serie wie auch von Tag zu Tag.

Ermittlung des Normalbereichs

Zur Ermittlung des Normalbereichs wurden insgesamt 121 Plasmen von Gesunden untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Generell werden mit „l" kürzere Gerinnungszeiten gefunden als mit „TS". Für beide Reagenzien ergeben sich keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Spendern. Der Normalbereich ist bemerkenswert eng mit beiden Reagenzien.

Patienten mit Lebererkrankungen

Insgesamt 12 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedener Genese (Kriterium: Pathologische Leberwerte wie

Tab. 4: Normalwerte (Mittelwert ± 2fache Standardabweichung).

	Gerinnungszeiten (sec)	
	„l"	„TS"
Männer (n = 70)	10,8 ± 0,7	12,0 ± 0,6
Frauen (n = 51)	10,9 ± 0,7	12,1 ± 0,5
Gesamt (n = 121)	10,9 ± 0,7	12,1 ± 0,6

Tab. 5: Patienten mit Lebererkrankungen (Darstellung in Prothrombinratio).

Patient No.	„I"	„TS"
1	1,12	1,17
2	2,35	2,12
3	2,41	2,26
4	1,17	1,21
5	1,23	1,17
6	1,92	1,74
7	1,97	2,02
8	1,48	1,42
9	1,82	1,95
10	1,36	1,36
11	1,52	1,39
12	1,66	1,69
Mittelwert	1,67	1,63
Normalbereich	0,87–1,13	0.90–1,10
Patienten im Normalbereich (%)	1/12 (8,3)	0/12 (0)

z. B. Pseudocholinesterase sowie weitere klinische Daten) wurden mit beiden Reagenzien untersucht. Die Ergebnisse sind sehr ähnlich mit einem Trend zu etwas höheren Prozentwerten mit „I" als mit „TS". Der Vergleich der Daten in Prothrombinratio (Tabelle 5) erlaubt einen objektiveren Vergleich als die Benutzung der Prozente.

Patienten mit Faktor VII-Mangel

Zum Zeitpunkt der Studie war es lediglich möglich, drei Patienten mit einem milden hereditären Faktor VII-Mangel (ca. 50% Faktor VII) zu untersuchen. Bei zwei Patienten waren die Prothrombinratios mit beiden Reagenzien identisch, bei einem weiteren zeigte „I" eine etwas höhere Prothrombinratio (Tabelle 6) als „TS". Alle Patienten waren mit beiden Reagenzien außerhalb des Normalbereichs.

Einfluß von Heparin

Der Einfluß von Heparin wurde bei insgesamt 30 gerinnungsgesunden Patienten mit Heparintherapie (Liquemin®, Roche, durchschnittlich 30,000 Einheiten/Tag) untersucht. Dazu wurden in dieser Gruppe neben TPZ auch die Faktoren des exogenen Gerinnungssystems bestimmt, um eine Abschätzung der Plausibilität der Quickprozentwerte vornehmen zu können. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Während die Mittelwerte der Einzelfaktoren zwischen 84 und 102% lagen, mit einem Gesamtmittelwert der exogenen Faktoren von 92%, wurde mit „TS" ein Wert von lediglich 72%

Tab. 6: Vergleich der Ergebnisse bei Patienten (n = 3) mit Faktor VII-Mangel.

Patient No.	Faktor VII	Prothrombinratio	
	%	„I"	„TS"
1	49	1,28	1,28
2	53	1,24	1,16
3	43	1,15	1,15

Tab. 7: Einfluß von Heparin auf die TPZ (%) bei 30 Patienten.

F II	102%
F V	95%
F VII	88%
F X	84%
Mittelwert von F II, V, VII, X	92%
TPZ „I"	96%
TPZ „TS"	72%

gefunden. Der mit „I" gefundene Wert von 96% liegt in der gleichen Größenordnung wie die exogenen Faktoren und paßt daher gut dazu. Die Analyse der Faktoren und TPZ-Werte von individuellen Patienten bestätigte die durchwegs recht gute Plausibilität der Ergebnisse mit Thromboplastin „I", dessen TPZ-Wert generell besser mit den Faktorenwerten korrespondiert als der Wert von „TS".

Patienten mit oraler Antikoagulation

Neben 50 Plasmen mit Normalwerten wurden insgesamt 101 Patienten unter oraler Antikoagulation untersucht, die teilweise auch überlappend mit Heparin therapiert wurden. In dieser Gruppe ergaben sich bei insgesamt guter Korrelation auch einige bemerkenswerte Unterschiede, insbesondere bei Patienten mit besonders intensiver oraler Antikoagulation. Generell werden hier bei Patienten in der stabilen Phase mit dem rekombinanten Thromboplastin etwas tiefere Prozentwerte gefunden als mit „TS". In Abbildung 1 sind die Werte von 50 Normalen sowie von den 101 Patienten mit oraler Antikoagulation zusammengefaßt (Abb. 1).

Die Auswertung dieser Daten in INR konnte bei den meisten Patienten diese Unterschiede weitgehend beseitigen und zeigt daher den Vorteil dieses Systems. Es verblieben jedoch einige Proben, in denen die Abweichungen der INR >0,5 waren, und zwar zumeist mit höheren INR-Werten für das Reagenz „I" (Abb. 2).

Die Analyse einiger ausgewählter Proben ergab in diesen Proben häufig eine Konstellation der Vitamin K-abhängigen Faktoren, wie sie beispielhaft für einige Patienten in Tabelle 8 dargestellt sind. Offensichtlich führt die höhere Faktorenempfindlichkeit des biosynthetischen Reagenz zu höheren INR-Werten (bzw. tieferen Prozentwerten), während mit „TS" der in diesen Proben vorliegende doch schon recht tiefe Spiegel von Faktor VII, aber auch gelegentlich von Faktor X, nicht so sehr ins Gewicht fällt. Anscheinend ist hier die Plausibilität zwischen dem Resultat der TPZ-Bestimmung mit „I" im Vergleich zur Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren besser als mit „TS". In den untersuchten Proben war der Faktor V jeweils im Normalbereich.

Einen typischen Verlauf einer Einstellphase bei einem Patienten zeigt Abbildung 3. Zunächst werden unter gleichzeitiger Heparinbehandlung etwas tiefere Prozentwerte mit „TS" als mit „I" gefunden. Beide Reagenzien folgen dem Abfall der Gerinnungsfaktoren VII, X und V aber recht ähnlich. Nach Absetzen des Heparins erfolgt dann ein weiteres Absinken des Quickwertes mit beiden Reagenzien,

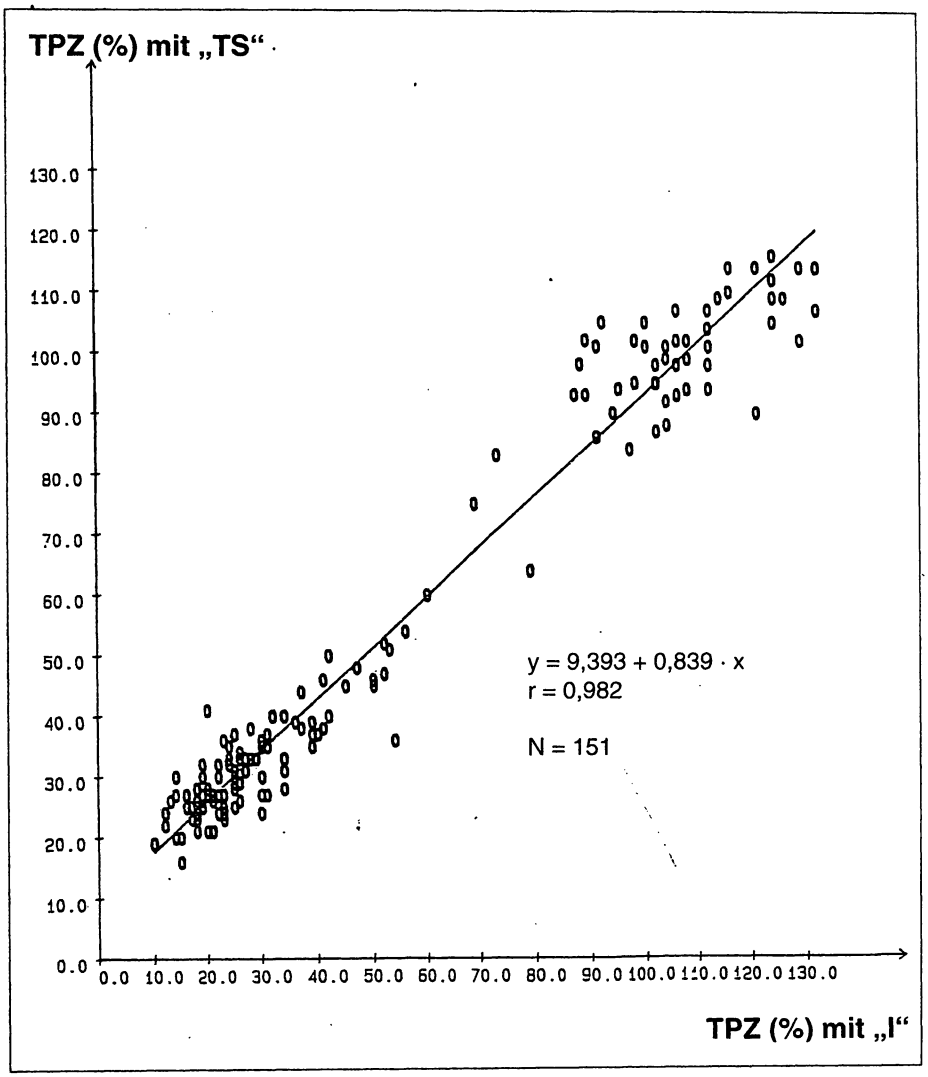


Abb. 1: Vergleich der TPZ %-Werte von insgesamt 151 Plasmen (50 Gesunde und 101 Patienten mit oraler Antikoagulation)

allerdings werden mit dem rekombinanten Thromboplastin erwartungsgemäß dann etwas tiefere Prozentwerte erzielt.

Gesamtauswertung

Die Gesamtauswertung von Daten der verschiedenen Patientengruppen erfolgte im Prozentsystem. Die Korrelation von insgesamt 151 Proben von Patienten mit Lebererkrankungen, oraler Antikoagulation, Heparintherapie verschiedenen Gerinnungsstörungen sowie von Gesunden ist insgesamt gut. Die Ausgleichsgeraden nach Passing von Bablok [18] lieferte die Gleichung y = 9,393 + 0,839x mit einem Korrelationskoeffizient von r = 0,982 (Abb. 4).

Abgeleitetes Fibrinogen

Die Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens wurde nur in einer Stichprobe untersucht, da frühere eigene Untersuchungen die Eignung dieser Methode für Routineuntersuchungen bereits gezeigt hatten [15].

In einer Gruppe von 28 Patienten mit Heparintherapie wurde das abgeleitete Fibrinogen mit beiden Thromboplastinen bestimmt und mit der Methode nach Clauss verglichen.

Die Korrelation aller Methoden untereinander war recht gut und die nach Passing und Bablok errechneten Ausgleichsgeraden zeigten keine signifikanten Abweichungen von y = x. Tabelle 9 faßt diese Daten zusammen. Die Fibrinogenkonzentrationen dieser Patienten lagen zwischen ca. 2,5 und 8 g/l.

Diskussion

Die Thromboplastinzeit wurde in den letzten Jahren durch Einführung mechanisierter Techniken methodisch verbes-

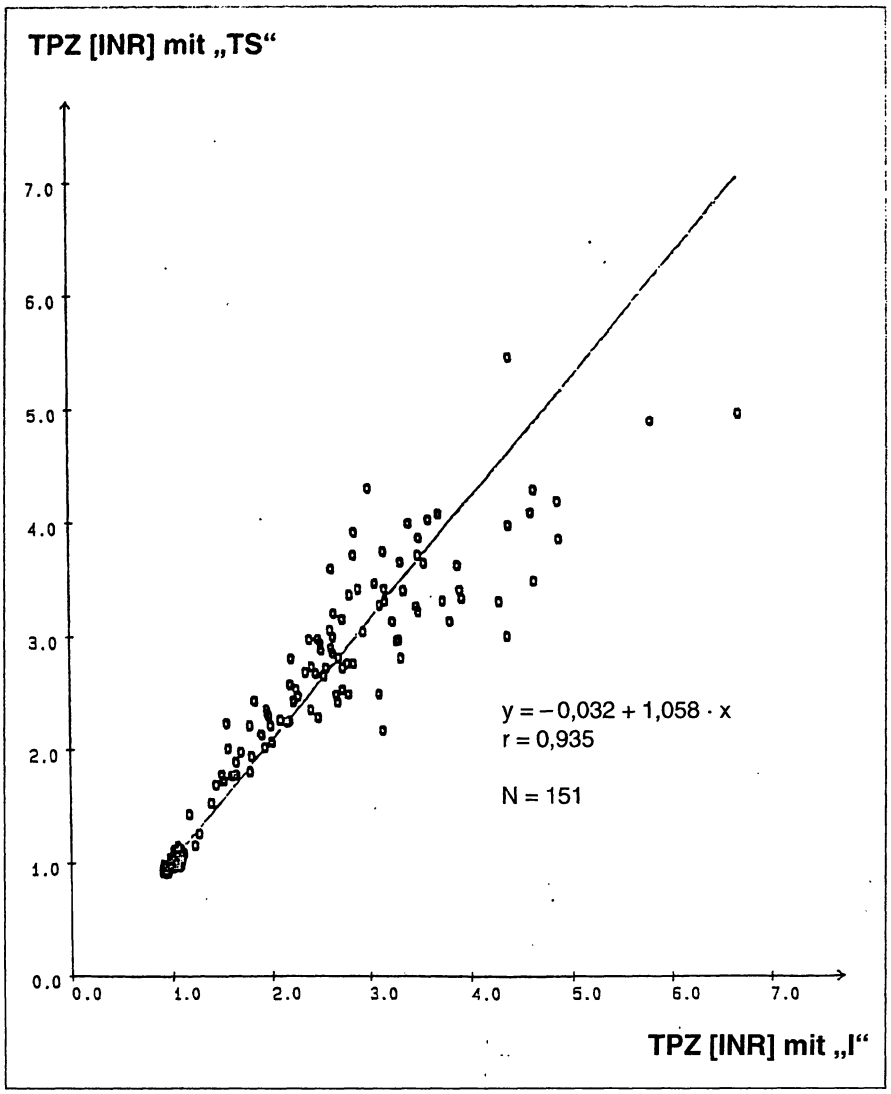


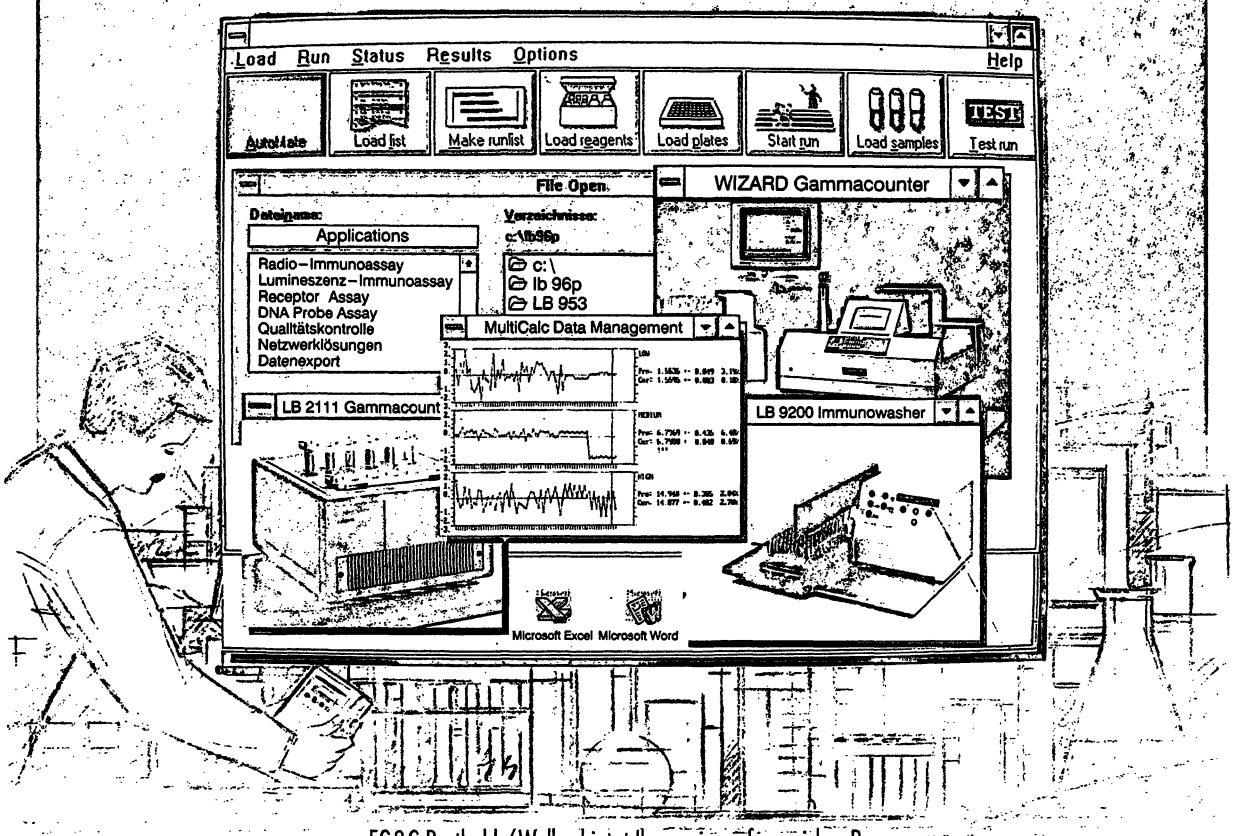
Abb. 2: Vergleich von 50 Gesunden und 101 Patienten mit oraler Antikoagulation in Internationaler Normalisierter Ratio (INR), (Produktmoment-Korrelationskoeffizient: r = 0,935)

sert. Mit dem Ersatz der schwierig zu standardisierenden Gewebeextrakte durch biotechnologisch hergestellten reinen humanen Tissue Faktor, der mit synthetischen Phospholipiden relipidiert wurde, ist eine weitere Verbesserung dieses nach wie vor bedeutsamsten Gerinnungstests zu erwarten.

Die in dieser Studie erzielten Präzisionswerte der Analytik auf einem vollmechanisierten Gerinnungsgerätes unter Einsatz eines rekombinanten Thromboplastins sind sonst nur auf den vollmechanisierten Analysensystemen der klinischen Chemie zu erwarten. Es sei aber hervorgehoben, daß auch das konventionelle Thromboplastin, das in dieser Untersuchung verwendet wurde, ebenfalls recht gute Präzisionswerte lieferte, wenn auch – insbesondere im pathologischen Bereich – das rekombinante Reagenz noch bessere Ergebnisse erbrachte.

Die für die Erstellung der Bezugskurve erzielte Reproduzierbarkeit des rekombinanten Thromboplastins ermöglicht eine unproblematische Kalibration. Bei Durchsicht der Daten wurden bei der Umrechnung der gemessenen Gerinnungszeiten in Prozent kaum Unterschiede gesehen, wenn entweder die Mittelwertkurve aus insgesamt 10 Kalibrationen oder aber individuelle Bezugskurven der jeweiligen Tage benutzt wurden. Die bei der Verwendung des konventionellen Gewebethromboplastins gemessenen Präzisionswerte waren zwar beim 100%-Wert auch vergleichbar, fielen aber bei höherer Kalibratorverdünnung deutlich ab. Da die Kalibration auf dem eingesetzten Gerinnungsgerät automatisch vorgenommen wird, scheiden manuelle Fehler bei der Verdünnung des Kalibrationsplasmas aus. Daher sind die beobachteten Unterschiede eventuell auf unterschiedliche Eigenschaften der Reagenzien zurückzuführen.

Das komplette Angebot



EG&G Berthold / Wallac bietet Ihnen ein umfangreiches Programm für die Routine-in-vitro-Diagnostik:

- universelle automatische Immunowasher
- manuelle Multikristall-Gammazähler
- automatische Gammaprobenwechsler
- manuelle Luminometer für Röhrchentests
- automatische Ketten-, Rack- und Mikroplatten-Luminometer
- Labordaten-Management-Systeme für alle Label-Assays

EG&G BERTHOLD
WALLAC

Stammwerk: Laboratorium Prof. Dr. Berthold GmbH & Co. KG · D-75312 Bad Wildbad · Postf. 10 01 63 · Tel. (0 70 81) 177-0 · Fax (0 70 81) 177-100

Berlin	Erlangen	Hannover	Köln	München	Österreich	Schweiz
(0 30) 7 41 14 83	(0 91 31) 2 16 91	(05 11) 6 17 51	(0 22 04) 7 40 61-66	(0 89) 1 49 40 34 / 5	(02 22) 94 22 51	(01) 8 40 45 73

Walliser & Partner · D-71208 Leonberg

Bitte besuchen Sie uns auf der MEDICA in Halle 4, Stand C 07.

EINFACH GENIAL

INNOVIN™

DAS ERGEBNIS MODERNER BIOTECHNOLOGIE
DAS THROMBOPLASTIN-REAGENZ DER 3. GENERATION

Standardisierter Herstell-

prozess mit rekombinantem

humanen Tissue Faktor und

synthetischen Phospholipiden

Exzellente Reinheit,

Stabilität und Präzision,

hohe Faktorenempfindlichkeit

und Heparinunempfindlichkeit

plausible Ergebnisse

Die Basis für sichere und zuverlässige Diagnostik

Baxter Diagnostics

BAXTER DEUTSCHLAND GMBH • BEREICH DIAGNOSTICS • EDISONSTR. 3-4 • 85716 UNTERSCHLEISSHEIM

Tab. 8: Vergleich von TPZ-Werten und den Faktoren II, VII und X bei Patienten mit oraler Antikoagulation und INR-Diskrepanzen mit beiden Reagenzien.

Patient No.	INR		TPZ-Prozent		Faktor (%)		
	„I"	„TS"	„I"	„TS"	II	VII	X
1	4,4	4	15	20	45	5,8	24
2	3,8	3,1	18	26	51	7	26
3	3,1	2,5	22	32	67	11	38
4	2,5	3	30	27	29	36	13
5	2,2	2,6	34	31	41	35	17
6	3,1	3,5	23	24	21	32	12
7	4,6	4,1	14	20	40	11	22
8	3,9	3,3	18	24	44	7,1	20
9	2,4	3	31	27	24	39	14
10	2,7	3,2	26	26	41	24	15
11	4,4	5,5	15	16	14	13	8,1
12	4,6	4,2	14	20	68	6	38
13	5,1	3,5	15	25	18	16	13
14	5,4	4,2	14	21	19	8,3	17
15	7,5	5	10	17	13	7,6	10

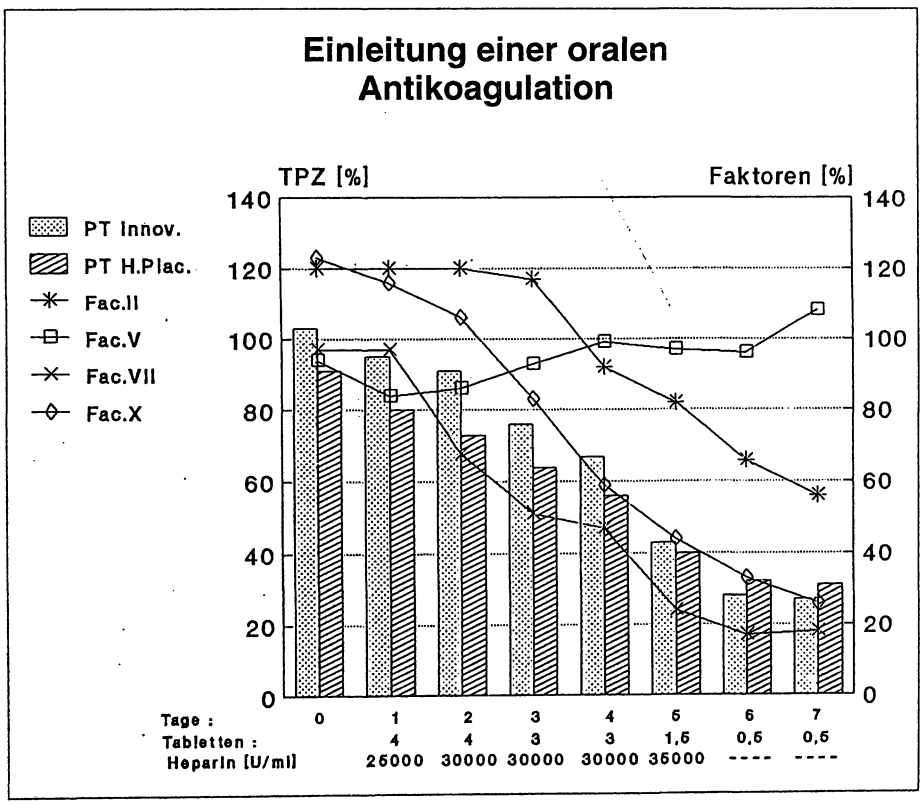


Abb. 3: Verlaufskontrolle bei einer Einstellung auf orale Antikoagulation und simultaner Heparintherapie

Möglicherweise werden diese Unterschiede in der Präzision durch die geringere Eigentrübung, fehlende Sedimentation und eventuell auch durch eine bessere Pufferung des rekombinanten Reagenz erzielt. Die Präzisionsuntersuchungen in der Serie sowie von Tag zu Tag zeigten dabei sowohl für Frischplasmapool, Patientenplasmapools, Kalibrierplasma, als auch für Kontrollen einen ähnlichen Trend, so daß Matrixeffekte auszuschließen sind.

Die Ergebnisse der Untersuchung von 30 Patienten unter Heparintherapie zeigen einen deutlichen Unterschied bei beiden Reagenzien. Während das rekombinante Thromboplastin herstellbedingt heparinunempfindlich ist und daher die gemessenen TPZ-Werte gut mit den Werten der exogenen Faktoren korrelieren, zeigt das konventionelle Reagenz einen deutlichen Trend zu tieferen Quick-Prozentwerten. Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich von Hell-

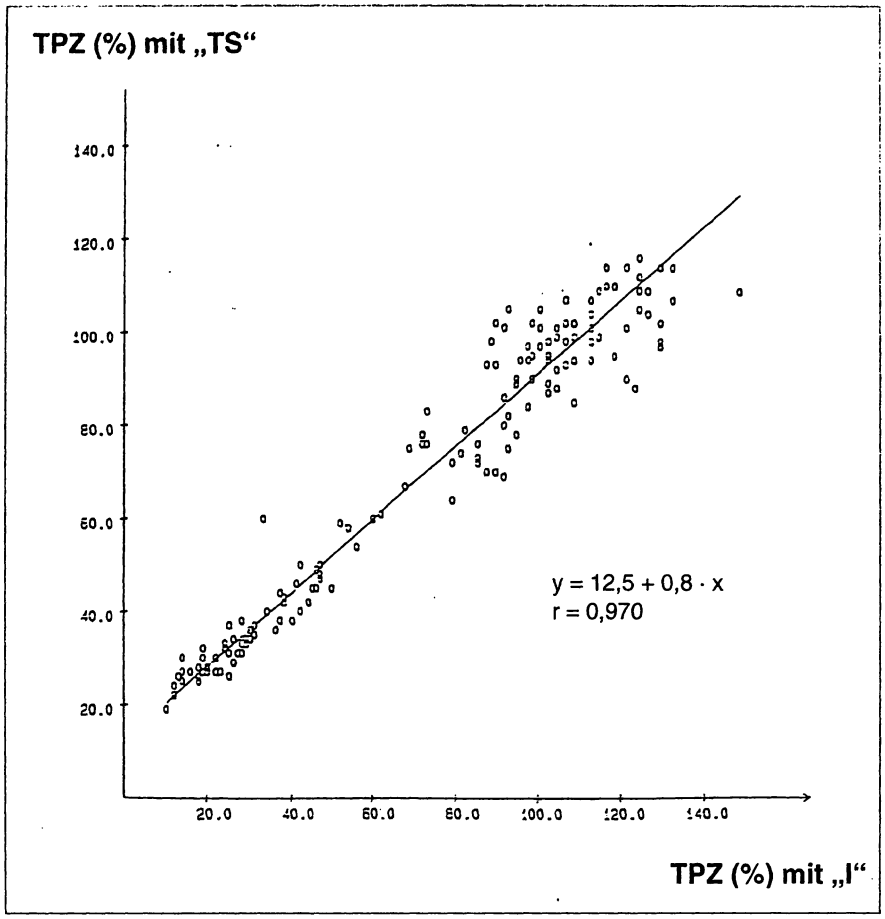


Abb. 4: Vergleich der TPZ-%-Werte von 50 Gesunden, 45 Patienten mit oraler Antikoagulation und 56 Patienten mit verschiedenen Gerinnungsstörungen

Tab. 9: Vergleich der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten von Clauss-Fibrinogen mit dem abgeleiteten Fibrinogen (AF) bei 28 Patienten mit Heparintherapie.

Methoden		Regressionsgerade (in g/l)	Korrelationskoeffizient (r)
X-Achse	Y-Achse		
Clauss	AF mit „I“	y = 0,941x−0,004	0,940
Clauss	AF mit „TS“	y = 0,934x−0,001	0,971
AF mit „I“	AF mit „TS“	y = 0,981x+0,018	0,965

stern et al. [19] für das in dieser Studie verwendete Gewebethromboplastin und eine Reihe anderer Reagenzien erzielt und diskutiert. Häufig wird in der Einstellphase der oralen Antikoagulation überlappend einige Tage noch mit Heparin weiterbehandelt. Die Heparintherapie wird dabei überwiegend durch die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) überwacht, so daß deren Wert bekannt ist; oft liegt dazu auch noch die Thrombinzeit vor oder auch spezifische Heparinmessungen. Eine Heparinbeeinflussung des Quickwertes ist daher entbehrlich und zur Feineinstellung der TPZ eher hinderlich, da es bei Absetzen des Heparins zu einem Wiederanstieg des Quickprozentwertes kommen kann [20]. In einer in Holland durchgeführten aktuellen Studie wurde im Direktvergleich die alleinige orale Antikoagulation mit der überlappenden Therapie mit Heparin in der Einstellphase verglichen. Wegen der Überlegenheit der Kombination von Heparin und Vitamin-K-Antagonisten wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen. Die Kontrolle der Heparintherapie erfolgte hier mittels der aPTT mit dem Ziel einer 2–3fachen Verlängerung des Ausgangswertes [21].

Die Untersuchung von Patienten mit Lebererkrankungen zeigte für beide Reagenzien sehr ähnliche Ergebnisse. Es wurden durchwegs nicht im Normbereich liegende Patienten mit beiden Methoden erkannt. Ähnlich wurden auch Patienten mit mildem kongenitalen Faktor VII-Mangel gefunden. Größere Unterschiede zeigten jedoch ei-

nige Patienten mit oraler Antikoagulation, insbesondere im tieftherapeutischen Bereich. Die Analyse der Prozentwerte zeigte hier bei insgesamt recht guter Korrelation einen eindeutigen Trend zu tieferen Werten mit dem rekombinanten Reagenz im tieftherapeutischen Bereich. Bei Patienten mit insgesamt relativ niedrigen Quickwerten waren diese Unterschiede zum Teil recht deutlich ausgeprägt und Differenzen von bis zu 10 Prozent Aktivität wurden bei einigen Proben gefunden. Die Auswertung der Prozentwerte wurde auf der Basis von Frischplasmapool vorgenommen, um mögliche Probleme von Matrixeffekten bzw. bei der Ermittlung des Sollwertes von Kalibrierplasma auszuschließen. Daher sind Unterschiede der Patienten sicher nicht kalibrationsbedingt.

Die Umrechnung der Daten in INR-Werte führte ebenfalls nicht zu einer völligen Übereinstimmung, jedoch resultiert bei vielen Patienten eine bessere Angleichung. Auffällig waren jedoch einige Proben von Patienten, wo auch im INR-System Unterschiede von bis zu >1 INR selbst innerhalb des von der ISTH empfohlenen therapeutischen Bereiches von bis zu maximal 4,5 INR Einheiten [22].

Die Analyse der einzelnen Gerinnungsfaktoren des exogenen Weges zeigte, daß in den Proben mit größeren Prozent- bzw. INR-Unterschieden häufig der Faktor VII bzw. den Faktor X sehr tief lagen, interessanterweise auch bei Patienten, die sich nicht mehr in der Einstellphase befanden. Die Korrelation des Quickwertes zu den Einzelfaktoren erscheint bei diesen Patienten mit dem rekombinanten Thromboplastin plausibler zu sein, als mit dem Gewebethromboplastin aus Placenta.

Da insbesondere bei Patienten mit Herzklappenersatz doch recht hohe INR-Werte (bzw. tiefe Prozentwerte) empfohlen werden [22–27], könnte bei solchen Patienten aufgrund des nur mäßig pathologischen Quickwertes mit einem konventionellen Thromboplastin eine Steigerung der Dosis des Vitamin K-Antagonisten verordnet werden. Das könnte zu gefährlich tiefen Werten der Einzelfaktoren führen, und damit das Auftreten von hämorrhagischen Komplikationen begünstigen. Das rekombinante Reagenz mit seiner höheren Empfindlichkeit gibt hier anscheinend ein deutlicheres Warnsignal als das konventionelle Gewebethromboplastin.

Auch in der Literatur wurden bereits mehrfach ähnliche Ergebnise bei der Anwendung der INR beschrieben, insbesondere dann, wenn Reagenzien mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit verglichen werden, z. B. bei Verwendung des australischen Referenzthromboplastins, das einen ISI-Wert von nahe 1,0 aufweist, und weniger empfindlichen kommerziellen Thromboplastinen [28, 29]. Die beobachteten Unterschiede lassen sich auch nicht mit den bekannten Geräteeinflüssen auf den ISI-Wert [30, 31] erklären. Für das rekombinante Reagenz wird ein gerätespezifischer ISI-Wert für die wichtigsten Geräte angegeben. Dieser stand für das verwendete Gewebethromboplastin nicht zur Verfügung. Nach den Angaben des Herstellers werden für „TS" am eingesetzten Gerät durchschnittlich 10–15% höhere ISI-Werte gefunden als der für mechanische Geräte angegebene Wert. Dieses bestätigt eigene Erfahrungen und entspricht dem Verhalten anderer Reagenzien, einschließlich des hier untersuchten rekombinanten Thromboplastins [13]. Daher wurde zur Berechnung der INR-Werte der vom Hersteller von „TS" angegebene ISI-Wert entsprechend korrigiert. Bei Verwendung des in der Packungsbeilage angegebenen ISI-Wertes des Gewebethromboplastins wären sonst die bei einigen Patienten beobachteten INR-Diskrepanzen noch stärker ausgeprägt gewesen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien mit „I" bei Patienten mit oraler Antikoagulation gefunden [13].

Die Untersuchung des abgeleiteten Fibrinogens in einer kleinen Gruppe von Patienten zeigte ähnliche Ergebnisse für beide Reagenzien untereinander sowie zu der Methode nach Clauss. Damit wurden fühere Ergebnisse, die mit „TS" erhalten wurden, bestätigt [15].

Zusammenfassend ergeben sich für das rekombinante Reagenz Innovin™ eine Reihe von Handhabungsvorteilen. Die Präzision ist kaum mehr zu verbessern. Die Ergebnisse sind bei Gesunden und Leberpatienten recht gut vergleichbar, während sich bei oraler Antikoagulation und/oder Heparintherapie eine bessere Korrelation des rekombinanten Reagenz zum Spiegel der Einzelfaktoren zeigt. Außerdem entfallen die bei Verwendung von konventionellen Thromboplastinen entstehenden Probleme bei der Beschaffung von Organmaterialien sowie deren potentielle Infektiosität.

Diese Vorteile lassen bei gesicherter Chargenkonstanz erwarten, daß sich rekombinante Thromboplastine in der Diagnostik im Gerinnungslabor durchsetzen werden.

Literatur:
1. Quick, A. J. (1935) The protrhombin in hemophilia and in obstructive jaundice. J. Biol. Chem. *109*, 72.
2. Mackman, N., Morrissey, J. H., Edgington, T. S. (1989) Molekularbiologie des Gewebefaktors. Hämostaseologie *9*, 151–156.
3. Fleck, R. A., Mohan Rao, L. V., Rapoport, S. I., Varki, N. (1990) Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific polyclonal antihuman tissue factor antibody. Thromb. Res. *57*, 765–781.
4. Loeliger, E. A. (1984) Recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. Thromb. Haemostas. *51*, 155–156.
5. Spice, E. K., Horion, R., Bloem, L., Bach, R., Williams, K. R., Guha, A., Kraus, J., Lin, T. T., Nemerson, Y., Konigsberg, W. H. (1987) Isolation of cDNA coding for human tissue factor: Primary structure of the protein and cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *84*, 5148–5152.
6. Paborsky, L. R., Tate, K. M., Harris, R. J., Yansura, D. G., Band, L., McGray, G., Gorman, C. M., O'Brien, D. P., Chang, J. Y., Swartz, J. R., Fung, V. P., Thomas, J. N., Vehar, G. A. (1989) Purification of recombinant human tissue factor. Biochemistry *28*, 8072–8077.
7. Fisher, K. L., Gorman, C. M., Gordon, A., Vehar, D. P., O'Brien, D. P., Lawn, R. M. (1987) Cloning and expression of human tissue factor cDNA. Thrombosis Res. *48*, 89–99.
8. Morrissey, J. H., Fakhrai, H., Edgington, T. S. (1987) Molecular cloning of the cDNA for tissue factor, the cellular receptor for the initiation of the coagulation protease cascade. Cell *50*, 129–135.
9. Rhemtulla, A., Pepe, M., Edgington, T. S. (1991) High level expression of recombinant human tissue factor in Chinese hamster ovary cells as a human thromboplastin. Thromb. Haemostas. *65*, 521–527.
10. Skai, T., Kisiel, W. (1990) Formation of tissue factor activity following incubation of recombinant human tissue factor apoprotein with plasma lipoproteins. Thrombosis Res. *60*, 213–322.
11. Hawkins, R., Tejidor, L. P., Estevez, R., Johnson, K., Murza, B., Maynard, J., Lowrey, D., Thorn, R., Gaur, P. (1991) Prothrombin time reagents prepared from recombinant human tissue factor produced in E. coli. Thromb. Haemostas. *65*, 1215.
12. Tejidor, L. M., Hawkins, P. A., Johnson, K. B., Estevez, R. A., Maynard, J. A., Gaur, P. K. (1991) Use of synthetic phospholipids to prepare active recombinant human tissue factor. Circulation, Supplement II *84*, 598.
13. Bader, R. et al., Manuskript eingereicht.
14. Schmitt, Y., Ramirez, I., Denzler, B., Kolde, H. J. (1993) Die simultane funktionelle Bestimmung des Fibrinogens und der Thromboplastinzeit mit einem turbidimetrischen Verfahren auf Electra 1000 C. Lab. med. *17*, 13–19.

15. Solleder, E. M., Mayer, J., Kolde, H. J., Kraus, M. J., Schwenk, B., Simmoteit, R., Keller, F. (1992) Routine screening of fibrinogen with "Derived Fibrinogen" in: Fibrinogen: A "new" cardiovascular risk factor. Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G. D. O., Meade, T. W. (edit.) Blackwell-M2.
16. Clauss, R. (1957) Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haemat. *17*, 237–246.
17. Kolde, H. J., Hawkins, P., Tejidor, L., Denzler, B., Ramirez, J. (1993) Eigenschaften eines neuen Thromboplastinzeitreagenz auf der Basis von rekombinantem Tissue Factor und synthetischen Phospholipiden. Klin. Lab. *39*, 511–521.
18. Eisenwiener, H. G., Bablok, W., Bardorff, W., Bender, R., Markowetz, D., Passing, H., Spaethe, R., Specht, W., Volkert, E. (1984) Statistische Auswertung beim Methodenvergleich. Lab. med. *8*, 232–244.
19. Hellstern, P., Anders, C. U., Oberfrank, K., Faller, B., Spaett, A. (1992) Heparinsensitivität von Thromboplastinen zur Bestimmung der Thromboplastinzeit. Klin. Lab. *38*, 183–188.
20. Moser, K. M., Hajjar, G. C. (1967) Effect of heparin on the one-stage prothrombin time. Ann. Int. Med. *66*, 1207–1218.
21. Brandjes, D. P. M., Heijboer, H., Büller, H. R., de Rijk, M., Jagt, H., Case, J. W. (1992) Acencoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vain thrombosis. N. Engl. I Med. *327*, 1485–1489.
22. Kirkwood, T. B. L. (1983) Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. Thromb. Haemostas. *49*, 238–244.
23. Loeliger, E. A., Poller, L., Samama, M., Thomson, J. M., van den Besselaar, A. M. H. P., Vermylen, J., Verstraete, M. (1985) Questions and answers on prothrombin time standardisation in oral anticoagulant control. Thromb. Haemostas. *54*, 515–517.
24. Hirsh, J., Poller, L., Deykin, D., Levine, M., Dalen, J. E. (1989) Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. Chest. *95*, 5S–11S.
25. Poller, L. (1990) When to start oral anticoagulants and the optimal range. Biol. Clin. Hematol. *12*, 113–119.
26. Poller, L. (1992) Therapeutic ranges for oral anticoagulation in different thromboembolic disorders. Ann. Hematol. *64*, 52–59.
27. Loeliger, E. A. (1992) Therapeutic target values in oral anticoagulation – Justification of Dutch policy and a warning against the so-called moderate-intensity regimens. Ann. Hematol. *64*, 60–65.
28. Moriarty, H. T., Lam-Po-Tang, P. R. L., Anastas, N. (1990) Comparison of thromboplastins using the ISI and INR system. Pathology *22*, 71–76.
29. Morrison, M., Caldwell, A., McQuaker, G., Fitzsimons, E. J. (1989) Discrepant INR values: a comparison between Manchester and Thrombotest reagents using capillary and venous samples. Clin. Lab. Haemat. *11*, 393–398.
30. Poggio, M., van den Besselaar, A. M. H. P., van der Velde, E. A., Bertina, R. M. (1989) The effect of some instruments for prothrombin time testing on the international sensitivity index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. Thromb. Haemostas. *62*, 868–874.
31. Spaethe, R. (1988) Experience gained in the calibration of thromboplastins according to the WHO model (ISI/INR-System). Ärztl. Lab. *10*, 293–304.

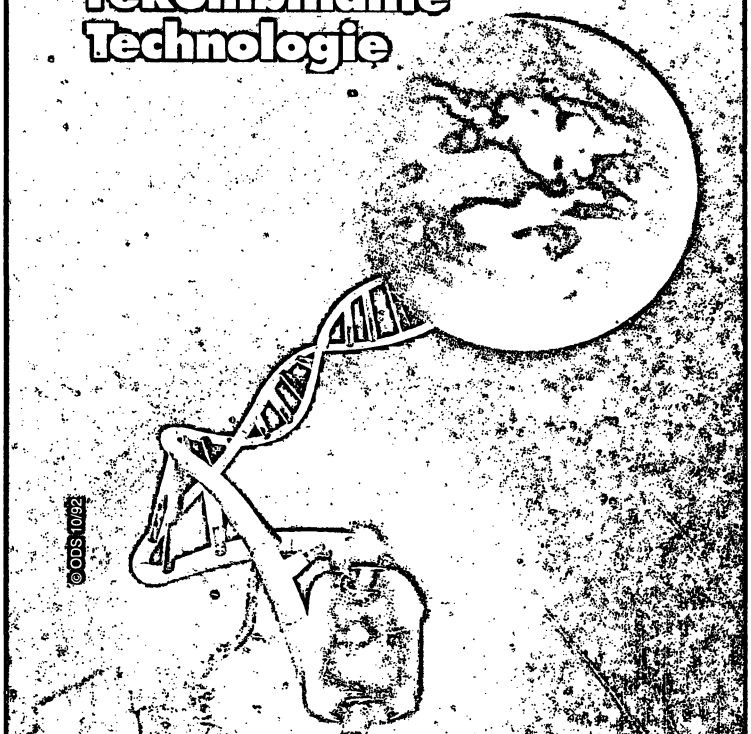
Danksagung:

Frau Dr. E. Solleder danken wir für die exakte Durchführung der Untersuchungen.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Franz Keller
Zentrallabor der med. Uniklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Neue Horizonte durch rekombinante Technologie



© OOS 10/92

Ortho® RecombiPlasTin

Die perfekte Standardisierung der Thromboplastinzeit

Standardisierung
Rekombinanter Tissue Factor (human) und hochgereinigte Phospholipide sichern konstante Produktqualität. ISI ≡ 1

Sensitivität
Hohe Empfindlichkeit ermöglicht genauere Definition von Normal- und therapeutischem Bereich sowie Erkennung von Faktormangel-Erkrankungen.

Flexibilität
Optimale Produkteigenschaften garantieren eine vielseitige Verwendbarkeit für alle manuellen und automatisierten Bestimmungsmethoden.

Sicherheit
Rekombinante Technologie bedeutet exakte Ergebnisse, zuverlässige Therapieüberwachung und Ausschluß des Infektionsrisikos.

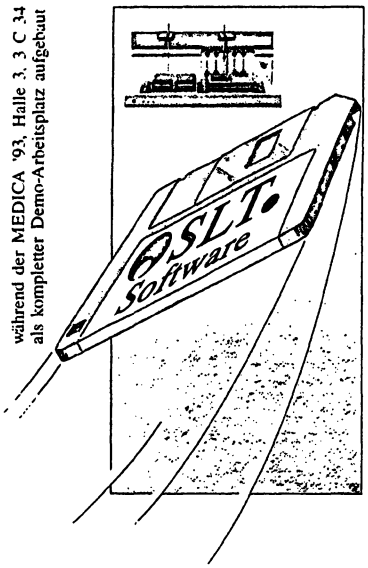
The Signature of Quality

Ortho Diagnostic Systems GmbH
Ein Johnson & Johnson Unternehmen
Postfach 1340 · D-69141 Neckargemünd · ☎ (0 62 23) 77-0

SLT + TECAN

Lösungen aus einer Hand

während der MEDICA '93, Halle 3, 3 C 34 als kompletter Demo-Arbeitsplatz aufgebaut



z.B.: Blutgruppe

Ein von SLT entwickeltes, leistungsfähiges Programmpaket verbindet einen Mega oder RSP-8000-System von TECAN mit einem SPECTRA von SLT. Damit wird die

Blutgruppenbestimmung in Mikrotiterplatten

perfekt, mit Features wie:

- Plattenbeschichtung mit Reagenzien
- freie Plattenbelegung
- positive Patientenerkennung
- Rhesusuntergruppenbestimmung
- photom. Agglutinationsmessung plus automatischer Befundung
- Antikörpersuchtest in Gelkarten oder Mikrotiterplatten
- komplettes Listenhandling einschließlich Host-Kommunikation

SLT Labinstruments Deutschland GmbH

✉ Theodor-Storm-Str. 17
74564 Crailsheim
☎ 07951 5035
Fax 07951 5038

Klaus Peter Ratzmann

Diese Broschüre vermittelt in übersichtlicher Form gesichertes Wissen über den Diabetes mellitus. Zugunsten praxisrelevanter Aspekte werden Gebiete wie Epidemiologie, Ätiopathogenese usw. nur kurz dargestellt. Die engen Beziehungen diabetischer Folgeschäden zu anderen Fachdisziplinen finden umfassende Berücksichtigung.

Diabetologische Praxis

Leitfaden für den niedergelassenen Arzt

Beim Typ-I-Diabetes mellitus stehen die therapeutischen Bemühungen um eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels mit dem Ziel einer Prävention diabetischer Folgeschäden im Mittelpunkt. Schnell findet der interessierte Leser alle erforderlichen Informationen über den aktuellen Entwicklungsstand. Beim Typ-II-Diabetes mellitus, dem Gros der Patienten, geht es darum, durch eine problemorientierte Wissensvermittlung zu langfristigen Verhaltensänderungen zu motivieren. Viele Typ-II-Diabetiker werden im Verlauf ihrer Krankheit auf Insulin umgestellt.

Verlag Kirchheim Mainz

Insulin-Pens, Insulin-Fertigspritzen und ein breites Spektrum von Kombinationsinsulinen haben die Therapie für den Diabetiker einfacher gemacht. Ein tabellarischer Anhang gestattet eine schnelle und aktuelle Orientierung.

Verlag Kirchheim, Postfach 2524, 55015 Mainz
Bitte senden Sie mir .... Expl. Ratzmann: "Diabetologische Praxis", 116 Seiten mit farbigen Abbildungen, ISBN 3-87409-064-7, zum Preis von DM 32,- an folgende Anschrift:

Name:

Straße:

PLZ/Ort:

Lab.med 11-93