

Atypische Antigenexpression bei einer Patientin mit varianter Akuter Promyelozytenleukämie (FAB M3v)

Atypical Expression of Surface Markers in a Patient with the Microgranular Variant of Acute Promyelocytic Leukemia (FAB M3v)

Gudrun Stamminger^{1,2}, Christine Köppel¹, Anne Schaub¹, Christine Tonndorf¹, Regina Herbst³, R. Nowak⁴, Uta Oelschlägel⁴, Brigitte Mohr⁴, Christine Löffler⁵, L. Beier¹, F. Fiedler³, G. Cobet⁵, G. Ehninger⁴

Zusammenfassung: Die Akute Promyelozytenleukämie (APL) ist in der FAB-Klassifikation als M3-Typ, d.h. morphologisch durch Hypergranularität der Promyelozyten und Auerstäbchen in Form von Fagot und zytochemisch durch eine hohe Peroxidaseaktivität der leukämischen Blasten charakterisiert. Ihre mikrogranuläre Variante (M3v) ist selten und nicht immer eindeutig vom M2-Typ zu unterscheiden. In über 90% der APL tritt die Translokation t(15;17)(q22;q21) auf, die zum Fusionsgen PML/RAR α führt. Aufgrund der spezifischen Therapie mit all-trans-Retinsäure (ATRA) ist die Prognose dieser Leukämieform relativ günstig. Sie weist jedoch wegen typischer hämorrhagischer Diathesen (primäre Hyperfibrinolyse bzw. disseminierte intravasale Gerinnung) eine Frühsterblichkeit von bis zu 30% auf. Der Immunphänotyp der Erkrankung läßt normalerweise aufgrund fehlender Expression des Progenitorzellantigens HLA-DR eine gute Korrelation zum FAB M3-Typ zu. Im Falle der Patientin P.S. mit M3v konnte jedoch die Expression dieses Antigens sowie des für die APL gleichfalls untypischen CD34-Antigens in zwei voneinander unabhängigen Laboratorien nachgewiesen werden. Die Diagnosesicherung war daher lediglich durch den innerhalb von 2 Tagen erfolgten Nachweis der Translokation t(15;17) mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) möglich. Die umgehend eingeleitete Therapie mit ATRA führte bei der Patientin zu einer seit mehr als einem Jahr anhaltenden kompletten Remission.

sification as M3-type is characterized by hypergranular promyelocytes and Auer's bodies in Fagot form and very high peroxidase activity of blast cells. The microgranular variant (M3v) is infrequent and can often not be discriminated from M2-type. Typical cytogenetic abnormality, observed in more than 90% of APL cases, is the chromosomal translocation t(15;17)(q22;q21), leading to the chimeric gene PML-RAR α . Using all-trans-retinoic acid (ATRA) as a specific treatment the prognosis of APL is improved provided that the patients survive the critical first stage of disease, characterized by hyperfibrinolysis and disseminated intravascular coagulation. The immunophenotype correlates well with the M3-type; in most cases the antigens HLA-DR and CD34 are not expressed on blast cells. In the case of the patient P.S. with M3v the progenitor cell antigens HLA-DR as well as CD34 were detected independently in two different laboratories. The correct diagnosis could be ensured by detection of the t(15;17) translocation by fluorescence in situ hybridization (FISH) within only two days. Immediate treatment of the patient with ATRA has led to complete remission lasting more than one year.

Keywords: Leukemia, Promyelocytic, Acute/genetics; Immunophenotyping; In Situ Hybridization, Fluorescence; CD34; HLA-DR Antigens.

Schlüsselwörter: Leukämie, Promyelozyten, Akute/Genetik; Immunphänotypisierung; In situ Hybridisierung, Fluoreszenz-; CD34; HLA-DR Antigene.

Summary: Acute promyelocytic leukemia (APL) specified according to the French-American-British Clas-

Die Akute Promyelozytenleukämie (APL) ist eine spezifische Form der Akuten Myeloischen Leukämie. Sie wurde morphologisch und zytochemisch in der French American British (FAB)-Klassifikation als M3-Typ charakterisiert [1, 2]. Man unterscheidet zwei morphologische Subtypen: a) die hypergranuläre Form (M3) mit grober Granula und Auerstäbchen in Form von Fagot, welche bei 5-15% der AML vorkommt und b) die mikrogranuläre Variante (M3v), die einen Anteil von weniger als 5% aller AML hat und durch feine oder sogar fehlende intrazelluläre Granulation gekennzeichnet ist [1-4]. Der Immunphänotyp der Erkrankung ist u.a. durch fehlende Expression von HLA-DR und CD34 gekennzeichnet [6-9, 11-13].

Typische zytogenetische Abberation ist die reziproke Translokation t(15;17), die zu einer Fusion des

¹Klinikum Chemnitz gGmbH, Institut für Laboratoriumsmedizin

²Korrespondenzadresse: Dr. med. Gudrun Stamminger, Klinikum Chemnitz gGmbH, Institut für Laboratoriumsmedizin, Flemmingstr. 2, D-09116 Chemnitz. Fax: +49-371-333 426 91

³Klinikum Chemnitz gGmbH, Krankenhaus Küchwald, Klinik für Innere Medizin III (Hämatologie)

⁴TU Dresden, Medizinische Klinik

⁵Klinikum Chemnitz gGmbH, Institut für Medizinische Genetik

Eingegangen: 1. Dezember 1997/Angenommen: 24. Februar 1998

PML-Gens auf Chromosom 15 und des Retinsäure-Rezeptor- α -Gens (RAR α) auf Chromosom 17 führt, was letztlich die Bildung abnormer PML/RAR α -Proteine induziert [4-6]. Der molekulargenetische Nachweis kann sowohl mit Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) als auch mittels RT-PCR geführt werden [5, 6, 18-20].

Im klinischen Erscheinungsbild dominieren Gerinnungsstörungen (primäre Hyperfibrinolyse bzw. Verbrauchskoagulopathie), was zu einer Frühletsalrate von bis zu 30% führt [6, 17].

Die möglichst frühzeitige, exakte Zuordnung der APL ist von erheblicher klinischer bzw. therapeutischer Relevanz: durch die Gabe von all-trans-Retinsäure (ATRA) kann der Differenzierungsstop überbrückt werden und die myeloischen Vorläuferzellen können zu Granulozyten ausdifferenzieren [14-17]. Ist demzufolge die komplikationsreiche erste Phase erfolgreich überwunden, verbessert sich die Wahrscheinlichkeit des Langzeitüberlebens entscheidend.

Wir beschreiben den Fall einer jetzt 30jährigen Patientin mit AML-M3v, bei der aufgrund der atypischen Blastenmorphologie sowie der Expression von HLA-DR auf den Blasten morphologisch/zytochemisch und immunzytologisch keine exakte Bestimmung des FAB-Subtyps möglich war und wo lediglich durch raschen molekulargenetischen Nachweis der Translokation t(15;17) eine exakte Zuordnung mit entsprechender therapeutischer Konsequenz erfolgen konnte.

Methoden

Zellzählung und Morphologie

Die Zählung der Leukozyten erfolgte im Rahmen der Analyse der „Großen Blutbilds“ am NE 8000 (TOA Medical Corp.) aus frischem K₃-EDTA-Blut. Zugleich wurden Blutaussstriche und Knochenmarkausstriche (EDTA-Knochenmark) nach *Pappenheim* gefärbt und mikroskopisch beurteilt. Der zytochemische Nachweis der Peroxidase wurde auf Blutaussstrichen nach der Methode von *Schäfer* und *Fischer* durchgeführt.

Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung erfolgte nach Dichtegradientenzentrifugation aus heparinisiertem Vollblut unabhängig voneinander in zwei Laboratorien: Labor A: Klinikum Chemnitz gGmbH, Institut für Laboratoriumsmedizin; Labor B: TU Dresden, Hämatologisches Labor der Medizinischen Klinik I.

In den Laboratorien A und B wurde für den Nachweis von HLA-DR der Antikörper L243 von Becton Dickinson verwendet, CD 34 wurde mit dem Antikörper BIRMA K3 (DAKO) bestimmt. Die Messung und

Nicht standardisierte Abkürzungen: AML, akute myeloische Leukämie; APL, akute Promyelozytenleukämie; CD, cluster designation; FAB, French-American-British Group; FISH, fluorescence in situ hybridization; HLA, human leukocyte antigen; PTT, partial thromboplastin time; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Auswertung der Proben wurde jeweils am FACSCAN Durchflußzytometer (Becton Dickinson) durchgeführt.

Molekulargenetik

Die molekulargenetische Primärdiagnostik mittels FISH erfolgte im Zytogenetischen Labor der TU Dresden, Medizinische Klinik (Labor C) sowie im Institut für Medizinische Genetik der Klinikum Chemnitz gGmbH (Labor D). In beiden Laboratorien kam die Sonde LSI t(15;17) der Fa. Vysis zur Anwendung, die an den Genorten q22-pml auf Chromosom 15 (TRITC-Fluoreszenz) bzw. q21-RAR α auf Chromosom 17 (FITC-Fluoreszenz) hybridisiert.

Hämostaseologische Untersuchungen

Die Bestimmung von Thromboplastinzeitwerten, PTT, Fibrinogen, Thrombinzeit, Reptilasezeit und D-Dimer erfolgte aus Citratblut am STA Compact (Boehringer Mannheim). Antithrombin III und Faktor XIII wurden aus Citratblut am ELAN-Analyser (Eppendorf) im Labor A bestimmt.

Laboratoriumsmedizinische Befunde

Anamnestisch auffällig waren bei der Patientin eine verstärkte Hämatomneigung nach Bagatelltraumata sowie eine Hypermenorrhoe. Zwecks Abklärung einer Thrombozytopenie wurde die Patientin stationär eingewiesen.

Blutbild und Zelldifferenzierung bei Aufnahme ließen eine Leukozytose von 17,4 / nl mit einem Anteil undifferenzierter Blasten von 92% (16,0 / nl) erkennen. Im Knochenmark lag der Blastenanteil bei 90%, davon waren 100% Peroxidase positiv. Aufgrund einer Hypogranularität der malignen Zellen konnte morphologisch keine eindeutige Klassifizierung als M2- oder M3v-typ erfolgen (Abb. 1).

Die Immunphänotypisierung aus peripherem Blut ließ eine eindeutige Zuordnung zu myeloischen Blasten aufgrund positiver Myeloperoxidase (89% im Gate), CD13 (93%), CD33 (92%), CD34 (30%), CD64 (73%), CDw65 (37%) und HLA-DR (47%) zu. Insbesondere wegen der Positivität des MHC-Klasse-II-Antigens HLA-DR sowie von CD34 wurde der FAB M2-Typ diagnostiziert (Abb. 2). Zu diesem Ergebnis kamen unabhängig voneinander die Untersucher in den Laboratorien A und B.

Die molekulargenetische Untersuchung mit FISH im Labor C (der Befund lag bereits am übernächsten Tag vor) ergab ein Mosaik aus normalen Metaphasen (31%) und Zellen (68%), die die Translokation t(15;17)(q22;q11) aufwiesen, was eindeutig für das Vorliegen einer APL sprach (Abb. 3). Der Befund wurde im Labor D bestätigt.

Auffälligste Ergebnisse hämostaseologischer Untersuchungen waren eine deutlich verminderte Thromboplastinzeit (46%), verminderter ATIII-Spiegel (77%), ein verminderter Fibrinogenspiegel (0,6 g/l) verbun-

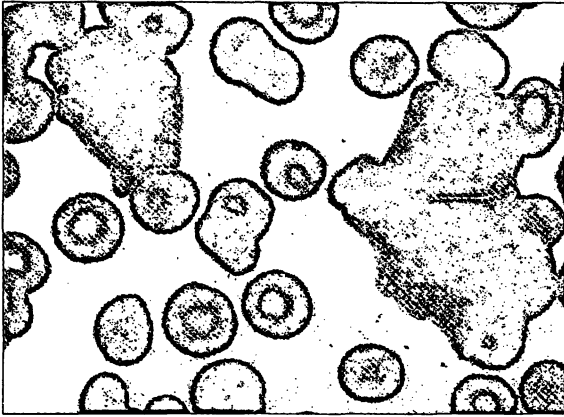


Abbildung 1 Typische Morphologie der Blasten auf einem nach Pappenheim gefärbten Blutausschlag von Patientin P.S.

den mit einem stark erhöhten Spiegel an D-Dimer ($>8,0 \mu\text{g/ml}$). Diese Befunde wiesen auf eine Hyperfibrinolyse hin.

Diskussion

Die mikrogranuläre Variante der AML FAB M3 (M3v) ist morphologisch und zytochemisch nicht immer eindeutig vom M2-Typ zu unterscheiden [2]. Eine wesentliche diagnostische Hilfe stellt für diese Form der Akuten Myeloischen Leukämie, die einen Anteil von weniger als 5% aller AML ausmacht, die Immunphänotypisierung der Blastenpopulation dar, da das Fehlen der Expression von CD34 bzw. HLA-DR bei AML M3 von zahlreichen Untersuchern und Studiengruppen [6, 9, 10, 12, 13] und auch im Konsensusprotokoll für die flowzytometrische Immunphänotypisierung [11] beschrieben wurde.

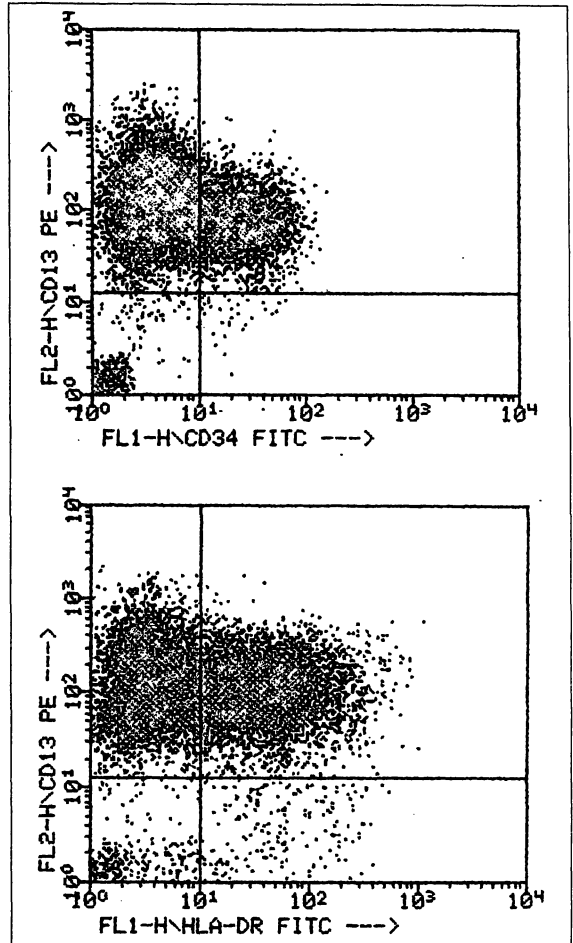


Abbildung 2 Oben - Coexpression von CD34 und CD13. Unten - Coexpression von HLA-DR und CD13 auf den leukämischen Blasten des peripheren Bluts von Patientin P.S.

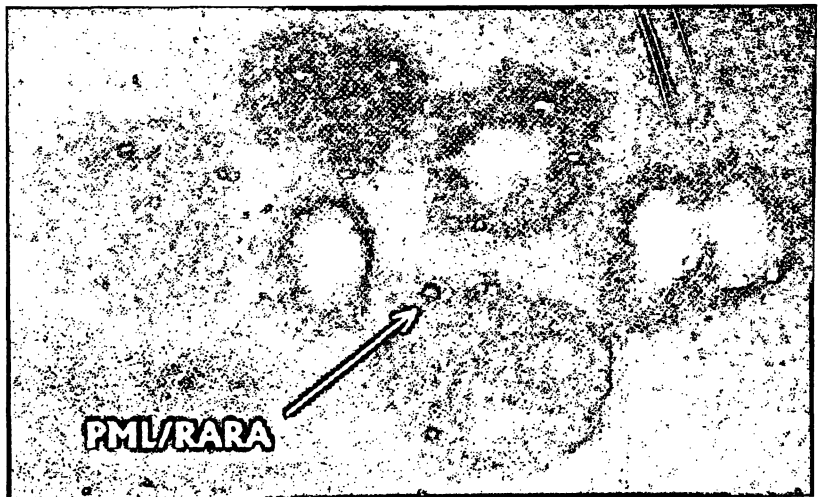


Abbildung 3 Darstellung des chimären PML-RARA-Gens mittels FISH im Knochenmark von Patientin P.S.

Im Falle der Patientin P.S. gaben die Ergebnisse sowohl morphologischer als auch immunologischer Untersuchungen in zwei unabhängigen Laboratorien keinen eindeutigen Hinweis auf diese Leukämieform. Eine solche untypische Konstellation (HLA-DR - bzw. CD34 Positivität bei FAB M3 -Typ) ist selten [8]. Allerdings kann es zwischen spätem M2 - und frühem M3-Typ zu Überlappungen kommen [10]. Dies sollte bei der Befundung berücksichtigt werden. Die eindeutige Zuordnung zum AML-Subtyp gelang in dem hier beschriebenen Falle lediglich durch den Nachweis der für die M3 bzw. M3v typischen Translokation t(15;17) mittels FISH, der wiederum auch in zwei Laboratorien erfolgte. Neben FISH [5, 6] kann die Detektion von PML/RAR α -Transkripten mittels RT-PCR erfolgen [18-20], was aber vergleichsweise aufwendig und daher Speziallaboratorien vorbehalten ist. Da aufgrund der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen bei der Patientin eine Zuordnung zum FAB Typ M3v zweifelsfrei gelang, konnte umgehend die Therapie mit all-trans-Retinsäure (ATRA) eingeleitet werden, was zu einer seit mehr als einem Jahr anhaltenden kompletten Remission führte.

Die mit der APL assoziierte Koagulopathie resultiert aus mindestens drei Mechanismen: der Freisetzung von prokoagulatorischen Aktivatoren, von Plasminogenaktivator oder von lysosomalen Enzymen aus den leukämischen Blasten. Dies kann zu Hyperfibrinolyse bzw. Verbrauchskoagulopathie in der frühen Phase der Erkrankung oder während der Induktionstherapie führen [15, 17]. Eine Hyperfibrinolyse, die sich bei der Patientin u.a. in der Verminderung des Fibrinogenspiegels (0,6 g/l) und einer massiven Erhöhung von D-Dimer auf Werte > 8 μ g/ml äußerte, konnte durch die Gabe von 4-Aminomethylbenzoesäure (Pamba®) sowie durch Substitution von Gerinnungsfaktor XIII während der Induktionsphase der Chemotherapie zum Stillstand gebracht werden.

Literatur

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan C. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med* 1985;103:626-9.
3. Davey FR, Davis RB, MacCallum JM, Nelson DA, Mayer RJ, Ball ED, Griffin JD, Schiffer CA, Bloomfield CD. Morphologic

and Cytochemical Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia. *Amer J Hematol* 1989;30:221-7.

4. Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol* 1988;68:487-94.
5. DeGreef GE, Hagemeijer A. Molecular and cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:1-18.
6. Grignani F, Fagioli M, Alcalay M, Longo L, Pandolfi PP, Donti E, Biondi A, Lo Coco F, Grignani F, Pellici PG. Acute Promyelocytic Leukemia: From Genetics to Treatment. *Blood* 1994;83:10-25.
7. Matutes E. Contribution of immunophenotype in the diagnosis and classification of haemopoietic malignancies. *J Clin Pathol* 1995;48:194-7.
8. Urbano-Ispizua A, Matutes E, Villamor N, Sierra J, Pujades A, Reverter J-C, Feliu E, Cervantes F, Vives-Corrons J-L, Montserrat E, Rozman C. The value of detecting surface and cytoplasmic antigens in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1992;81:178-83.
9. Ludwig WD, Schwarz S, Martin M, Schott G, Sperling C. Die immunzytologische Diagnose und Klassifizierung akuter Leukämien. *Lab med* 1993;17:465-472.
10. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL): Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-6.
11. Rothe G, and Schmitz G for the Working Group of Flow Cytometry and Image Analysis. Consensus Protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. *Leukemia* 1996;10 877-95.
12. Knapp W, Strobl H, Majdic O. Flow Cytometric Analysis of Cell-Surface and Intracellular Antigens in Leukemia Diagnosis. *Cytometry* 1994;18:187-98.
13. Ludwig WD, Komischke B, Böttcher S, Martin M. Immunphänotypisierung akuter Leukämien und leukämisch verlaufender niedrig-maligner Non-Hodgkin-Lymphome (Methoden, relevante Antigene, Interpretation). In: Schmitz G, Rothe G, editors. *Durchflußzytometrie in der Klinischen Zelldiagnostik*. Stuttgart (DE): Schattauer; 1994:77-104.
14. Castaigne S, Chomienne C, Daniel M-T, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, Degos L. All-Trans-Retinoic Acid as a Differentiation Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia. I. Clinical Results. *Blood* 1990; 76:1704-9.
15. Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel M-T, Miclea J-M, Chastang C, Castaigne S, Fenaux P. All-Trans-Retinoic Acid as a Differentiating Agent in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1995;10:2643-53.
16. Lengfelder E, Simon M, Haase D, Hild F, Hehlmann R. Komplette Remission bei akuter Promyelozytenleukämie. *Dtsch Med Wschr* 1994;119:1143-50.
17. Jehn U, Dengler R, Petrides PE. Moderne Strategien bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Erwachsenenalter. *Internist* 1996;37:661-7.
18. Campana D, Ching-Hon P. Detection of Minimal Residual Disease in Acute Leukemia: Methodological Advances and Clinical Significance. *Blood* 1995;85:1416-34.
19. Borrow J, Goddard AD, Gibbons B, Katz F, Swirsky D, Fioretos T, Dube I, Winfeld DA, Kingston J, Hagemeijer A, Rees JKH, Lister TA, Solomon E. Diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by RT-PCR: detection of PML-RARA and RARA-PML fusion transcripts. *Br J Haematol* 1992;82:529-40.
20. Castaigne S, Balitrand N, deThe H, Dejean A, Degos L, Chomienne C. A PML/ Retinoic Acid Receptor α Fusion transcript Is Constantly Detected by RNA-Based Polymerase Chain Reaction in Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1992;79:3110-5.

Sicherheit und Ordnung mit System

Improvisieren löst keine Probleme!

Sie kennen die Tücken des Laboralltags: Ihr Platz ist begrenzt, keiner weiß, wo der abwesende Kollege die bereits abgelesenen Platten abgelegt hat, und dann sind da noch die fünfzig gestapelten Proben, die noch „rumstehen“. Die Praxis zeigt doch, daß Verwechslungen, herunterfallen, umfallen der Plattenstapel und schwer auffindbare Platten zur Tagesordnung gehören.

Easyplate schafft Freiräume! Damit Sie nicht Tag für Tag Zeit und Nerven mit lästigem Suchen und Stapeln verlieren, gibt es den Easyplate von Orgamed. Mit Easyplate können Sie Ihre Platten sauber und in logischen Systemen geordnet ablegen, lagern und transportieren. Easyplate macht Ihre Arbeit effizienter und übersichtlicher. Der Easyplate ist in zwei Größen und fünf Farben erhältlich: klein, 240 mm hoch, für die Aufnahme von bis zu 52 Petrischalen, groß, 370 mm hoch, für die Aufnahme von bis zu 80 Petrischalen. Er ist bis 150 °C hitzebeständig, säure- und laugenfest, paßt in alle Standardbrutschränke und ist autoklavierbar.

Funktionalität großgeschrieben!

An Ihrem Arbeitsplatz verbringen Sie viele Stunden, ein wirklich durchdachtes System ist hier notwendig. Mit dem von Orgamed entwickelten Arbeitsplatz-System ist dies gewährleistet. Die gelungene Synthese

aus ergonomischen Aspekten und den neuesten Erkenntnissen der Bewegungsablaufgestaltung gewährleistet eine anwenderfreundliche und produktive Ausstattung von Laborarbeitsplätzen.

Die Vorteile im Überblick:

- sicherer Transport
- Transport von bis zu 160 Platten mit einem Weg
- organisatorische Unterscheidung durch Farben und Beschriftung
- autoklavierbar
- säure- und laugenbeständig
- hitzebeständig bis 150 °C
- Sicherheit und Platzeinsparung am Arbeitsplatz
- Sicherheit auch bei schweren Erschütterungen eines Easyplate
- geordnete Ablage, keine Verwechslungen, Systematik

Alle Leistungen aus einer Hand!

Wir richten Ihr Labor/Laborpraxis komplett ein. Von Labortischen, Arbeitsplätzen über Zubehör wie Schwenkarme, Beistellwagen bis hin zu Besprechungs- und Büroräumen. Fordern Sie uns!

Orgamed Laborsysteme

Auf der Höhe 10
71394 Kernen i. R.
Tel. 07151/46554
Fax 07151/46897

Marketing mit wissenschaftlichen Medien

**Blackwell
Wissenschaft**

Wir bieten Ihnen: Die Herstellung von **Sonderdrucken** ausgewählter, in unseren Fachzeitschriften veröffentlichter Beiträge. Wichtige **produktbezogene Studien** werden auf diese Weise Ihren Geschäftspartnern gezielt zugänglich gemacht.

Ihr Vorteil: Die Gestaltung der Sonderdrucke - Deckblatt in Anlehnung an den jeweiligen Zeitschriftenumschlag, Copyright-Vermerk - stellt den direkten Bezug zur **Originalquelle** her. Die Aufnahme einer Produktinformation und/oder eines Überreichungsvermerks ist darüber hinaus möglich. Mit Hilfe dieser werblichen Elemente bieten wir Ihnen mit unseren Sonderauflagen wirksame **Marketing-Instrumente**.

Nutzen Sie unser Know-how!

Ihre Ansprechpartnerin:

Monika Krumnow

Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH

Kurfürstendamm 57

10707 Berlin

Tel. 030/327906-51 • Fax 030/327906-86

e-mail: mkrumnow@blackwis.de

Internet: <http://www.blackwis.com>

Baxter übernimmt Somatogen

Übernahme von Somatogen sichert Baxters langfristige Position bei Hämoglobin-Therapeutika

Deerfield (Illinois)/Boulder (Colorado)/Unterschleißheim, 26. Februar 1998 (ft) - Baxter International Inc. wird das biopharmazeutische Unternehmen Somatogen übernehmen, das in der Entwicklung rekombinanter Hämoglobin-Technologien tätig ist. Dies gaben die beiden Unternehmen jetzt in einer gemeinsamen Erklärung bekannt. Mit der Übernahme wird Baxter seine Marktposition im Bereich sauerstofftransportierender Lösungen, der sogenannten „Blutersatzpräparate“, stärken. Diese neue Klasse von Produkten gewährleistet die Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe bei Patienten mit akutem hohem Blutverlust und wird mit dem Ziel entwickelt, Unfall-Opfern, OP-Patienten und anderen schwerkranken Patienten das Leben zu retten.

Die Unternehmen Baxter und Somatogen sind beide in der Entwicklung von Hämoglobin-Therapeutika tätig. Baxter hat bereits das Hämoglobin-Therapeutikum DCLHb auf der Basis von menschlichem Hämoglobin entwickelt. Das Produkt befindet sich derzeit in Europa und den USA in der letzten Phase klinischer Prüfung. Die Marktzulassung wird für Ende 1999 oder Anfang 2000 erwartet. Somatogen verwendet rekombinante Technologien, um humanes Hämoglobin herzustellen.

Aus der Zusammenführung der langjährigen Erfahrung von Baxter in der Entwicklung von Blutersatzpräparaten mit der rekombinanten Technologie von Somatogen erwarten sich beide Unternehmen gute Perspektiven für die Entwicklung einer neuen Generation von Blutersatzpräparaten. „Die Übernahme von Somatogen wird unsere langfristige Position bei Hämoglobin-Therapeutika stärken. Sie ist Ausdruck unseres Ziels, auf diesem Gebiet eine führende Rolle in der Weiterentwicklung innovativer Technologien und Produkte zu übernehmen“, so *Harry M. Jansen Kraemer*, Präsident von Baxter.

Baxter wird die Somatogen-Aktie nach Abschluß der Transaktion mit je neun US-Dollar bewerten und dafür Baxter Stammaktien im Gegenwert anbieten. Hinzu kommt eine verzögerte Ausschüttung von bis zu zwei US-Dollar pro Aktie an Somatogen-Anteilseigner basierend auf fünf Prozent des Umsatzes von bestimmten Produkten zukünftiger Generationen bis zum 31. Dezember 2007. Die Akquisition wird als Kauf verbucht werden, was eine Bewertung des Kaufpreises anhand der Vermögenswerte und Verbindlichkeiten von Somatogen erforderlich macht. Baxter plant, die Transaktion, die von der Zustimmung der Aufsichtsbehörden und der Somatogen-Anteilseigner abhängt, im zweiten Quartal 1998 abzuschließen.

Baxter International ist mit seinen Niederlassungen eines der weltweit führenden Unternehmen in der Entwicklung von therapeutischen Produkten und Technologien für den Bereich Blut und Herz-Kreislauf.

Das Unternehmen hat marktführende Position in den vier Geschäftsbereichen: Blut, Herz-Kreislauf, Nierenersatztherapie und Applikationssysteme. Durch die Verbindung von technologischer Innovation und weltweiter Expansion leistet Baxter einen Beitrag zum medizinischen Fortschritt und zur Verbesserung der Lebensqualität von Millionen Menschen.

Somatogen ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, dessen Schwerpunkt in der Forschung, klinischen Entwicklung und Vermarktung genetisch hergestellter Produkte auf Hämoglobin-Basis liegt.

Weitere Informationen über:

Baxter Deutschland GmbH

Frank Butschbacher

Telefon: 06221/ 397 366

<http://www.Baxter.com>

Species-spezifischer Chlamydia-trachomatis-Antikörper-Nachweis jetzt möglich!

Der neue Chlamydia-trachomatis-Antikörper-EIA von Labsystems zum Nachweis von IgG- oder IgA-Antikörpern basiert auf der Verwendung synthetischer Peptide und ermöglicht endlich die Bestimmung Species-spezifischer C.-trachomatis-Antikörper.

Kreuzreaktionen mit Chlamydia-pneumoniae-Antikörpern werden durch Verwendung von C.-trachomatis-spezifischen synthetischen Peptidantigenen aus dem Major-Outer-Membrane-Protein-(MOMP-)Bereich vermieden.

Die Species-Spezifität des neuen Tests wurde durch Untersuchung von Serumproben aus einem Panel mit hoher C.-pneumoniae-Antikörper-Prävalenz getestet. Die Rate positiver Antikörpernachweise bei Kultur- und Antigen-positiven Frauen liegt bei 84% bzw. 93% und ist ein Hinweis auf die hohe diagnostische Sensitivität dieses Tests selbst in der frühen Phase der Infektion.

Der neue Chlamydia-trachomatis-EIA ist darüber hinaus von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik chronischer Infektionen, da hier der Antigennachweis meist negativ ist.

Der zuverlässige Species-spezifische Chlamydia-trachomatis-Antikörper-Nachweis bei chronischen Infektionen kann dazu beitragen, ernste Spätfolgen wie Sterilität oder reaktive Arthritis durch rechtzeitige und gezielte Therapie zu vermeiden.

Weitere Informationen erhalten Sie bei:

MERLIN Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostika mbH

Silvia Asiamah

Kleinstraße 14

D-53332 Bornheim-Hersel

Tel.: 02222/96310, Fax: 02222/963190

Elke-Ingrid Grußendorf-Conen/Elisabeth Schwarz

Viruswarzen an Haut und Schleimhaut

**Blackwell
Wissenschaft**

Erreger – Klinik – Therapie

1995. VI, 177 Seiten mit 72 Abbildungen, davon 61 farbig, und 35 Tabellen.
17 x 24 cm. Gebunden. DM 128,-/ÖS 934,-/sFr 118,- ISBN 3-89412-229-3



Durch die Erkenntnis, daß ein Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und Krebsentwicklung – besonders im Genitaltrakt der Frau – besteht, hat das Interesse an den Warzenkrankheiten beim Menschen und ihren Erregern, den humanpathogenen Papillomviren (HPV) in den letzten beiden Jahrzehnten enorm zugenommen.

In diesem Buch wird versucht, das derzeitige Wissen über Warzen, humanpathogene Papillomviren und HPV-abhängige Karzinome darzulegen, wobei der Bogen der Darstellung von der Klinik und Therapie der Warzenkrankheiten bis zur Molekularbiologie der Viren und Wechselwirkungen mit den infizierten Wirtszellen gespannt wird. Damit wenden sich die Autorinnen an einen breiten Leserkreis, der Dermatologen, Gynäkologen und Ärzte für Allgemeinmedizin, aber auch Mediziner anderer Fachrichtungen sowie Virologen und Biologen umfaßt.

Preisstand: 1. April 1997

Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin · Wien

Kurfürstendamm 57 · D-10707 Berlin · Tel.: +30/32 79 06-27/28 · Fax: +30/32 79 06-44
e-mail: vertrieb@blackwis.de · Internet: <http://www.blackwis.com>



Kurse:

Sonographie-Grund-, Aufbau- und Refresherkurs
24-Stunden-Blutdruckmessung
Lungenfunktionsmessungen
Mega-Code-Training für Notärzte
Arzt im Rettungsdienst A / B / C / D
Bronchoskopie

Gastroskopie
Manuelle Medizin
Sportmedizin / Ergometrie mit Golf-Praktikum
EKG-Grundkurs
Autogenes Training
Hypnose

Stressechokardiographie-
Aufbau- und Abschlußkurs
Doppler-Echokardiographie/Fortg.
Akupunktur-Grundkurs I und II
Ohr-Akupunkturkurs I
Kolposkopie-Grundkurs

Seminare:

- Kardiologische Intensivtherapie
- Kardiologisches Seminar
- Gastroenterologische Diagnostik
- Schilddrüsenkrankheiten – MERCK-Seminar
- Funktionelle Immunologie
- Neurologische Probleme in der tägl. Praxis
- Psychiatrische Probleme in der Praxis
- Die neurologische Untersuchung in der Praxis
- Immunglobulintherapie in der Neurologie
- Therapie bei neurogenen Schmerzsyndromen
- Leitsymptom Schwindel: Diagnostik u. Therapie
- Praktische Pneumologie
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Rheumatologie (mit klinischer Visite)
- Betreuung u. Behandlung des Tumorpatienten
- Koloproktologie

- Mykologisches Arbeitsseminar
- Phlebologischer Untersuchungskurs
- Therapeutische Lokalanästhesie/Neural- u. Schmerzth.
- Allgemeine und spezielle Phytopharmakologie
- Praxis der Ozontherapie
- Laserstimulationstherapie in der Sportmedizin
- Schutzimpfungen / Reiseimpfungen
- Terminplanung in der Arztpraxis
- Neue Rechtsprobleme aus dem GSG '93 u. 2. NOG
- Sonderformen ambulanter ärztl. Tätigkeit in der GKV
- Neue Umsatzquellen durch Selbstzahlerleistungen
- Unternehmen Arztpraxis – Praxisneugründung
- Tips zum Berufsstart für junge Ärztinnen u. Ärzte
- Biologische Heilverfahren UVB/HOT
- AiP/Assistenzarzt in Großbritannien – Praxisabgabe
- Ärztliche Niederlassung heute

Satellitensymposien:

- Der mündige Krebspatient – Selbsthilfegruppen zwischen Arzt, Therapieangeboten, Kassen und Krebs
- Mikrobiologische Aspekte in der Gastroenterologie
- Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie
- Magnetfeldtherapie

**XV. Kongress für Physikalische Medizin
und ihre Assistenzberufe am 4./5. Juli
Der gemeinsame Patient – Cox- und Gonarthrose
(Symposium mit mehreren Workshops)**

Assistenzpersonal / Arzthelferinnen:

- „Tief einatmen ...“ – Betreuung pneumologisch erkrankter Patienten
- Rechts- und Haftungsfragen im Berufsalltag
- EKG und Belastungs-EKG in der Praxis
- Immer eine Nasenlänge voraus ...
- Reanimationstraining in der Praxis

**Sommerakademie für Führungskräfte in der Pflege:
Donnerstag, 9. Juli und Freitag, 10. Juli 1998 ganztags
„Pflege zwischen Markt und Menschlichkeit“
Information und Anmeldung:**

W. Kohlhammer GmbH, Pflegezeitschrift
Frau Sybille Schlenker, 70549 Stuttgart
Tel. 0711/78 63-238, Fax 0711/78 63-436

Arzt-Patienten-Veranstaltungen:

- **Sarkoidose und Umwelt**
- Ursachen, Möglichkeiten der Diagnose u. Behandlung
- **Chronischer Schmerz**

Änderungen und Ergänzungen des Programmes bleiben vorbehalten.

MEDICONGRESS Baden-Baden '98 – Anmeldung

Hiermit melde ich mich verbindlich für den 25. Seminarkongress für ärztliche Fortbildung in **Baden-Baden** an.
Wir bitten Sie, nachfolgend Ihre Kartenbestellung vorzunehmen und durch Ihre Unterschrift zu bestätigen.

Kongressgebühr DM 300,- (7 Tage)

Tageskarte DM 70,-

Kurse	Leiter	Datum	Uhrzeit	zusätzliche Schutzgebühr
☐ Sonographie-Grundkurs	Dr. v. Klinggräff u. a.	5.7.-7.7. und 8.7.	09.00 - 20.00 h 09.00 - 12.00 h	500,-*
☐ Sonographie-Aufbaukurs	Dr. Blank u. a.	8.7. u. 9.-11.7.	14.00 - 19.30 h 09.00 - 19.30 h	500,-*
☐ Sonogr. Grund- u. Aufbaukurs		5.7.-11.7.		850,-*
☐ Sonogr.-Refresherkurs	PD. Dr. Börner	8.7.-11.7.	09.00 - 11.00 h	50,-
☐ Stressechokardiogr./Aufbauk.	PD. Dr. Geibel-Zehender	9.7.	09.00 - 18.00 h	350,-*
☐ dto. /Abschlußkurs	PD. Dr. Geibel-Zehender	10.7.	09.00 - 18.00 h	350,-*
☐ dto. Aufbau- und Abschlußk.	PD. Dr. Geibel-Zehender	9.7./10.7.	09.00 - 18.00 h	600,-*
☐ <u>Arzt im Rettungsdienst</u>	Prof. Dr. Schüttler,	4.7. und	14.00 - 19.00 h	
☐ Teil A	Drs. Leonhardt,	5. und 6.7.	09.00 - 19.00 h	200,-*
☐ Teil B	Prof. Dr. O. Bartels,	7.7. und 8.7.	09.00 - 19.00 h	200,-*
☐ Teil C	Dr. Engl, Dr. Grimm,	9.7. und 10.7.	09.00 - 19.00 h	200,-*
☐ Teil D	Dr. Reisch, Dr. Samuel,	11.7. und 12.7.	09.00 - 19.00/12.00 h	200,-*
☐ Gesamtkurs	Dr. Schmitz u. a.	4.7.-12.7.		600,-*
☐ Mega-Code-Training f. Notärzte	Dr. Leonhardt u. a.	4.7.	12.00 - 16.00 h	500,-*
☐ Sportmedizin / Ergometrie	Dr. Pabst/Dr. Philippi	5.7.-8.7.	14.00 - 19.00 h	50,-
☐ mit Golf-Praktikum	Dr. Pabst/Dr. Philippi	6.7./7.7.	09.00 - 11.00 h	50,-
☐ 24-Std.-Blutdruckmessung	Prof. Dr. Anlauf	9.7. und 10.7.	11.00 - 13.00 h	50,-
☐ Bronchoskopie	Dr. Greschuchna	7.7.-10.7.	14.00 - 18.00 h	300,-*
☐ Gastroskopie	Prof. Dr. v. Gaisberg	5.7.-8.7.	09.00 - 13.00 h	300,-*
☐ EKG-Grundkurs	Prof. Dr. Behrenbeck	8.7.-10.7.	14.00 - 16.30 h	keine
☐ Akupunktur-Grundkurs I	Dr. Schmitz-Harbauer	6.7.-8.7.	09.00 - 13.00 h	50,-
☐ Ohr-Akupunktur-Kurs I	Dr. Heinke	6.7. und 7.7.	14.30 - 18.00 h	50,-
☐ Akupunktur-Grundkurs II	St. Kirchhoff	8.7. -10.7.	14.00 - 18.00 h	50,-
☐ Lungenfunktionsmessung	Dr. Mitfessel	10.7. und 11.7.	16.00 - 18.00 h	keine
☐ Doppler-Echokardiographie	PD. Dr. Geibel/Dr. Kaschner	5.7. - 8.7.	09.00 - 12.00 h	350,-*
☐ Kolposkopie-Grundkurs	Prof. Somville/Dr. Küppers	5.7.-7.7.	09.00 - 11.00 h	keine
☐ Manuelle Medizin	Dr. Wolff	5.7. - 8.7.	15.00 - 18.00 h	keine
☐ Biolog. Heilverf. UVB/HOT	Dr. Turowski	11.7.	09.00 - 13.00 h	50,-
☐ Terminplanung in d. Arztpraxis	Dr. Schlicht	10.7.	14.00 - 17.00 h	100,-*
☐ Mykolog. Arbeitsseminar	Prof. Nolting/Dr. Ulbricht	11.7.	09.00 - 12.00 h	keine
☐ Kongress für Physik. Medizin	Dr. Lenhart/Dr. Pabst u. a.	4./5.7.	10.00 - 17.00/12.00 h	120,-*

Arzthelferinnen-Fortbildung am 11.7.1998:

- ☐ 09.00 - 12.30 h Tief einatmen ...
- ☐ 13.30 - 16.15 h Rechts- u. Haftungsfragen
- ☐ 14.00 - 16.15 h EKG u. Belastungs-EKG
- ☐ 16.30 - 18.30 h Immer eine Nasenlänge voraus ...
- ☐ 16.00 - 17.30 h Reanimationstraining

Tagesgebühr:

- ☐ BdA-Mitglied 25,-
Mitglieds-Nr. _____
- ☐ Nichtmitglied 50,-

Änderungen und Ergänzungen des Programmes bleiben vorbehalten.

* Bei diesen Kursen entfällt die Kongressgebühr.

50 % Ermäßigung auf die Kongressgebühr erhalten: AiP, Studenten, Med. Assistenzberufe, arbeitslose Ärzte – Nachweispflicht.

Auf Tageskarten und Schutzgebühren wird in keinem Fall eine Ermäßigung gewährt.

Bei Rücktritt berechnen wir generell eine Bearbeitungsgebühr in Höhe von DM 50,-. Rücküberweisungen bereits eingezahlter Teilnehmergebühren werden bei Rücktritt nach Abzug der Bearbeitungsgebühr unmittelbar nach dem Kongress vorgenommen. Ein Anspruch auf Rücküberweisung besteht nur, wenn der Antrag vor Beginn des Kongresses schriftlich beim Veranstalter eingereicht und bereits zugesandte Kongress- bzw. Teilnehmerkarten zurückgeschickt wurden.

Anmeldung bitte absenden an: MEDICA Deutsche Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen Diagnostik e. V.
Postfach 70 01 49, 70571 Stuttgart, Tel. 0711/76 34 43 / 7 65 14 54 / Fax 0711/76 69 92

Datum

Arztstempel / Name / genaue Anschrift

Unterschrift