

Gendiagnostik in der klinischen Routine

Bei der MEDICA 2000 fand das Symposium „Gendiagnostik auf den Sprung in die Routine“ so positive Resonanz, daß dieses Jahr eine Folgeveranstaltung stattfindet. Ihr Schwerpunkt soll weniger bei Zukunftsperspektiven als bei routinemäßig eingeführten Verfahren und Geräten liegen. Auch wenn der eigentliche Durchbruch sicher erst noch bevorsteht, weisen Nukleinsäure-Testungen (NAT) doch bereits heute die höchste Dynamik unter allen Fächern der Laboratoriumsdiagnostik auf – z. B. 1999 ein Umsatzwachstum von 150%.

Besonders rasch entwickelt sich die molekulargenetische Analyse in der Mikrobiologie, wo krankheitsrelevante und resistenzvermittelnde Gene in winzigen Probenmengen, geringen Konzentrationen und kurzen Zeiten aufgespürt werden können. Aber die mikrobiologisch-genetische Analyse bietet uns nur einen Vorgeschmack auf weit größere Anwendungsfelder in der Analytik des humanen Genoms. Noch sind wir vom Verständnis des „entzifferten“ aber nicht wirklich „entschlüsselten“ Codes weit entfernt, doch mit zunehmender Vereinfachung und Routinetauglichkeit der Verfahren nimmt die Flut der Erkenntnisse nun explosionsartig zu. Im Vordergrund stehen konstitutionelle und somatische Abweichungen vom genetischen Bauplan, aus denen zwar das Risiko für genetische bzw. maligne Erkrankungen, nicht aber unbedingt der tatsächliche Eintritt des Ereignisses ablesbar ist. Für diesen Bereich wird eine große Palette gut eingeführter und routinetauglicher Verfahren vorgestellt. Auf der nächsten Stufe der Komplexität folgen nun Tests für die Expression von Genen in bestimmten Zellen sowie unter bestimmten inneren und äußeren Bedingungen. Hier kommen „Biochips“ ins Spiel, die aber für Routinezwecke in der

Regel noch zu teuer und nicht genügend ausgereift sind. Die dritte Ebene, das Proteom, ist wiederum seit längerem der Routineanalytik – z. B. durch Aktivitäts- und Massenbestimmung – zugänglich und erfährt nun durch Erkenntnisse auf Gen- und Genexpressionsebene eine erhebliche Verfeinerung.

Die methodischen Schwerpunkte des Symposiums liegen bei der Gewinnung von Zellen und Nukleinsäuren, bei Amplifikationsverfahren und Gensequenzierung sowie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Dabei stehen Machbarkeit, Relevanz und Wirtschaftlichkeit im Zentrum der Darstellungen. Klinische Schwerpunkte sind neben klassischen Mutationen wie Faktor V Leiden und Hämochromatose auch genetische Tumormarker und das zukunftssträchtige Gebiet der Pharmakogenetik.

Alle Redner kommen aus der Praxis der Gendiagnostik und werden in einer abschließenden Podiumsdiskussion die offen gebliebenen Fragen zu klären versuchen – möglicherweise wie im Vorjahr bis weit über das offizielle Veranstaltungsende hinaus.

Prof. Dr. Georg Hoffmann

Universität München, Trillium GmbH, Hauptstr. 12 b,
82284 Grafrath
E-Mail ghoffmann@trillium.de

Priv. Doz. Dr. Klaus Weber-Matthiesen

Automated Genetics Consulting, Walnußring 5,
24239 Achterwehr
E-Mail Auomtated_Genetics@t-online.de

**MEDICA-Symposium am Donnerstag,
22.11.2001, 9:30 – 13:00 Uhr in Düsseldorf
(Programm Nr. 216, CCD Süd Raum 26)**

Programmübersicht: Gendiagnostik in der klinischen Routine

G. Hoffmann, München: Einführung

K. Lackner, Mainz: Ist der Sprung in die klinische Routine vollzogen?

E. Hornes, Oslo: Automated Nucleic Acid Isolation for Research and Clinical Applications

E. Precht, München: Diagnostisches Sequenzieren und Genotypisieren – technische und ökonomische Aspekte

M. Giesing, Recklinghausen: Molekulare Diagnostik an zirkulierenden Tumorzellen zur Risikoabschätzung und Therapieoptimierung

H. Decker, Ingelheim: Therapierrelevante Genomanalyse mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Okkultes Blut im Stuhl?

Immunologischer Schnelltest
Maximale Sicherheit durch
spezifische Antikörper



- ✓ keine Medikamenteninterferenz
- ✓ keine Nahrungsmittelreaktivität
- ✓ ausgezeichnete Zuverlässigkeit
- ✓ hohe Sensitivität (0,05 µg hHb/ml)
- ✓ absolut hygienisch
- ✓ preisgünstig
- ✓ lange Haltbarkeit



40723 Hilden
Verbindungsstraße 27
Telefon: 0 21 03 / 68 36
Telefax: 0 21 03 / 8 83 47

Abstracts

Gendiagnostik: Ist der Sprung in die klinische Routine vollzogen?

Prof. Dr. Karl J. Lackner

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz
E-Mail: lackner@zentrallabor.klinik.uni-mainz.de

Die Gendiagnostik hat sich in den letzten 10 Jahren technisch und inhaltlich entscheidend weiterentwickelt. Dabei kristallisierten sich die Stärken und Schwächen, Potentiale und Limitationen klar heraus, so daß man heute sagen kann, daß der Sprung in die klinische Routine vollzogen und daß mit einer kontinuierlichen Weiterentwicklung zu rechnen ist. Die relevanten Fragestellungen kommen momentan überwiegend aus der Genetik und der Onkologie. Nach der HLA-Typisierung gehören genetische Defekte oder Polymorphismen, wie z. B. die Faktor-V-Leiden Mutation, die hämochromatose-assoziierten Mutationen im HFE-Gen oder die ApoE-Genotypisierung zu den am häufigsten angeforderten Analysen. Ebenso gibt es inzwischen ein breites Spektrum genetischer Erkrankungen, die diagnostiziert und auch pränatal erkannt werden können, wobei hier die Analysenzahlen für das jeweils betroffene Gen deutlich geringer sind als bei den obengenannten.

Ein zunehmend wichtiges Gebiet wird die Pharmakogenetik sein, die sich mit dem Einfluß genetischer Polymorphismen auf Stoffwechsel und Wirkung von Medikamenten befaßt. Momentan ist das klinisch relevante Parameterspektrum noch klein. Polymorphismen der Thiopurin-Methyltransferase werden analytisch über die Bestimmung der Enzymaktivität erfaßt. Mutationen der Cytochrom-P450 Enzyme können prinzipiell auf Genebene erfaßt werden, was aber vorläufig noch kaum Eingang in die klinische Routine gefunden hat. Es ist aber absehbar, daß zukünftig Patienten, die mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen haben oder die nicht auf ein Medikament ansprechen, mit Hilfe genetischer Tests vor Therapiebeginn identifiziert werden können.

Dies wird insbesondere für hochpotente Substanzen mit schmalen therapeutischen Breiten aber auch für sehr kostenintensive Therapeutika von Bedeutung werden. Es ist davon auszugehen, daß zukünftig bereits in Phase I-III Daten zur Pharmakogenetik der jeweiligen Substanzen gesammelt werden, die dann in diagnostische Tests umgesetzt werden können.

In der Onkologie hat die Gendiagnostik inzwischen auf vier Gebieten Bedeutung erlangt:

- Risiko-Stratifizierung
- Zuordnung von Malignomen zu bestimmten Therapieformen
- Erkennung genetischer Dispositionen
- Nachweis von Tumorzellen (insbesondere im Hinblick auf minimale Resterkrankung)

Vor allem in der Hämatologie hat die Gendiagnostik bereits einen festen Platz als Verfahren der klinischen Routine.

Zentrale Voraussetzung für diese Entwicklungen waren methodische Verbesserungen in der Nukleinsäure-Reinigung, den Amplifikationsverfahren, der Gensequenzierung aber auch der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Mit neueren Technologien wie DNA-Arrays oder Massenspektrometrie stehen nun wesentliche Erweiterungen der diagnostischen Palette an, insbesondere zur Erfassung von Genexpressions-Mustern.

Schließlich sollte man immer berücksichtigen, daß die Analyse von Genen nur einen kleinen Teil der klinischen Fragestellungen beantworten kann. Die Epigenetik oder die Analytik der exprimierten Gene bzw. des Proteoms werden in der Zukunft wachsende Bedeutung haben, so daß bereits über den nächsten Schritt in der Diagnostik nachgedacht werden muß.

Automatisierte Nukleinsäure-Extraktion für Forschung und Klinik

Dr. Erik Hornes

GenoVision A.S., Frysjaeveien 40, N-0884 Oslo, Norwegen
E-mail: erik.hornes@genovision.no

Die reproduzierbare Isolierung hochreiner DNA ist eine Grundvoraussetzung für erfolgreiche Amplifikationen in Forschung und Diagnostik. Durch Automation zeit- und arbeitsintensiver manueller Prozesse läßt sich die Reproduzierbarkeit deutlich erhöhen. Wir haben zu diesem Zweck zwei Automationsplattformen GenoM™-48 und GenoM™-96 entwickelt, bestehend aus einer robotischen Workstation und dem Magnet-Separations-Reagenz GenoPrep™.

Beide Geräte automatisieren sämtliche Probenvorbereitungsschritte von der Lyse über die Bindung der Nukleinsäuren an die GenoPrep™ Magnetbeads bis zur Waschung und Elution. Die GenoSoft™-Software führt den Anwender mittels Dialogboxen am PC durch die einfache Setup- und Start-Routine der Isolationsprozedur und enthält alle benötigten Instruktionen zur Durchführung eines Laufs.

Im April 2000 gingen die ersten vier Prototypen in die Routineerprobung, zwei in den USA und zwei in Europa, davon eine bei Prof. Ekkehard Albert, Institut für Immunogenetik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mittlerweile ist das Modell GenoM™-48 über 30mal weltweit installiert, darunter auch an zwei großen deutschen Routine-Laboratorien in Weiden und Mönchen-Gladbach. Das größte Modell GenoM™-96 befindet sich kurz vor der Markteinführung. Laboratorien, die zunächst nur die Isolierungstechnologie testen und erst später automatisieren möchten, können das GenoPrep™-Reagenz auch im manuellen Betrieb einsetzen. Eine Vielzahl von Extraktionsprotokollen existiert bereits für DNA, Gesamt-RNA, m-RNA sowie bakterielle und virale DNA, wobei der Schwerpunkt bei humaner genomischer DNA liegt. An praktischen Beispielen wird der Einsatz für verschiedene klinische Proben wie Vollblut, getrocknete Blutproben, frische und gefrorene Gewebe, Schleimhautabstriche und Paraffinschnitte erläutert.

Diagnostisches Sequenzieren und Genotypisieren – technische und ökonomische Aspekte

Dr. Engelbert Precht

MediGenomix GmbH, Lochhamer Str. 29, 82152 Planegg bei München
E-mail precht@medigenomix.de

Die Basensequenz des menschlichen Genoms ist derzeit zu 95% aufgeklärt. Für die Diagnostik relevant sind davon nur die etwa 0,1%, in denen wir uns interindividuell unterscheiden. Rein statistisch gesehen findet man etwa alle 1.000 Basenpaare einen Polymorphismus im Genom, also insgesamt etwa 3 Millionen solcher Einzelbasenaustausche. Diese Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) können gesundheitlich unbedeutend sein, in vielen Fällen jedoch für die Diagnostik sehr effizient eingesetzt werden. Hier setzt das diagnostische Sequenzieren an, dessen Ziel es ist, individuelle Unterschiede zu analysieren. Eine indirekte Methode, bei der die Länge bestimmter, repetitiver Spaltprodukte im nicht-kodierenden Anteil des Genoms, der sog. Mikrosatelliten, analysiert wird, hat neben der Bedeutung als Tumormarker besonders im Rahmen von Vaterschaftsgutachten und in der Kriminalistik große Bedeutung erlangt.

Die typischen Einsatzgebiete des direkten diagnostischen Sequenzierens sind die Suche nach neuen und die Erkennung bekannter Mutationen bzw. Polymorphismen. Als Servicelabor sind wir vorrangig im ersten dieser beiden Bereiche routinemäßig tätig, vor allem im Rahmen der klinischen Forschung. Der zweite Bereich wird derzeit von niedergelassenen Fachärzten und humangenetischen Instituten vorrangig betreut, wobei die Grenze nicht immer klar zu ziehen ist. Zunehmend bieten auch größere Kliniklaboratorien die Sequenzierung an.

Für die Analyse von Polymorphismen im Routinelabor stehen seit Jahren etablierte sowie neuere Technologien zur Verfügung:

1. Direktes Sequenzieren mit automatischen Sequenziergeräten, die ihre Routinetauglichkeit seit Jahren unter Beweis gestellt haben
2. Zunehmend auch neuere Techniken der SNP-Analyse, die über das Experimentalstadium hinausgewachsen sind, z. B. Pyrosequencing, Hybridisierung oder Massenspektrometrie.

Besonders die direkte Sequenzierung ist apparativ aufwändig, arbeitsintensiv und verlangt ein erfahrenes Laborteam. Sie ist vor allem dann angezeigt, wenn noch weitgehend unbekannte oder komplexe Mutationsmuster vorliegen, z. B. bei der Analyse der BRCA-Gene. Die oft in diesem Zusammenhang genannte Chiptechnologie hat ein hohes Potential für die Zukunft, erfüllt heute aber noch nicht die Anforderungen an Genauigkeit und Reproduzierbarkeit.

Das diagnostische Genotypisieren mit Hilfe von genetischen (Mikrosatelliten-)Markern wird angewandt, wenn die Veränderungen in den beteiligten Genen noch nicht bekannt ist, sondern nur eine Korrelation zu einer bestimmten Erkrankung besteht. Die genetischen Marker liegen dann in der Nähe der beteiligten Gene und werden deshalb „verlinkt“ mitvererbt. Die Analyse kann je nach Zahl der Marker einfacher und kostengünstiger, in komplexeren Fällen jedoch apparativ ähnlich aufwändig wie die direkte Sequenzierung sein.

Die Zukunft der diagnostischen DNA-Analyse liegt zweifelsfrei in der Bestimmung definierter Abweichungen von der normalen Sequenz, die als einzelne Basenaustausche mit kostengünstigeren und besser automatisierbaren Techniken erfassbar sind als dies bei der direkten Sequenzierung der Fall ist. Typische Beispiele sind die verschiedenen Genvarianten bei Hämochromatose, Faktor V Leiden oder im Metabolismus von Medikamenten (z. B. P450-Familie, NAT2).

Für ein wirtschaftlich ausgerichtetes Servicelabor wie das unsere ist der Kosten-Nutzen-Aspekt der unterschiedlichen Verfahren von besonderer Bedeutung. So wird die direkte Sequenzierung bei größeren Deletionen oder Insertionen eingesetzt sowie bei komplexen Variationen der Basensequenz, wenn mehrere SNPs nahe beieinander liegen. Für die Analyse von mehreren SNPs, die im Genom weiter auseinander liegen, so daß sie nicht mit einem Sequenzierlauf erfaßt werden können, empfehlen sich moderne Methoden wie das Pyrosequencing. Auch einfach durchzuführende und gerätefreie Methoden, die sich für Einzel- als auch für Hochdurchsatz-Analysen eignen, werden heute bereits angeboten, beispielsweise von der Firma Variom.

Unbefriedigend ist derzeit noch die Vergütungssituation für diagnostisches Sequenzieren und Genotypisieren, vor allem bei Anwendungen, die vorbeugenden Charakter haben. So wird die Risikoanalyse für Herzinfarkt von den KVs bisher nicht bezahlt, obwohl ein einmaliger Test von fünf genetischen Parametern (Faktor V Leiden, PLAI, Prothrombin, ACE, MTHFR) für etwa 250,- DM wertvolle Informationen zur Gesundheitsvorsorge liefern und letztlich die Krankheitskosten deutlich senken könnte.

Eine wichtige Anwendung für die Sequenzanalyse ist schließlich die Pharmakogenetik, bei der genetische Varianten auf ihre Bedeutung für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten hin untersucht werden. Dadurch erhofft man sich eine individuelle Therapie, die den Medikamenteneinsatz wesentlich effizienter gestaltet als dies heute möglich ist und unerwünschte Nebenwirkungen minimiert.

Molekulare Diagnostik an zirkulierenden Tumorzellen zur Risikoabschätzung und Therapieoptimierung

Prof. Dr. Michael Giesing

IMNT (RELAB AG), Berghäuser Str. 295, 45659 Recklinghausen
E-mail: contact@imnt.de

Mit den derzeit angewandten Techniken können Tumoren und Tumorrezidive erst erkannt werden, wenn sie relativ groß sind. Mikrotumoren und zirkulierende maligne Zellen (DTC = disseminated tumor cells) kommen gemeinsam mit einer großen Zahl an benignen Zellen in Blut, Knochenmark und anderen Untersuchungsmaterialien vor und können klinisch nicht detektiert werden. Beim Menschen treten DTC vor den Makrotumoren auf und können, wenn sie unentdeckt bleiben, zu Rezidiven und Therapieversagern führen.

Ungeachtet dieser Erkenntnisse basiert das Management von Krebserkrankungen heute noch immer ausschließlich auf der Analyse des Primärtumors und berücksichtigt die Eigenschaften der DTC nicht – und dies, obwohl sich letztere nachweislich in ihrer molekularen Ausstattung unterscheiden. Die Ursache hierfür sind positive klonale Selektions-

mechanismen, mit denen sich DTC der Immunabwehr oder der Therapie entziehen.

Wir haben ein neuartiges analytisches Verfahren (ISOL-de[®]) zur antigenunabhängigen Isolierung der hochreinen DTC-Untereinheit DISCcells[®] aus Körperflüssigkeiten entwickelt und klinisch evaluiert. Dabei konnten wir zeigen, daß ihre Anwesenheit und molekulare Zusammensetzung (Verlust, Amplifikation und Punktmutation von Tumor Suppressor- und Onkogenen) einen unabhängigen prognostischen Faktor für das rezidivfreie Intervall von Krebspatienten darstellt: Je höher die Zahl genomischer Alterationen desto schlechter die Prognose. Zusätzlich erlauben molekulare Marker auch eine Vorhersage der Therapieantwort (Über- oder Unterexpression von Zellzyklus- und Apoptosegenen, spezifische Resistenzgene für bestimmte Medikamente). Wir konnten aus großen Patientenkollektiven DISCcells[®] isolieren und analysieren und somit eine bessere Therapiegestaltung ermöglichen.

Die Technik bewährte sich im klinischen Routinebetrieb und erfüllt alle Kriterien für den Einsatz in der Tumordiagnostik:

- (1) höchste Sensitivität und Spezifität
- (2) unabhängiger Prognostikator
- (3) Schlüssel zur Identifizierung von Respondern beim Therapiemonitoring lange vor dem klinischen Endpunkt
- (4) anwendbar in der Pharmakogenomik
- (5) Früherkennung von Tumoren und damit
- (6) Verbesserung der klinischen Resultate.

Nur die multigenbasierte Charakterisierung von DISCcells erfaßt die Gesamtheit der unterschiedlichen zellulären Aspekte von der Früherkennung des Tumors bzw. seiner Metastasen über Prognostik und Therapiewahl bis zur Therapieüberwachung. Um die Kosten für die Testung erweiterter Genpanels zu senken, arbeiten wir derzeit an der speziell für die Routinediagnostik vorgesehenen Biochip-Plattform GeneStick[®]. Oligonukleotide sind dort kovalent in einer Arrayanordnung an Plastikoberflächen gekoppelt. Die Technologie eignet sich für kleine Probenvolumina und erlaubt diffusionsunabhängige und temperaturgeregelt Hybridisierungen mit Standardlaborgeräten. Sie ist selbst für nichtspezialisiertes technisches Personal einfach zu handhaben.

Therapierelevante Genomanalyse mit der Fluoreszenz in situ Hybridisierung

PD Dr. Jochen H. Decker

Bioscientia GmbH, Konrad-Adenauer-Str. 17, 55218 Ingelheim
E-mail: decker.jochen@bioscientia.de

Für die direkte Untersuchung des menschlichen Genoms in situ, z. B. im Blut oder an Gewebeschnitten, hat sich die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) als einfache und effiziente Technik durchgesetzt. Dabei werden spezifische DNA-Sequenzen mit Fluoreszenzmolekülen gekoppelt und mit Gewebematerial des Patienten hybridisiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop können daraufhin Aussagen über genomische und ggf. auch parallel dazu morphologischer Veränderungen der untersuchten Zellen gemacht werden.

Für die Diagnostik des Mammakarzinoms, insbesondere für die Her-2 Bestimmung, haben klinische Studien in den USA (Genentech) und Europa eindeutig die Wertigkeit der FISH-Untersuchung zeigen können. Auch in der pränatalen Diagnostik werden FISH-Sonden zur schnellen Diagnose weltweit routinemäßig eingesetzt.

Ein wichtiger Anwendungsbereich sind Leukämien und Lymphome. Hier können anhand von Brüchen in der Chromosomenstruktur, den sogenannten Translokationen, bessere Aussagen zur Klassifikation und Prognostik gemacht werden als dies z. B. durch zytologische Befunde möglich ist. Die Bruchpunkte für die meisten relevanten Translokationen sind mittlerweile bekannt (Beispiele in der Tabelle).

Hämatologische Erkrankung	Translokation	Therapeutischer Ansatz
Chronisch Myeloische Leukämie (CML)	„t(9;22)“	STI 571 z. Zt in klinischen Studien
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	„t(9;22)“	STI 571 z. Zt in klinischen Studien
Akute Promyelozyten Leukämie (APL)	„t(15;17)“	Transretioninsäure
Akute Myeloische Leukämie (AML)	„t(8;21)“	Cytosin-Arabinoside
Burkitt-Lymphom	„t(8;14)“	Cyclophosphamid, Methotrexat
Mantelzell-Lymphom	„t(11;14)“	CHOP-Therapie

In den neuen Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Klassifizierung von Neoplasien hämatopoetischer und lymphoider Gewebe wird die Bedeutung dieser Translokationen z. B. für die Klassifizierung der akuten myeloischen Leukämie oder des Burkitt Lymphoms herausgestellt.

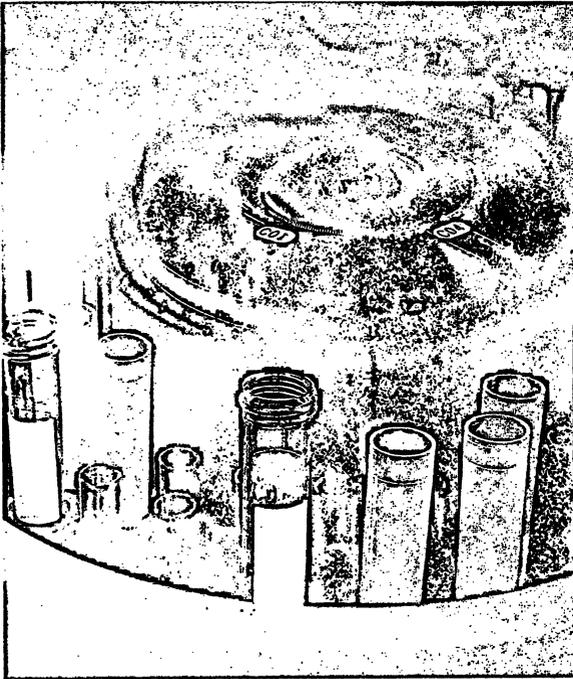
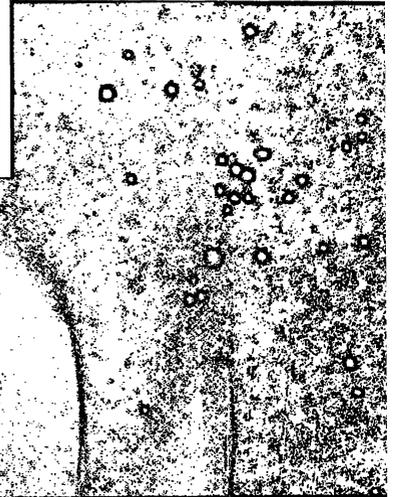
Die FISH-Technik macht die früher übliche zeit- und kostenaufwändige Kultivierung von Zellen für die Karyotypisierung, d.h. Erkennung morphologischer Veränderungen an Metaphasechromosomen, entbehrlich und erlaubt eine weitgehende Automation für den Einsatz in Routinelaboratorien mit hohem Materialaufkommen. Beispielhaft wird die automatische Vorbehandlung der Präparate mit Reagenzien der Fa. Vysis sowie die computergestützte Bildanalyse mit einem System der Firma MetaSystems vorgestellt. Da die Fluoreszenzsignale hierbei automatisch gezählt und ausgewertet werden, erlaubt die Technik auch quantitative Aussagen.

Die eindeutige Typisierung verschiedener Leukämien ermöglicht eine spezifischere und damit erfolgreichere Behandlung des Patienten, so z. B. bei der t(9;22)-Translokation mit dem in den USA bereits zugelassenen neuen Medikament STI571 (Glivec), so daß die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung auch zu Kosteneinsparungen im therapeutischen Bereich führt – ein Potential, das noch nicht in voll- em Umfang genutzt werden kann, da unser derzeitiges Gesundheitssystem die Kosten für Diagnostik und Therapie getrennt betrachtet. Mit dem Übergang zu DRG-basierter Vergütung ergeben sich jedoch ökonomische Anreize für das Labor, mit der FISH-Technologie eine effiziente und eindeutige Diagnostik zu etablieren.



B · R · A · H · M · S

Der neue KRYPTOR®
Die prozess- und ergebnisorientierte
Lösung für Ihr Labor!



Mit dem vollautomatischen Laborsystem **KRYPTOR®** können Sie jetzt innovative Immunoassays direkt in Ihre Laborlogistik integrieren. Die aktuelle Produktpalette umfasst Tumormarker, Fertilitätshormone und Pränatalscreening. Die erfolgreichen B·R·A·H·M·S-Innovationen Procalcitonin und TRAK human werden auf dem **KRYPTOR®** verfügbar sein.

Weitere Entwicklungen sind in unserer Pipeline...

Wenn Sie Fragen zu unseren Produkten haben, beraten wir Sie gerne persönlich.

**KRYPTOR® – Entdecken Sie die Eleganz
der Präzision**

B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft
Luisenparkstr. 25
10719 Hennigsdorf / Berlin
Tel: +49-3302-883-921
Fax: +49-3302-883-388

Internet: brahms@brahms.de
WWW: www.brahms.de
www.procalcitonin.com

**Besuchen Sie uns
auf der MEDICA:**

