

Point-of-Care Testing**Redaktion: P.B. Lappa**

Andreas Bietenbeck, Thorsten Prinz und Peter B. Lappa*

Kongressbericht: 2. Münchener POCT-Symposium, 15. – 17. September 2014, Klinikum rechts der Isar der TU München

Congress report: 2nd Munich POCT Symposium

DOI 10.1515/labmed-2014-0053

Schlüsselwörter: POCT-Symposium; Kongressbericht; Zentrallabor.**Keywords:** central laboratory; congress report; POCT; POCT symposium.

Einleitung

Die Arbeitsgruppe POCT der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) hat vom 15. bis 17. September 2014 ein zweites Symposium zum Thema „**Labor und POCT – von konträren Ansichten zu komplementären Einsichten**“ in München organisiert. Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Peter B. Lappa, TU München, wurden verschiedene Themen schwerpunkte von 38 Vortragenden behandelt. Dabei wurden insgesamt 8 Sitzungen von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe POCT geleitet. Die Kongresssprache war Deutsch und Englisch. Dem Symposium angeschlossen war auch eine Industrieausstellung mit 25 IVD-Unternehmen, die an den einzelnen Ständen die neuesten POCT-Analysegeräte zeigten. Zudem hat der VDE am Nachmittag

des 3. Tages einen Workshop zum Thema „Risikomanagement bei Medizinprodukten: Trends – Zertifizierung – Anwendung“ mit vier Referenten ausgerichtet.

Die Tagung war mit ca. 340 Teilnehmern ein beachtlicher Erfolg. Aufgrund des auch in einem Evaluierungsbogen mehrheitlich geäußerten Wunsches der Teilnehmer wird das Symposium in zwei Jahren erneut organisiert werden. Einzelne Vorträge und Photos der Veranstaltung nebst Industrieausstellung sind unter der Internet-Adresse www.poct-symposium.de einsehbar.

Peter B. Lappa (München) erklärte in seiner Eröffnungsrede, dass die Entwicklung und Verbreitung der POCT-Diagnostik weltweit extrem dynamisch verläuft und weiterhin mit hohen Wachstumsraten zu rechnen ist. Daher sei das Ziel des Symposiums, die klinisch-diagnostischen, technologisch-analytischen und gesellschaftlichen Aspekte der patientennahen Labordiagnostik ausgiebig darzustellen. Auch der Stellenwert des POCT innerhalb der Laboratoriumsmedizin (siehe Motto) sollte im Verlauf des Symposiums gebührend diskutiert werden.

Session 1

In der **Session 1 „Patientenorientierte POCT-Konzepte und Problemlösungen“** referierten international bekannte POCT-Experten und gaben einen Überblick über derzeitige „hot topics“.

James H. Nichols (Vanderbilt University, TN; vormals Springfield, MA, USA) begann die Session mit seinem Vortrag „Effectiveness of Practices to Reduce Blood Sample Hemolysis in Emergency Departments“. Da gerade bei Blutgasanalysen hämolytische Proben nicht visuell erfasst werden können, kommt der Vermeidung einer möglichen

*Korrespondenz: Peter B. Lappa, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland,
Tel.: +49-89-41404759, Fax: +49-89-41404875,
E-Mail: lappa@klinchem.med.tum.de

Andreas Bietenbeck: Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München, Deutschland

Thorsten Prinz: VDE Verband der Elektrotechnik, Elektronik Informationstechnik e. V., Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT), Frankfurt, Deutschland

Hämolyse des Probenmaterials hohe Priorität zu. Durch eine klinikweite eigene Untersuchung fand J. Nichols heraus, dass einzig die geübte Venenpunktion in der Kubitalregion des Armes im untersuchten Patientengut die Hämolyse-Rate reduzierte [1]. Alle anderen Blutabnahme-Techniken und -Orte können dagegen nicht empfohlen werden. Die Hämolyse-Rate kann also als Maß für die Qualität des POCT in einem Krankenhaus herangezogen werden.

Matthias Nauck (Greifswald) sprach über eine „Kosteneffiziente Hochverfügbarkeit von POCT-Analytik“ in seinem Universitätsklinikum. Dort wurde unter Leitung des Zentrallabors ein Gerätekonzept für die Blutgasanalytik entwickelt und umgesetzt, das eine hohe Verfügbarkeit einer standardisierten und effizienten Blutgasanalytik ermöglicht. Der Geräteaus tausch erfolgt schnell und durch eine einfache Schulung von qualifiziertem Personal rund um die Uhr. Durch die zentrale Ausgabe der betriebsbereiten Austauschgeräte wird das Stationspersonal entlastet, die Medizintechnik nicht mehr involviert und die Funktion des Zentrallabors gestärkt. Die Datenübertragung der POCT-Ergebnisse im Klinikumsnetz wurde optimiert. Einzelheiten dazu sind in Abbildung 1 illustriert.

Über „POCT zur Risikostratifizierung in der Notaufnahme“ referierte **Petra Wilke** (Frankfurt/Oder). „Overcrowding“ entwickelt sich zu einem weltweiten Problem in Notaufnahmen. Verzögerte Diagnostik und Therapie, einhergehend mit einer Verlängerung der Verweildauer, führt

neben der Stressinduktion des Personals auch zu einer Beeinträchtigung des Patienten-Outcomes. Als mögliche Lösung dieses Problems stellte die Referentin die Kombination einer EDV-unterstützten symptomorientierten Patiententriage anhand klinischer Behandlungspfade mit einer integrierten POCT-Diagnostik vor. Das Konzept führt in Frankfurt/Oder nicht nur zur einer Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung, sondern auch zu einem verbesserten Therapieablauf. Im Rahmen einer eigenen Studie wurden Sensitivität, Spezifität, prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio gängiger Symptome des ACS (Thoraxschmerz, Luftnot, Synkope, Oberbauchschmerz und Unwohlsein=NSC) retrospektiv evaluiert. Patienten mit dem Symptom NSC wurden standardisiert einer POCT-Trop onin I (TnI)-Analyse am AQT90 flex unterzogen. 12% der TnI-Ergebnisse lagen über dem Cutoff der 99zigsten Perzentile. Als Fazit war festzuhalten, dass Patienten >65 Jahre mit NSC von einer POCT-TnI-Messung profitieren.

Mario Plebani (Padova/IT) beschäftigte sich in seinem Vortrag mit „Patient Safety at the Point of Care“. POCT reduziert Fehler und Risiken für Fehler in wenigen Stufen des „testing process“, während das Risiko für analytische Fehler steigt. Fehler-Verstärker, zum Beispiel die schnelle Resultatverfügbarkeit und die unmittelbar abgeleiteten therapeutischen Aktionen daraus, lassen es wichtig erscheinen, alle Stufen des POCT-Prozesses sorgfältig zu überprüfen, um das Risiko für den Patienten zu

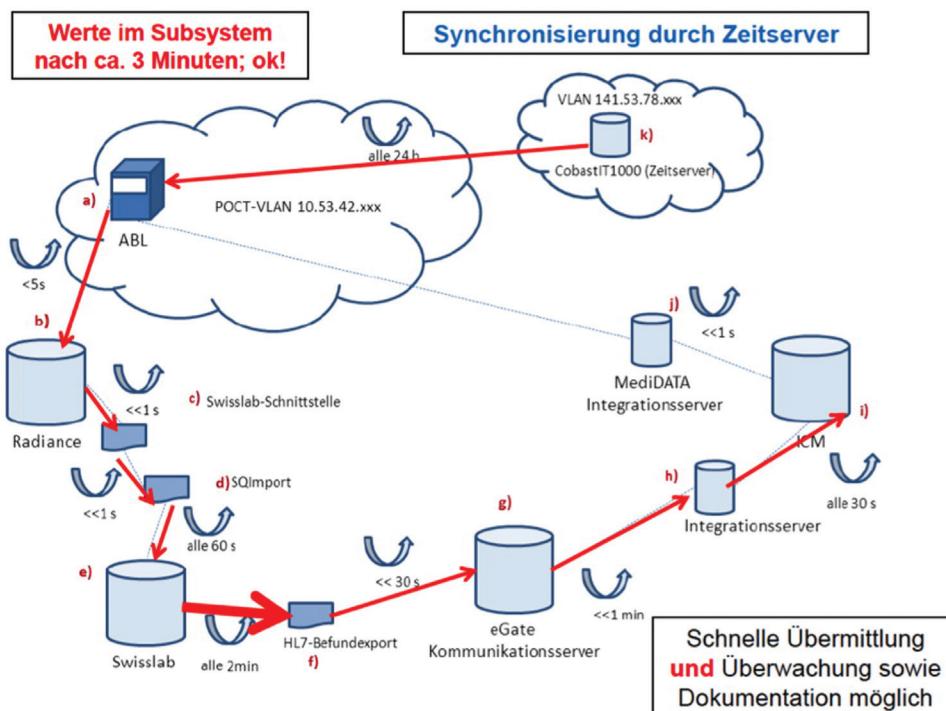


Abbildung 1: Übermittlung von POCT-Daten im Krankenhaus (M. Nauck).

minimieren. Prof. Plebani wies nachdrücklich darauf hin, dass das Charakteristikum des POCT, nämlich die Verkürzung der Turn-Around-Time der Analyse, nur Sinn mache, wenn die Qualität der gewonnenen Informationen, auf der sich klinische Entscheidungen stützt, genauso hoch ist wie die aus dem Zentrallabor. Daher bedarf es einer sehr sorgfältigen Evaluation von Fehlern und Risiken im POCT. Das kann nur durch Betrachtung des gesamten Testprozesses im dezentralen Bereich erfolgen.

Session 2

Die **Session 2 „POCT-Prozesssicherheit durch intelligente Vernetzung“** widmete sich ausführlich den IT-Aspekten beim stationären, aber auch ambulanten Einsatz von POCT-Methoden. Die Session erläuterte ausführlich, welche IT-Lösungen es schon jetzt ermöglichen, POCT auch in größeren Klinikverbünden sicher zu betreiben. Darüber hinaus wurde ein Ausblick auf mögliche Anwendungsszenarien gegeben, die durch neuartige Vernetzungsstrategien möglich werden.

Sebastian Hilke (Ingolstadt) von der Bayerischen TelemedAllianz gab unter dem Titel „Point of Care Testing und Telemedizin“ einen Überblick über den Stand der Telemedizin in Bayern. Dabei hob er besonders die erfolgreichen regionalen Schlaganfallnetze hervor. Auch in anderen Bereichen, wie der Versorgung von Diabetikern im häuslichen Umfeld mittels Telemonitoring ist die Telemedizin bereits fest etabliert. POCT und Telemedizin ergänzen sich dabei gegenseitig. Zur Entwicklung neuer medizinischer Versorgungslösungen sollten diese Synergien besser herausgearbeitet werden.

Claus Langer (Essen) erläuterte in seinem Vortrag „Überwachung und Steuerung von POCT-Geräten in vernetzten Systemen“ die Vorteile einer zentralen Überwachung von über verschiedene Standorte verteilten Blutgas- und Blutzucker-Geräten. Durch eine Steuerungssoftware lassen sich kleinere Probleme häufig über das Netz direkt beheben. Dem Anwender kann eine differenzierte Hilfestellung gegeben werden. Wenn doch Außeneinsätze notwendig werden, lassen diese sich effizienter planen. Leider werden trotz Schnittstellen wie dem POCT1A-Standard nicht alle Funktionalitäten der Steuerungssoftware Hersteller-übergreifend unterstützt.

Christoph Braun (Augsburg) berichtete von seinen Erfahrungen bei der Umsetzung von POCT-Verbundprojekten in 37 Krankenhäusern. In seinem Vortrag „Prozesssicherheit durch intelligente Vernetzung“ führte er aus,

wie hoch die Komplexität dieser Projekte sein kann. Nicht zuletzt durch die Vielzahl der beteiligten Personen und Fachdisziplinen ist eine sorgfältige Vorbereitung zwingend erforderlich. Das Ziel sollte sein, POCT an die Anforderungen der Klinik anzupassen und nicht umgekehrt.

Unter dem Titel „POCT in Paediatric Liver Transplantation Aftercare“ stellte **Michael Marschollek** (Hannover) eine interessante Studie [2] vor, bei dem Kinder nach einer Lebertransplantation auch im Ausland mit einem Alere Cholestech LDX-Gerät regelmäßig untersucht wurden. Dazu wurden die Eltern noch in Deutschland in der Bedienung des Geräts unterwiesen. Zu Hause bestimmten sie regelmäßig CRP, ALT und AST. Die Resultate wurden auf ein Tablet-PC übertragen und von dort auf einen zentralen Server an der MHH übermittelt. Die hinterlegten Werte wiederum wurden von den behandelnden Ärzten abgerufen, um frühzeitig Handlungsempfehlungen geben zu können. Dieses System wurde von den Patienten gut angenommen. M. Marschollek berichtete aber auch von größeren Problemen, vor allem bei der Bedienung des Geräts. Leider wurde in der Zwischenzeit das verwendete POCT-Gerät vom Markt genommen, so dass die innovative Lösung in dieser Form nicht weiter zur Anwendung kommen kann.

Session 3

Die **Session 3 „POCT für mikrobiologische und virologische Testungen, Anwendungen in der Dritten Welt“** zeigte neue Herausforderungen für das POCT in Bezug auf die mikrobiologische Diagnostik in der Dritten Welt. Das ist vor dem Hintergrund der neueren Entwicklungen im Bereich der Nukleinsäure-Amplifikations techniken zu sehen. Die Automation der Prozessschritte Keimanreicherung, Nukleinsäure-Extraktion, Amplifikation und Detektion ermöglichen es, eine patientennahe Diagnostik für mikrobiologische Fragestellungen anzubieten. Jedoch gilt es allzu große Hoffnung auf eine mikrobiologische Schnelldiagnostik zu relativieren: POCT-Ergebnisse haben bis zur Bestätigung durch die konventionelle Kultur lediglich orientierenden diagnostischen Charakter. Bei Bakterien ist zudem eine zuverlässige Resistenzvorhersage nur durch die genetische Untersuchung nicht immer möglich.

Wie bereits beim letzten Symposium im Jahre 2012 begann wieder der Virologe **Frank T. Hufert** (Göttingen) die Session mit seinen Ausführungen zu „Rapid Detection of Viral Pathogens in Third World Countries“. Vor allem

der neuen isothermalen Amplifikationsmethode „Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification“ (RT-RPA) ist es zu verdanken, dass robuste und schnelle Detektionen im POCT-Format ausgeführt werden können. In seinem Vortrag beschäftigte sich der Autor vor allem mit der Frühdiagnose der Infektionen mit Denguevirus (DENV) und Chikungunyavirus (CHIKV), um der Entstehung von regionalen Epidemien zu begegnen. Die entwickelten RT-RPA Assays ergaben für die Diagnostik von Infektionen mit DENV und CHIKV ähnliche Ergebnisse wie die Real-Time PCR, jedoch bei kürzeren Analysezeiten. Mehr noch: die Benutzung eines tragbaren Fluoreszenzspektrometers erlaubt bei Epidemien eine schnelle Vor-Ort-Diagnostik auch in unwegsamem Gelände.

Egbert Tannich vom Hamburger Bernhard-Nocht Tropeninstitut beleuchtete in seinem Referat die „Malariaidiagnostik: Möglichkeiten und Grenzen von POCT“. Grundsätzlich sind Mikroskopie, NAT und POCT geeignet, Malaria mit ausreichender Sensitivität auch in der Frühphase der Erkrankung zu erfassen. Allerdings unterscheiden sich die drei Nachweissysteme erheblich hinsichtlich Kosten, benötigter Untersuchererfahrung, Personalintensität und technischer Ausstattung. Im Gegensatz zu Mikroskopie und Nucleic Acid Testing (NAT) liefert Lateral Flow-POCT in der Malariaidiagnostik nur qualitative Ergebnisse und erschwert somit die initiale Therapieentscheidung und das Monitoring des Therapieerfolges. Darüber hinaus kann POCT bei sehr hoher Parasitämie zu falschnegativen Ergebnissen führen (Prozonenphänomen). Auf der anderen Seite ist POCT leicht durchzuführen und auch unter sehr einfachen Bedingungen einsetzbar. Daher besitzt POCT mittlerweile einen bedeutenden Stellenwert in der Malariaidiagnostik ressourcenärmer Länder, wie auch das T3-Programm (Test, Treat, Track) der WHO beweist [3].

Günter Fröschl (München) als Vertreter der Organisation „Médecins sans Frontières“ behandelte in seinem Referat das Thema „From Improved Diagnostics to Improved Treatment – Sustainable Tools in a Low-Resource Context“. In seinem spannenden Erfahrungsbericht aus Guinea und der Zentralafrikanischen Republik arbeitete der Autor heraus, dass der Bedarf an brauchbaren diagnostischen Hilfsmitteln in der Dritten Welt (Beispiel HIV) immer mehr zunimmt, besonders im Licht der möglichen therapeutischen Interventionen. Auch das gut integrierte Standardbehandlungsprogramm bei Malaria kann davon profitieren, wenn die Erreger-Diagnostik schneller wird. Durch die Vermeidung eines unnötigen Einsatzes von Antimalaria-Medikamenten für Malaria-ähnliche Erkrankungen wird die Entwicklung von Resistzenzen im Endemiegebiet signifikant verlangsamt.

Frank Apostel (Darmstadt) gab in seinem Vortrag einige „Insights into the global POCT market for infection diseases“. Das größte Segment im POCT-Markt stellt die Diagnostik von Infektionserregern dar. Derzeit gibt es verschiedene molekularbiologische Techniken, die das Potential haben, einen großen Teil der immunologischen Lateral-Flow Assays zukünftig zu ersetzen. Die technologischen Fortschritte der klassischen PCR-Technologie, aber auch der isothermalen Amplifikationsmethoden, sowie der elektrochemischen und piezoelektrischen Detektionsverfahren führen zusammen mit den Fortschritten der Mikrofluidik dazu, dass der POCT-Markt weiter wachsen wird. Diesen Trend sieht man auch bei den etablierten Unternehmen, die Immundiagnostika produzieren. Es bleibt abzuwarten, ob sich die ökonomischen Versprechungen bezüglich der technischen Vorteile und der Routinebrauchbarkeit bewahrheiten werden.

Im letzten Vortrag der Session gab schließlich **Klaus Drexel** (Mainz) einen Einblick in „Die nächste Generation patientennaher Diagnostik: Neue Technologien, Markt, Erfolgsfaktoren“. Das Referat gab eine kurze Einführung in die POCT-Systeme aus Sicht der IVD-Industrie: Klassifizierung, Beispiele, zugrundeliegende Technologien und Trends. Außerdem wurden das allgemeine Design und die wichtigsten Produktionsprozesse vorgestellt, sowie Hürden für den Markteintritt und Möglichkeiten für deren Überwindung aufgezeigt. Die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Positionierung am Markt ist, dass sich die neuen POCT-Methoden leistungsstark in der Testphase und kosteneffizient im Routinebetrieb erweisen. Besonders der Einsatz derartiger mikrobiologischer/virologischer Geräte in den Entwicklungsländern bietet den Entwicklern hier neue Chancen, aber auch große technische Herausforderungen an die notwendige Robustheit.

Session 4

Die **Session 4 „POCT-Management und Ökonomie“** widmete sich besonders ökonomischen Aspekten, die beim Einsatz von POCT im Krankenhausbereich zu berücksichtigen sind.

Hugo Stiegler (Bochum) stellte die „Implementierung eines POCT-Konzeptes für die Blutgasanalytik in einem Klinikum der Maximalversorgung“ anhand einer Neukonzeption der dezentralen Blutgasanalytik (BGA) vor. Auf Basis „Preis pro Befund“ wurden die konventionellen BGA-Systeme durch 15 moderne Kassettensysteme

ersetzt, die mit dem LIS/KIS durch eine Konzentrator-Software verbunden sind. Durch die Umstellung konnte eine Kostenreduktion bei voller Kostentransparenz erreicht werden.

Nina Gade Christensen (Bergen, NO) referierte über „Performance of HbA_{1c} POCT Instruments in General Practice Offices“. In ihrem Vortrag verglich sie die Ringversuchsergebnisse von HbA_{1c}-Messungen aus Arztpraxen mit denen aus Krankenhauslaboren, die die Organisation NOKLUS (Norwegian Quality Improvement of Primary Care Laboratories) in den letzten Jahren durchführte. Die von vielen Arztpraxen benutzten POCT-Geräte Afinion und DCA Vantage erfüllen die Qualitätsspezifikationen der Ringversuchsorganisation NOKLUS mit einer den Krankenhauslaboren vergleichbaren Häufigkeit.

Astrid Petersmann (Greifswald) befasste sich nachfolgend mit der „Wirtschaftlichkeit von POCT-Glukose-Messungen in der Klinik“. Die Ableitung unmittelbarer therapeutischer Konsequenzen und die Verwendung von Unit-Use Reagenzien sind wichtige Merkmale des POCT. Im Greifswalder Uniklinikum wurde für einen Zeitraum von 5 Jahren der Personalaufwand für Überwachung und Schulungen für die POCT-Blutzuckerbestimmung erfasst. Gleichzeitig wurden die Kosten der Investitionen und die anfallenden Sachkosten dokumentiert und ausgewertet. Es wurden Kosten von ca. 0,85 € pro Befund ermittelt, die die Aufwendungen für Analysen und Hilfsanalysen, die Personalkosten für Schulungen auf Station und für die zentrale Überwachung im Labor berücksichtigen. Auf die Reagenzienkosten entfallen ca. 80% der Kosten für Analysen und Hilfsanalysen. Für die Prozesskette ist die Schulung der Anwender ein elementarer Bestandteil, der bei den benötigten Ressourcen berücksichtigt werden muss. Die POCT-Schulungen haben unmittelbaren Einfluss auf die Ergebnisqualität und wirken sich auch auf die Kosten der Analytik aus.

Thorsten Prinz (Frankfurt/Main) stellte in „Die Deutsche Normungs-Roadmap Mobile Diagnostiksysteme“ vor allem das POCT-Management der IVD-Industrie in das Zentrum seines Referates. In Hinblick auf das erfolgreiche Inverkehrbringen von POCT-Systemen stehen diese vor erheblichen Herausforderungen in technologischer, ökonomischer und regulatorischer Hinsicht. Zum Beispiel kann die Interoperabilität von POCT-Geräten im Klinikumfeld als technische Herausforderung genannt werden. Die Normung unterstützt technische und herstellerübergreifende Entwicklungen und trägt zum Abbau von Handelshemmnissen sowie der weltweiten Markttöffnung bei [4]. Die Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik im DIN und VDE (DKE) gründete in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft

für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) eine Arbeitsgruppe, die sich mit der Erarbeitung einer Normungs-Roadmap für mobile Diagnostiksysteme beschäftigt. Inhalte dieser Roadmap sind unter anderem eine Analyse bereits vorhandener Normen und Spezifikationen zu mobilen Diagnostiksystemen, sowie eine Übersicht zukünftiger Trends der regulatorischen Bestimmungen.

Session 5

Die **Session 5 „POCT in der Intensiv- und interventionellen Medizin“** behandelte wichtige Kernthemen des POCT.

Mark O'Connell (Thurleigh, UK) begann mit einem Vortrag über „Continuous Monitoring of Important Blood Analytes“. Die Messung der Blutglukose war wegweisend für die Entwicklung von neuartigen POCT-Methoden. Aber obwohl die Messung der Glucose in wenigen Sekunden heute Standard ist, ist dennoch klar, dass wichtige Informationen über den genauen Tageskonzentrationsverlauf der Blutglukose bei diabetischen Patienten unter Insulintherapie nicht verfügbar sind. Daher wurde das „kontinuierliche Monitoring“ entwickelt, um über eine Feedback-Steuerung einen artifiziellen Pankreas zu erhalten. Analytisch-technisch wegweisend war dabei die Einführung von Mikrodialyse-Kathetersystemen im Subkutangewebe, aber auch direkt intravenös. Probe Scientific Ltd. entwickelt eine Reihe von derartigen minimal-invasiven „Body Interfaces“, um das kontinuierliche Monitoring der Glukose mehr effizient zu gestalten. Verschiedene klinische Studien mit dem sog. MicroEye (Abbildung 2) werden derzeit europaweit durchgeführt.

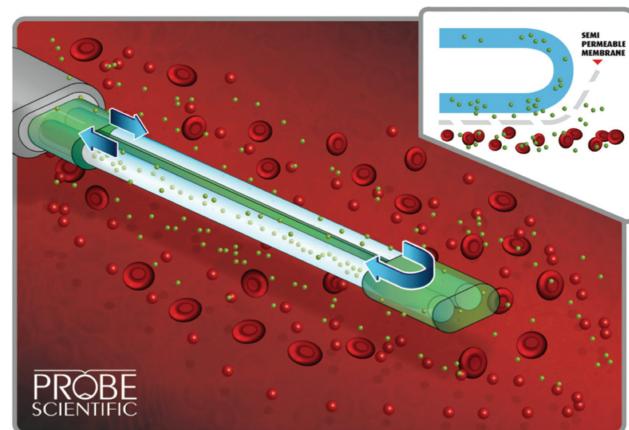


Abbildung 2: MicroEye® von Probe Scientific Ltd. (M. O'Connell).

Dirk Peetz (Berlin) beschäftigte sich mit dem „Hype um die kardialen Marker“. Hochsensitive Troponintests (cTnT/cTnI) haben sich in den letzten Jahren in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes (AMI) etabliert. Sie erlauben die frühe Identifizierung auch kleinerer Schädigungen bei nicht-ST-Hebungs-Infarkten (NSTEMI) und die Ausschlussdiagnostik innerhalb von 3 h, bei sehr niedrigen Messwerten sogar bei Aufnahme. Aufgrund der hohen Sensitivität werden bei Patienten mit anderen Erkrankungen, wie z.B. stabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Myocarditis erhöhte cTn-Werte mit prognostischer Bedeutung gefunden, die sich von den Patienten mit AMI jedoch durch die fehlende Dynamik, auch im niedrigen Messbereich, unterscheiden. Die neue Definition und Differenzierung im Rahmen der Third Universal Definition of Myocardial Infarction [5] in akute und nicht-akute (chronische) Ursache der cTn-Erhöhung ist daher von entscheidender Bedeutung und setzt eine hohe Messgenauigkeit der verwendeten (Zentrallabor)-Tests im Messbereich bis zu <5 ng/L voraus. Die meisten kommerziellen POCT-Systeme erfüllen diese Anforderungen (noch) nicht. In großen multizentrischen Studien (ASPECT, RATPAC) konnte derzeit kein Patientenvorteil der POCT-Messung im Vergleich zur (hochsensitiven) Zentrallabormessung gezeigt werden. Mit der kommerziellen Verfügbarkeit neuer hochsensitiver POC-Tests wird jedoch die Datenlage für den Einsatz der patientennahen Tn-Messung neu zu bewerten sein (Tabelle 1).

Andreas Calatzis (München) gab einen Überblick über die „Gerinnungsdiagnostik am Point of Care“. Die Gerinnungsdiagnostik kann in ausgewählten Fällen patientennah im Vollblut durchgeführt werden. Bei Verfahren, die normalerweise im Plasma im Labor durchgeführt werden (aPTT, Quick, D-Dimer), ist bei den POCT-Vollblutmethoden darauf zu achten, dass diese häufig nicht mit den Zentrallabormethoden übereinstimmen. Viskoelastische Methoden (TEG, ROTEM) werden erfolgreich für das Management komplexer Hämostasestörungen in der Notaufnahme und im OP-Bereich eingesetzt. Zu den Stärken dieser Verfahren zählen die komplettete Erfassung des Hämostase-Geschehens (von der Gerinnungsaktivierung bis zur Fibrinolyse), sowie die positiven Erfahrungen

im Management der akuten Blutung. Eine weitere Methoden-Klasse ist die Thrombozytenfunktionsdiagnostik im Vollblut. Hier sind gegenwärtig die Systeme VerifyNow, PFA-100/200 sowie Multiplate verfügbar. Das VerifyNow ist am einfachsten durchzuführen, das PFA-100/200 hat die höchste Empfindlichkeit für das von Willebrand-Syndrom und das Multiplate hat bislang die beste Datenlage zur Prädiktivität von perioperativen Blutungen bzw. Stent-thrombosen und anderen ischämischen Ereignissen bei PCI-Patienten gezeigt.

Die Präsentation von **Job Harenberg** (Mannheim) beschäftigte sich mit „Concepts of a Point of Care Test for New Direct Oral Anticoagulants from Urine Samples“. Derzeit stehen keine Gerinnungstests für den Nachweis einer therapeutisch wirksamen Gerinnungshemmung durch die neuen, direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zur Verfügung. Dabigatran (Pradaxa[®]) ist direkter Thrombinhemmer, während Rivaroxaban (Xarelto[®]) und Apixaban (Eliquis[®]) Faktor-Xa-Hemmer sind. Der Autor hat nun einen qualitativen, überraschend einfach durchzuführenden, POC-Test für Urinproben etabliert. Dabei werden für Rivaroxaban und Apixaban das chromogen Substat S-2222 und für Dabigatran S-2238 im enzymatischen Ansatz eingesetzt. Die jeweiligen Farbentwicklungen zeigen die An- oder Abwesenheit des jeweiligen DOAK an.

Session 6

Die **Session 6 „Analytische Neuerungen und innovative Anwendungen“** stellte ein Potpourri an faszinierenden innovativen Analysemethoden vor, die teils noch rein experimentell und teils schon vor der direkten Anwendung in der patientennahen Labordiagnostik stehen.

Theodor Koschinsky (München) referierte über die „Diagnostik des Gestationsdiabetes (GDM)“. Der GDM ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g oGTT aus venösem Plasma gemäß der GDM-S3-Leitlinie der AWMF [6] mit

Tabelle 1: Troponinmessungen: Vergleich Zentrallabor – POCT.

	Zentrallabor-Test	POC-Test
Messqualität und diagnostische Genauigkeit	+++	+
Einfluss auf diagnostische Einschätzung	+++	-/+
Einfluss auf Behandlungsplan	+	-/+
Einfluss auf patientenbezogene Endpunkte	(-)	+
Gesundheitsökonomische Effekte	(-)	+

mindestens einem erhöhten Glukosewert diagnostiziert wird. Die GDM-Prävalenz ist in Deutschland in den letzten Jahren kontinuierlich, bis zuletzt auf ca. 4,5% angestiegen. Davon ausgeschlossen sind ein manifester DM. Durch die GDM-LL wurden erstmals auch ausgewählte POCT-Glukose-Messsysteme mit Unit-use-Reagenzien als Alternative zu Zentrallabormethoden empfohlen. Dies wird international kontrovers diskutiert. Insbesondere wird anhand der Anforderungen der RiliBÄK infrage gestellt, ob die analytische Qualität solcher POCT-Systeme vergleichbar ist mit der von Zentrallabormethoden. Aktuelle Untersuchungsergebnisse gemäß dem DIN EN ISO 15197-Protokoll belegen erhebliche Unterschiede in deren Messqualität nach erfolgter CE-Zulassung. Nur die Gruppe 1 POCT-Systeme (max. akzeptierte Abweichung der Glukosemesswerte vom jeweiligen Referenzwert $\leq 10\%$) sind messtechnisch geeignet für die GDM-Diagnostik. Mindestens 7 dieser Systeme sind in Deutschland verfügbar. Zur Prüfung der Frage, ob diese bei den ca. 650.000 Schwangeren/Jahr in Deutschland eingesetzt werden und im Praxisalltag beim GDM-Screening gemäß der GDM-LL vergleichbare GDM-Diagnoseraten zu Standard-Labormethoden erzielt werden können, hat die DDG die prospektive DIAPOCT-Studie initiiert. Damit soll die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von POCT-Systemen beim GDM-Screening geprüft werden.

Günther Proll (Tübingen) beschäftigte sich in seiner Präsentation mit „Enhancing Performance of Sensors by Nanomaterials“. Die Entwicklung von fortschrittlichen Biosensoren für eine sensitive, robuste und kosteneffektive Quantifizierung von Biomolekülen z. B. für das POCT, ist eine wichtige Aufgabe der Analytischen Chemie. Speziell Nanomaterialien haben demonstriert, dass sie die Eigenschaften von Biosensoren deutlich verbessern können. In letzter Zeit wurden funktionelle Nanomaterialien mit einzigartigen physikochemischen Eigenschaften etabliert, die Vorteile bei der Analytik von Biomolekülen in komplexen Matrices, wie z. B. Blut, erlauben. Speziell durch die optischen und elektrischen Eigenschaften von Au- oder CdSe-Nanopartikeln, Kohlenstoff-Nanotubes und Graphen (Modifikation des Kohlenstoffs mit zweidimensionaler Wabenstruktur) wird sich die analytische Sensitivität von Biosensoren in Zukunft deutlich verbessern lassen.

Herwin Daub (München) stellte „Elektrisch bewegte Moleküle als Funktionselemente für eine neue Generation von Biochips – switchSENSE“ vor. Konventionelle Methoden der Bioanalytik beruhen meist auf einem von zwei Funktionsprinzipien: Messungen in der stationären oder in der bewegten Phase. Dabei wird entweder ein Bindungspartner auf einem Träger immobilisiert und das

Anbinden eines zweiten Bindungspartners beobachtet, oder es wird das Bewegungsverhalten eines Moleküls gemessen, um Aussagen über Größe, Form, Ladung etc. zu treffen. Der Autor stellte dagegen ein neuartiges Funktionsprinzip für die Biosensorik vor, das es erlaubt, gleichzeitig Bindungskinetik und Affinität sowie Größe und Form eines Biomoleküls auf einem Biochip zu messen [7]. Dazu werden kurze DNA „Nanohebel“, die an einem Ende an Mikroelektroden angebunden sind, mittels elektrischer Wechselfelder auf- und abbewegt und die Dynamik der Molekularbewegung in Echtzeit erfasst (Abbildung 3). Durch Funktionalisierung der Nanohebel können Proteine, Nukleinsäuren, sowie kleine Moleküle spezifisch detektiert werden und zum Beispiel Änderungen in der Proteinkonformation analysiert oder einzelne Fehlstellen in einer DNA/RNA Sequenz nachgewiesen werden.

Eine Exkursion in den intrazellulären Raum bot **Sara Tombelli** (Firenze, IT) in ihrem Referat „Oligonucleotide Optical Switches for Intracellular Sensing“. Aus Oligonucleotiden konstruierte optische Schalter, genannt molecular beacon (MB), die an Nanopartikel gekoppelt werden, sind faszinierende neue intrazelluläre Sonden für eine Reihe von Zielstrukturen wie z. B. spezifischer mRNA, Proteine oder Metabolitstrukturen. Die Autorin stellte ein spezielles MB vor, das aus einem Oligonucleotid besteht, das aus Polymethylmethacrylate (PMMA) bestehenden Fluoreszenz-Nanoparticles (NPs) besteht [8]. Das MB ist in der Lage, bei der Interaktion mit der Ziel-mRNA eine Fluoreszenzemission auszulösen. Survivin wurde dabei als Ziel-mRNA ausgewählt. Survivin ist bei vielen Tumoren überexprimiert. Durch Real-time PCR- und Western blot-Analysen konnte gezeigt werden, dass der MB die Survivin-Expression in einer humanen Melanom-Zelllinie

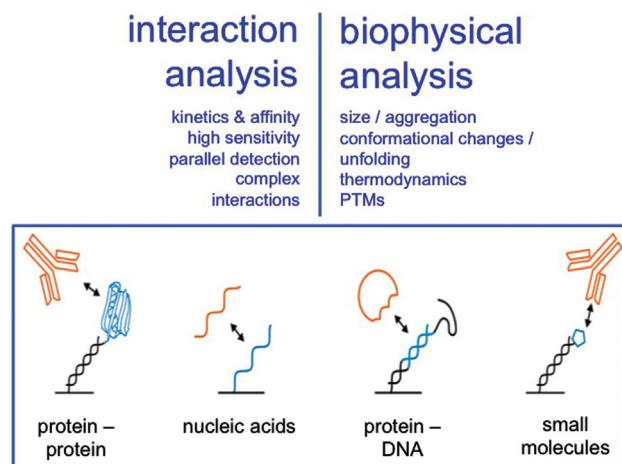


Abbildung 3: Prinzip des switchSENSE®, Fa. Dynamic Biosensors GmbH (H. Daub).

abschalten (silencing) kann. Zusätzlich konnte eindrücklich die subzelluläre Verteilung der PMMA-NP, sowie die Fähigkeit der Partikel, die MB-Internalisierung zu beschleunigen, gezeigt werden.

Alexey Yakushenko (Jülich) gab zum Abschluss einen Einblick in „Printed Electrochemical Biosensors for Point-of-Care Diagnostics“. Der Autor hat eine vereinfachte Herstellungsmethode für miniaturisierte elektrochemische Immunosensoren entwickelt, mit denen man markierungsfrei Antigen/Antikörper-Reaktionen quantifizieren kann. Dazu wird ein patentierter Redox-Cycling-Sensor mit einer nanoporösen Schicht angewandt, der die biospezifische Interaktion elektrisch quantifiziert. Das Redox-Cycling ist eine elektrochemische Amplifikationsmethode, die auf einer kontinuierlichen Wiederverwertung eines Redox-Mediators zwischen zwei eng benachbarten Elektroden beruht. Dies führt zu einer massiven Signalvervielfältigung. Durch eine nanoskalrierte Ink-jet-Drucktechnik wird eine Multiplexmessung von verschiedenen Analyten ermöglicht. Das Lab-on-a-Chip System soll letztendlich zu einem ultrasensitiven POCT-Gerät entwickelt werden.

Session 7

Die Session 7 „Change Management für die POCT-Koordination“ widmete sich der Implementation von POCT-Methoden im Krankenhausbereich.

Im ersten Vortrag „Wirksames Change-Management im Krankenhaus – die Erfolgstreiber“ arbeitete **Christoph Jäggi** (Zürich) begünstigende Faktoren und Herausforderungen für Transformationsprozesse in Krankenhäusern heraus. Er erläuterte, dass viele Krankenhäuser hochspezialisierte Expertenorganisationen mit einer starken Binnenorientierung seien. Im Gesundheitswesen sei aber zunehmend eine interdisziplinäre Systemleistung gefragt. Um die erforderlichen Transformationsprozesse umzusetzen, empfahl Christoph Jäggi unter anderem die Gründung einer kleineren Gruppe von Initianten und die Entwicklung von haptischen Prototypen. Explizite und implizite Spielregeln einer Organisation müssen an die gewünschten Änderungen angepasst werden.

Unter dem Titel „Der Blick von außen – Wo ist Sand im Getriebe?“ warnte **Adrian Holzmann** (Mannheim) davor, bei Veränderungsprozessen sofort alles technisch Mögliche erreichen zu wollen. Am Beispiel der Vernetzung von POCT-Geräten führte er aus, wie sich mit einer stufenweisen Umsetzung definierter Ziele die Komplexität

reduzieren lässt. Durch verschiedene, aufeinander aufbauende Entwicklungssegmente sei es oftmals einfacher alle Beteiligte mitzunehmen.

Roman Rosenkranz (Berlin) beleuchtete in seinem Referat „Welchen Beitrag leistet die IT bei POCT-Vernetzungs-Projekten“ die Rolle einer IT-Abteilung eines Klinikums bei der Vernetzung von POCT-Geräten. Diese Abteilungen müssen bereits während ihres Tagesgeschäfts eine hohe Komplexität bewältigen. Deshalb darf es keine Speziallösungen für POCT geben, die diese Komplexität zusätzlich erhöhen. Stattdessen sollte auf verfügbare IT-Standards zurückgegriffen werden.

Alexander von Meyer (München) stellte in seinem Vortrag „Qualifikationsmanagement bei POCT“ verschiedene Möglichkeiten vor, die durch das Medizinproduktegesetz (MPG), die Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) und die DIN ISO 22870 geforderte Qualifikation von POCT-Anwendern zu garantieren. Neben Präsenzschulungen mit Papierdokumentation bieten sich hier vor allem E-Learning Lösungen an. Als Plattform hierfür kann man POCT-Software einsetzen, in der eine Komponente zum Qualifikationsmanagement bereits enthalten ist. Alternativ besteht die Möglichkeit POCT-Schulungen in ein übergeordnetes Schulungssystem zu integrieren und über Schnittstellen mit der POCT-Software zu verbinden. Standardisierte Formate wie SCORM (Sharable Content Object Reference Model) ermöglichen es, dass Lerninhalte auch durch den Gerätehersteller bereitgestellt werden können. Von Meyer erläuterte ein Lösungskonzept am Beispiel des Städtischen Klinikums in München.

Michaela Markhoff (Geesthacht) legte den Fokus ihres Referats „Den Wandel gestalten: Partizipation – Erfolgsfaktor des Changemanagements“ auf den Umgang mit durch Änderungsprozesse hervorgerufene Emotionen bei den beteiligten Personengruppen. Diese oft vernachlässigten „weichen“ Faktoren haben bedeutenden Einfluss auf den Erfolg einer Umstellung. Anhand von Fallbeispielen zeigte Michaela Markhoff auf, dass deshalb im Change-Management sowohl fachliche und als auch emotionale Aspekte berücksichtigt werden sollten.

Session 8

Die Session 8 „State-of-the-art aus Sicht der IVD-Industrie“ rundete das Symposium am dritten Tag mit Beiträgen von IVD-Unternehmen ab. Dabei standen vor allem neue analytische Methodiken und effektive IT-Netzwerk-Lösungen im Vordergrund der Vorträge.

In den Vorträgen stellten sich Alere (**Gunnar Sander**), Cepheid GmbH (**Daniel Hefel**), Nova Biomedical GmbH (**Georg Montanus**), OSM Gruppe (**Heiko Müller**), Radiometer (**Andreas Engels**), Roche Diagnostics GmbH (**Thomas Lutz**) und Siemens Healthcare Diagnostics (**Ned Gordon**) mit ihren jeweiligen POCT-Themen vor.

Workshop des VDE e.V.

Im **Workshop des VDE e.V.** wurde das Thema „**Risikomanagement bei Medizinprodukten: Trends – Zertifizierung – Anwendung**“ aufgegriffen und ausgiebig diskutiert.

Klaus Neuder (Frankfurt a. M.) eröffnete die Session mit seinem Vortrag „Risikomanagement bei Medizinprodukten – neues aus der Normung“. Die Historie des Risikomanagements bei Medizinprodukten geht auf die Norm EN 1441:1998 zur Risikoanalyse zurück. Dies war nicht ausreichend, weil die Risikobetrachtung mehrere Prozessschritte beinhaltet. In der nächsten Version zum umfassenden Risikomanagement entstand die ISO 14971:2000, die aktuell als DIN EN ISO 14971:2012 vorliegt. Diese Prozessnorm ist ein sehr gutes Werkzeug zur Identifikation, Beurteilung und Beherrschung von Risiken. Grundsätzlich erlaubt Artikel 5 der EU-Richtlinie über Medizinprodukte den Herstellern die Anwendung harmonisierter Normen zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen. Jedoch wird im Anhang ZA der Norm ISO 14971 auf Abweichung der Norm von den geforderten grundlegenden Anforderungen der Richtlinie eingegangen, die der Anwender unbedingt beachten muss und die in den weiteren Vorträgen weiter diskutiert wurden.

Im Vortrag „Aspekte bei der Zertifizierung des Risikomanagement-Prozesses“ widmete sich **Michael Bothe** (Offenbach) verschiedenen Abweichungen der DIN EN ISO 14971 gegenüber der EU-Richtlinie über Medizinprodukte. Die Norm erlaubt dem Hersteller vernachlässigbare Risiken zu verwerfen wohingegen die Richtlinie die Berücksichtigung sämtlicher Risiken fordert. Hersteller müssen eine Risiko-Nutzen-Analyse für das Einzel- und das Gesamt-Risiko durchführen. Der grundlegenden Anforderung der Richtlinie, Risiken „so weit wie möglich“ zu vermindern, gibt die Norm auch Raum für ökonomische Aspekte bei der Erwägung zur Durchführbarkeit. In der Norm wird als eine von drei Wahlmöglichkeiten der Risikobeherrschung „Informationen zur Sicherheit“ aufgezeigt. Gemäß der Richtlinie muss „der Benutzer über die Restrisiken für die keine angemessenen Schutzmaßnahmen getroffen werden können“ unterrichtet werden

und dies führt nicht automatisch zu einer Risikominde rung. Die Notified Bodies Recommendation Group (NBRG) hat in einem Entwurfspapier Empfehlungen für Hersteller, Benannte Stellen und die Normung im Umgang mit den Abweichungen der Norm von den grundlegenden Anforderungen der Richtlinien gegeben [9].

Martin Schraag (Böblingen) berichtete über das „Risikomanagement bei Medizinprodukten – Erfahrungen eines Herstellers“. Kann durch den Herstellern ein akzeptables Risiko nicht erreicht werden, soll das Risiko soweit wie möglich reduziert und aufgezeigt werden, dass der medizinische Nutzen das Restrisiko überwiegt. Wie diese Abwägung zu treffen ist, wird dem Hersteller gesetzlich nicht vorgegeben. Weiterhin steht der Hersteller vor der Schwierigkeit, dass weder die Norm noch die einschlägigen Gesetze Werte für die Akzeptanz eines Risikos festlegen. Die Richtlinie sieht u.a. in Vorkommnissen „die zum Tode oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten oder eines Anwenders“ führen können oder geführt haben, einen Grund für weitere Maßnahmen, aber die Einstufung „schwerwiegend“ ist der individuellen Bewertung unterworfen. Die zunehmende Integration der ISO 14971 in Sicherheitsnormen hat die Kosten und die Zeit zur Vermarktung deutlich erhöht. Gleichzeitig hat sich der Fokus der Benannten Stellen von der Produkt- hin zur Prozesskonformität für das Risikomanagement verschoben.

Oliver P. Christ (Hamburg) adressierte mit seinem Vortrag „IEC 80001-1 – Anforderungen an Betreiber und Hersteller“ einen weiteren Aspekt des Risikomanagements. Die Integration von Medizinprodukten in klinische IT-Netzwerke birgt mehrere Risiken für die medizinischen Daten, die u.a. auf die zunehmende Nutzung von kabellosen Verbindungen und Gefahren durch die Internetanbindung zurückgehen. Eine zusätzliche Herausforderung für die Betreiber ist die große Vielfalt an Medizinprodukten, für die im Betrieb sehr unterschiedliche Anforderungen und Konfigurationen berücksichtigt werden müssen. Um medizinische IT-Netzwerke möglichst ohne Ausfälle und unberechtigte Zugriffe betreiben zu können, bedarf es deshalb einer möglichst frühzeitigen Erkennung und Beseitigung möglicher Störungen. Die Norm IEC 80001-1 beginnt mit der Planung der Integration eines Medizinproduktes und erstreckt sich über dessen gesamte Lebensdauer. Schwerpunkte der Norm liegen in der Förderung der Kommunikation zwischen allen Beteiligten, der ausgewogenen Anwendung definierter Schutzziele, der Implementation eines Risikomanagement-Prozesses und der Risikokontrolle bei der Verwendung von Medizinprodukten im IT-Netzwerk. Die Technical Reports der Reihe IEC 80001-2-Y

konkretisieren und erläutern die zentralen Anforderungen der IEC 80001-1. Kürzlich ist zudem auch die Anleitung für verteilte Alarmsysteme (IEC 80001-2-5) erschienen.

Zum Abschluss der Tagung, von der die Teilnehmer viele neue Eindrücke und Informationen mitnehmen konnten, dankte Peter B. Luppia allen Referenten, Diskussionsrednern und Teilnehmern für ihr Engagement und ihre Ausdauer. Besonderer Dank gebührt aber auch den Schirmherren DGKL, RfB, INSTAND, VDGH und VDE/DGBMT, den Sponsoren für die großzügige Unterstützung und Conventus, Jena, für die organisatorische Realisation der Veranstaltung. Die Arbeitsgruppe POCT der DGKL hofft, in zwei Jahren wieder zum 3. Münchener POCT-Symposium einladen zu können.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Heyer NJ, Derzon JH, Winges L, Shaw C, Mass D, Snyder SR, et al. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2012;45:1012–32.
2. Marschollek M, Song B, Lehning B, Schulze M, Baumann U. Point-Of-Care blood testing of liver function tests and remote monitoring for children after liver transplantation. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). London: ESPGHAN, 2013:535 [abstract].
3. World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2013. Available at: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/. Accessed: 27 Dec 2014.
4. Blind K, Jungmittag A, Mangelsdorf A. Der gesamtwirtschaftliche Nutzen der Normung – eine Aktualisierung der DIN-Studie aus dem Jahr 2000. In: Deutsches Institut für Normung e.V. (Hrsg.). Berlin, 2011.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
6. AWMF online. Leitlinien Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html>. Accessed: 27 Dec 2014.
7. Langer A, Hampel PA, Kaiser W, Knezevic J, Welte T, Villa V, et al. Protein analysis by time-resolved measurements with an electro-switchable DNA chip. *Nat Commun* 2013;4:2099.
8. Giannetti A, Tombelli S, Baldini F. Oligonucleotide optical switches for intracellular sensing. *Anal Bioanal Chem* 2013;405:6181–96.
9. Notified Bodies Recommendation Group. Consensus Paper for the Interpretation and Application of Annexes Z in EN ISO 14971:2012. 2014.