

SCHWERPUNKT

---

**SARS-CoV-2**

WEITERE THEMEN

---

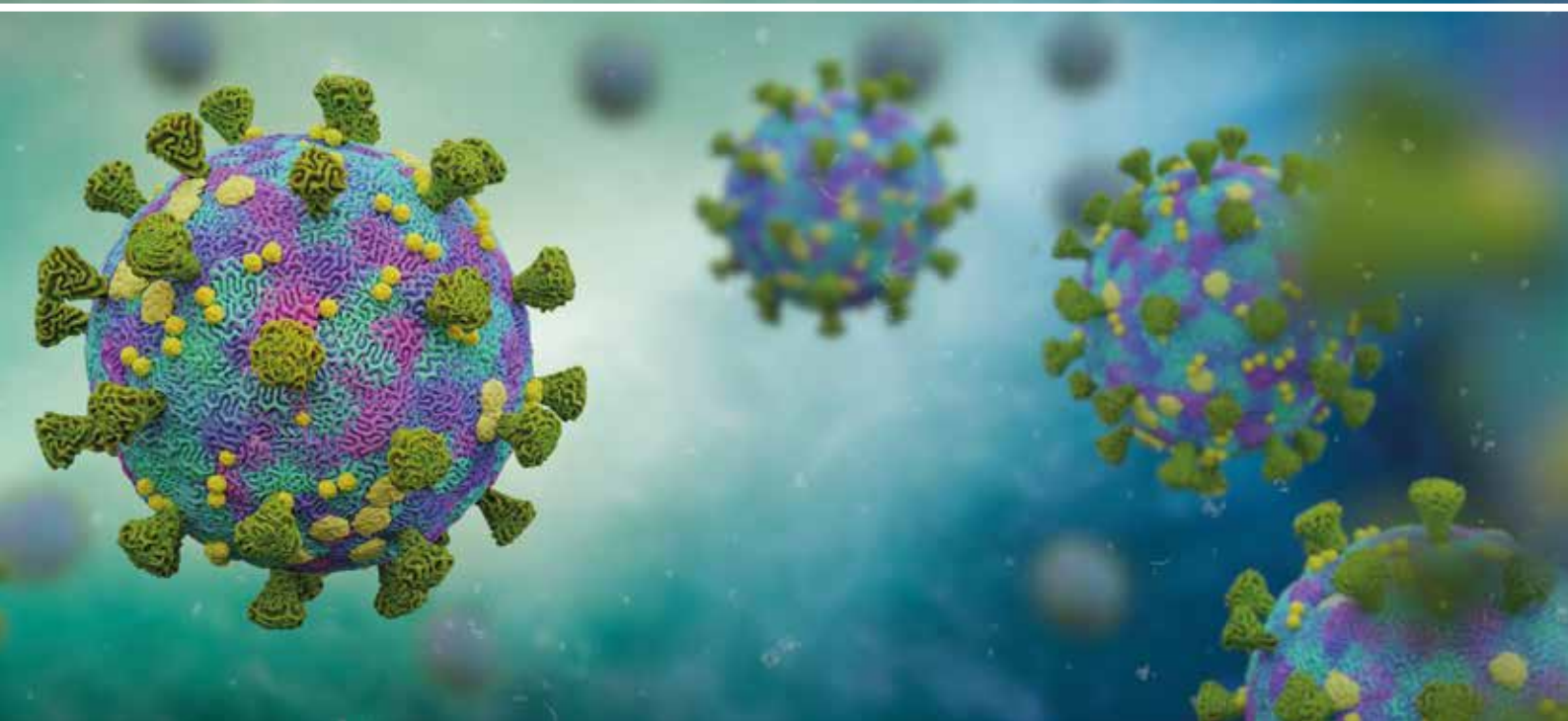
ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Hyperferritinämie

Lipidmarker und Diabetes

Laborinformationssysteme und Order-Entry

Digitale Pathologie



# Die Seegene Lösung für die COVID-19 Mutationen

Unsere Multiplex Real-time PCR Assays zum Nachweis und zur Differenzierung der SARS-CoV-2 Varianten

CE-IVD End of March '21

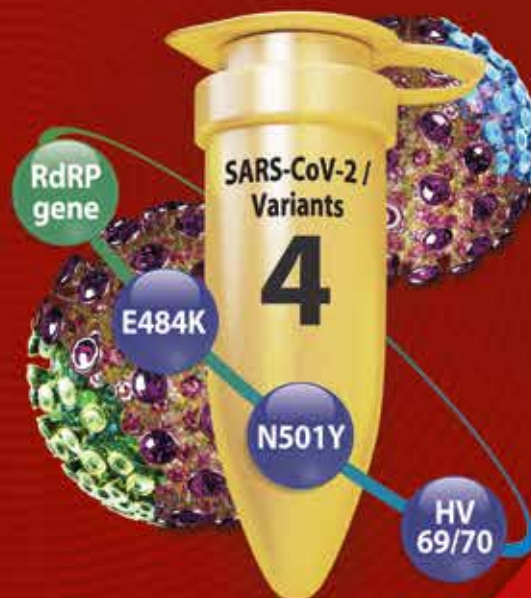
*Nachweis von SARS-CoV-2 und der Varianten*

Allplex™ SARS-CoV-2 Master Assay



*Differenzierung der SARS-CoV-2 Varianten*

Allplex™ SARS-CoV-2 Variants I Assay



## *Seegene's innovative Multiplex Real-time PCR Tests*

- Der Allplex™ SARS-CoV-2 Master Assay weist SARS-CoV-2 und die fünf bedeutendsten Mutationen im S-Gen nach, die mit einer erhöhten Infektiosität verbunden sein können.
- Der Allplex™ SARS-CoV-2 Variants I Assay unterscheidet die neuen Varianten und ermöglicht so eine präzise Zuordnung des vorliegenden Mutationstyps.

# Die Pandemie treibt uns an



Dr. med. vet. Sabine Ramspott  
Chefredakteurin

Unter dem flapsigen Titel „Alles Corona, oder was?“ erschien das Editorial in Ausgabe 2/2020 von Trillium Diagnostik, in der wir erstmals ausführlich über die Diagnostik von SARS-CoV-2 berichteten. Wenn Sie die vorliegende Zeitschrift durchblättern, erhalten Sie vermutlich den Eindruck, dass dieser Ausspruch auch für diese Ausgabe gilt.

Die SARS-CoV-2-Pandemie treibt uns alle auf vielen Feldern voran: Die Digitalisierung war im Labor glücklicherweise in der Regel schon weiter vorangeschritten als an den meisten Schulen, dennoch hat die Pandemie dazu beigetragen, einige Entwicklungen zu beschleunigen: So wurden bei vielen Laborinformationssystemen neue Schnittstellen zu anderen Systemen etabliert, um beispielsweise über die Anbindung an das Deutsche Elektronische Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz (DEMIS) die elektronische Übermittlung von Befunden an Behörden zu ermöglichen (S. 26 ff.). Und in der Pathologie macht die Digitalisierung die (Lockdown-konforme) Befundung von Gewebeschnitten aus der Ferne möglich

(S. 22 ff.). Seit dem Auftreten des Virus haben zahlreiche Hersteller Assays zum Nachweis von SARS-CoV-2-RNA, -Antigenen und -Antikörpern entwickelt. Eine umfangreiche Übersicht finden Sie im Update unserer Produktübersicht zur SARS-CoV-2-Diagnostik (S. 35 ff.) und in der virtuellen Industrie-Ausstellung auf unserer Webseite; dort stellen die Anbieter eine Vielzahl von Informationen auch in Form von Videos und PDFs zum Download zur Verfügung.

Der Schwerpunkt SARS-CoV-2 zeigt, dass die Forschung auf Hochtouren arbeitet, um unser Wissen über das Virus und die Pathogenese von COVID-19 (S. 60 ff.) zu erweitern und so beispielsweise die Diagnostik zu verbessern sowie neue Impfstoffe (S. 71 f.) und Therapieansätze zu entwickeln.

Beim Verständnis der Pathophysiologie kann die Pathologie einen wichtigen Beitrag leisten: Histopathologische Untersuchungen zeigen, wie komplex diese Systemerkrankung ist (S. 64 ff.). Im Deutschen Register COVID-19-Obduktionen sollen möglichst alle Obduktionsfälle gesammelt

und die Daten zentral ausgewertet werden. Zudem dient es als Vermittlungsplattform für Forschungsfragen. Noch sind viele dieser Fragen, wie etwa diejenige nach der Pathogenese des Post-COVID-Syndroms bei Kindern, offen (S. 73 ff.).

Selbst abseits des Schwerpunkts, in der Rubrik In-vitro-Diagnostik, kommen wir in dieser Ausgabe nicht an einem Verweis auf SARS-CoV-2 vorbei: Der Ferritinwert kann nämlich auch als prognostischer Marker bei COVID-19 eingesetzt werden (S. 14 ff.).

Tatsächlich gibt es in dieser Ausgabe auch zwei Fachartikel, die ganz ohne die Erwähnung von SARS-CoV-2 auskommen: Die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen (S. 8 ff.) und die Diagnostik von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (S. 17 ff.). Obwohl?! Lipoproteine und ANCA sind ja Biomarker für systemische Gefäßserkrankungen – und „COVID-19 ist in erster Linie eine systemische Vaskulitis“ (S. 59). Ganz ohne SARS-CoV-2 geht es diesmal wohl einfach nicht.

S. Ramspott

*Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der Zeitschrift die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.*

Editorial	3
Tagungskalender	6

## In-vitro-Diagnostik

Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen: Jenseits von Gut und Böse <i>Dietmar Plonné</i>	8
Hyperferritinämie: Ein prognostischer Marker – auch bei COVID-19 <i>Lothar Thomas und Gudrun Hintereder</i>	14

## Immunologie

Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden: Likelihood Ratio statt Cut-off? <i>Rudolf Gruber</i>	17
--	----

## Sonderpublikation

QuIP-Ringversuche „PLUS“: Qualitätssicherung für die Pathologie <i>Elisabeth Jacob</i>	20
---	----

## Innovation & Markt

Digitale Pathologie: Treiber der Automatisierung <i>Gabriele Egert</i>	22
LIS und Order Entry: Schnittstellen überall (mit tabellarischer Übersicht) <i>Gabriele Egert und Harald Maier</i>	26
Lipidmarker und Diabetes: Neues und Bewährtes zu den Top Ten <i>Gabriele Egert</i>	31
SARS-CoV-2: Testen, Testen und nochmal Testen <i>Gabriele Egert</i>	35

## Schwerpunkt

Pathogenese von SARS-CoV-2: Was wir bisher wissen <i>Rosina Ehmman und Lutz Gürtler</i>	60
Histopathologische Befunde bei COVID-19 <i>Sabine Siegert und Christopher Poremba</i>	64
Deutsches Register für COVID-19-Obduktionen <i>Peter Boor, Ruth Knüchel-Clarke und Saskia von Stillfried</i>	68
Immunreaktion und Impfung bei COVID-19 <i>Lutz Gürtler</i>	71
Post-COVID-19-Syndrom bei Kindern: Ursache (noch) ungeklärt <i>Andreas Ambrosch</i>	73

## Mitteilungen, Interna

Unsere Partnerverbände	76
Impressum	79

Titelbild: SARS-CoV-2 virus background von dottedyeti, AdobeStock.

In diesem Heft präsentieren sich folgende **Unternehmen\***:

Firma	Seite
A. Menarini GmbH	51
adico – Joachim Hevler	40
AESKU.DIAGNOSTICS GmbH & Co. KG	39
AID Autoimmun Diagnostika GmbH	53
altona Diagnostics GmbH	57
AmplexDiagnostics GmbH	54
Axon Lab AG	38
Basys Data GmbH	22
bioMérieux Deutschland GmbH	41, 43
Bio-Rad Laboratories GmbH	42
Cepheid GmbH	56
Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH	Titelklappe
DiaSorin Deutschland GmbH	44
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	45
Fujirebio Germany GmbH	45
Genetic Signatures Ltd.	57
Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH	22
HITADO GmbH	32
HUMAN Ges. für Biochemica und Diagnostica mbH	42
INSTANDE.V.	5
Institut Virion\Serion GmbH	38
Luminex Munich GmbH	50
LumiraDx GmbH	35
Mast Diagnostica GmbH	37
medac Ges. für klinische Spezialpräparate mbH	51
MEDAT Computer-Systeme GmbH	27 ff.
MELOS GmbH	26 ff.
Mikrogen GmbH	52
MIPS Deutschland GmbH	29
MSD Sharp & Dohme GmbH	80
New England Biolabs GmbH	51
NEXUS AG	24, 26 ff., 53
PreciPoint GmbH	25
PROMEGA GmbH	53
QIAGEN GmbH	55
QIAGEN Sciences Inc.	47
Roche Diagnostics Deutschland GmbH	33, 48 f.
sebia GmbH	33
Seegene Germany GmbH	2
Siemens Healthcare GmbH	Beilage
Sysmex Deutschland GmbH	23
Werfen GmbH	17



## Online-Kurse

**Digitalisierung in der Labormedizin und in der Lehre**

[www.trillium.de/akademie/workshops.html](http://www.trillium.de/akademie/workshops.html)



Durch die Coronavirus-Pandemie hat die Digitalisierung im Gesundheitswesen Fahrt aufgenommen. Der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu. Es ist daher wichtiger denn je, dass Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Labor eine „digitale Grundausbildung“ erhalten, die Wissen in Diagnostik, Statistik und Informatik vermittelt und das Verständnis der benötigten Algorithmen fördert – beispielsweise bei der Überprüfung von Referenzintervallen aus Routinedaten oder bei der Standardisierung von Laborwerten für elektronische Krankenakten.

Da aufgrund der Pandemie 2020 auch die Lehre digitalisiert werden musste, haben wir unsere Workshop-Reihe „Digitalisierung in der Labormedizin“ auf ein virtuelles Format umgestellt. Nach einer kleinen Winterpause starten die folgenden E-Learning-Kurse wieder:

- **Grundlagen der Referenzintervall-Überprüfung aus Routinedaten (Start: Mai 2021)**
- **Praktische Umsetzung der Referenzintervall-Überprüfung aus Routinedaten (Start: Juni 2021)**
- **Labordatenstandardisierung und Farbkodierung (Start: Juli 2021)**

Die Lehrmaterialien der Kurse werden in Form von PDFs, Videos und Excel-Files über eine webbasierte Lernplattform zur Verfügung gestellt. Kleine Lernerfolgskontrollen erfolgen in Form von elektronischen Multiple-Choice-Tests und Übungsaufgaben. In regelmäßigen Abständen finden Webkonferenzen statt, in denen die Teilnehmenden nach Abschluss der Selbstlernphase Fragen stellen und die Ergebnisse eigener Auswertungen mit den Dozierenden diskutieren können.

Die Kursinhalte können örtlich und zeitlich weitestgehend flexibel bearbeiten werden; die Teilnehmenden arbeiten und lernen im eigenen Tempo und können bei Bedarf anspruchsvolle Stellen in den Vorträgen und Videopräsentationen der Übungen mehrfach anschauen. Eine individuelle Betreuung wird über (Web-)Telefonate gewährleistet.

**Eine Anmeldung ist ab sofort möglich.**



# Excellence in Quality



Gesellschaft zur Förderung  
der Qualitätssicherung  
in medizinischen Laboratorien e.V.



**POCT  
Hormone  
Klinische Chemie**



**Immunologie  
Mikrobiologie  
Virologie**



**Hämатologie  
Immunhämатologie  
Hämостaseologie**



**Molekularbiologie**

## Beste internationale Vernetzung

- Internationale, weltweit tätige, gemeinnützige, unabhängige medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft
- Mitglied in vielen nationalen und internationalen Fachgesellschaften und Normungsgremien
- Von der Bundesärztekammer bestellte Referenzinstitution für die externe Qualitätskontrolle in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik
- Akkreditiert nach **DIN EN ISO/IEC 17043:2010**
- Mehr als 300 Mitglieder

## Unsere Ziele

- Optimale Patientenversorgung durch verbesserte Diagnostik in der Therapieüberwachung, Nachsorge und Rehabilitation
- Früherkennung von Erkrankungen durch Verbesserung der Qualität der Laboranalysen
- Fortbildung in allen Bereichen der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik
- Förderung der Forschung im Rahmen der Qualitätssicherung in der Labormedizin

**Bestellung**

**Werteingabe**

**Bewertung**

**Statistik**

Melden Sie sich hier an: <https://rv-online.instandev.de>

In diesem Heft finden Sie folgende **Veranstaltungshinweise**:

Datum	Veranstaltung	Seite
24/7	Sysmex DACH Akademie Online	7
15.–16.04.2021	7. Mitteldeutsche Laborkonferenz	78
17.–20.04.2021	Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin DGIM e. V.	75
23.–24.04.2021	6. Hämophilie-Update- und Hämostaseologie-Update-Seminar	6
07.–08.05.2021	Infektio Update	6
12.–15.05.2021	Diabetes Kongress 2021	31
07.–08.06.2021	DELAB-Fachseminar ADM	78
08.–12.06.2021	Virtuelle Pathologietage der DGP 2021	70
09.06.2021	Laborforum Sysmex & Partner	7
15.–16.06.2021	DELAB-Fachseminarreihe Management	78
30.06–01.07.2021	DELAB-Fachtagung	78
22.–26.08.2021	Microscopy Conference MC2021	7

23./24. April 2021

### 6. Hämophilie-Update- und Hämostaseologie-Update-Seminar

Mainz – auch als Livestream!  
www.haemostase-update.com

Als interdisziplinär ausgerichtetes Seminar bietet Hämostase Update ein anspruchsvolles Programm für interessierte Ärzte aus Hämophiliezentren, aus der



Hämostaseologie, Angiologie, Phlebologie, Kardiologie, Hämato-Onkologie, Anästhesie, Labormedizin und Chirurgie. Angeregt durch Ihre Wünsche haben wir für das Programm 2021 folgende Hot-Topic-Seminare ausgewählt: „Hämophilie im Alter“, „Angeborene Thrombozytopathien“, „Seltene Gerinnungsstörungen“ und eine Pro-/Kontra-Diskussion zum Thema „Paradoxe Embolien – PFO-Verschluss“.

Neben der Präsenzveranstaltung steht Ihnen das Hämostase Update auch als interaktiver Livestream zur Verfügung! Alle Teilnehmenden erhalten von uns umfangreiche Seminarunterlagen, die Charts der Referierenden zum Download sowie im Nachgang kostenfreien Zugang zu den Vorträgen als Video-on-Demand. Seien Sie auch 2021 »up to date« und sichern Sie sich jetzt Ihre Teilnahme!

7./8. Mai 2021

### Infektio Update

Mainz – auch als Livestream!  
www.infektio-update.com

Spannende Vorträge, topaktuelle Studien sowie interessante Fragen und Diskussionsrunden. Das Team aus Expertinnen und Experten kommentiert alle für das Fachgebiet der Infektiologie

wichtigen Studien des vergangenen Jahres, analysiert diese kritisch und gibt Ihnen handfeste Ratschläge für Ihren Klinik und Praxisalltag mit auf den Weg.

#### Aus dem Programm:

- COVID-19
- Tropenmedizin & parasitäre Erkrankungen
- Tuberkulose

#### Anmeldung und weitere Informationen:

<https://infektio-update.com/anmeldung/>

#### Tagungsgebühren:

Präsenzseminar: 550 €; Livestream: 350 €

## 24/7 Webinare

**Sysmex DACH Akademie Online***(virtuell)*[www.sysmex.de/akademie](http://www.sysmex.de/akademie)

In unserem Sysmex DACH Akademie Online-Portal finden Sie eine umfangreiche Kursauswahl an digitalen Trainings, aktuellen Webinaren und Kursen, die Sie jederzeit abrufen und bearbeiten können. Sie erreichen unsere Akademie überall und zu jeder Zeit.



Erkunden Sie unser vielfältiges Angebot und stellen Sie Ihr persönliches Programm zusammen. Die Themen reichen von Geräteschulungen bis zur Anwendung neuartiger Parameter in der Diagnostik. Vom Einsteiger bis zum erfahrenen Laborpersonal – hier findet jeder das für sich passende Training.

Aktuell finden Sie auf unserer Plattform unser Laborforum online mit Themen aus der Hämatologie, Urindiagnostik sowie Elektrophorese.

**Kongressorganisation:** Sysmex Deutschland GmbH

**Tagungsgebühren:** Der Zugang zum Portal ist kostenfrei

## 9. Juni 2021

**Laborforum Sysmex & Partner***online*[www.laborforum.eu/laborforum-sysmex-und-partner.html](http://www.laborforum.eu/laborforum-sysmex-und-partner.html)

Mit 12 praxisnahen Seminaren zu aktuellen Themen aus der Labordiagnostik

bietet das 10. Laborforum Sysmex & Partner spannende und lehrreiche Einblicke für Labor- und Fachärzte, medizinisch-technische Assistenten (MTAs) sowie Mitarbeiter aus Verwaltung und Einkauf. Stellen Sie sich Ihr persönliches Programm zusammen und profitieren Sie von einer etablierten Plattform zum Austausch über zukunftsweisende Technologien und Entwicklungen.

**Aus dem Programm:**

- Hämatologische Themen z. B. zur Präanalytik
- Automatisierte Urinalanalytik
- Zukunft der Labordiagnostik

**Kongressorganisation:** Sysmex Deutschland GmbH, Roche Diagnostics Deutschland, Sarstedt und MIPS

**Tagungsgebühren:** gratis

# MC 2021 VIENNA

## Microscopy Conference

Joint Meeting of Dreiländertagung & Multinational Congress on Microscopy

22-26 AUGUST AUSTRIA

### Important deadlines 2021

21 February	Abstract submission
25 April	Review deadline
16 May	Notification of abstract acceptance
30 May	Early bird registration

The MC 2021 is planned as an EMS extension and jointly organized by

ASEM – Austrian Society for Electron Microscopy

CMS – Croatian Microscopy Society

CSMS – Czechoslovak Microscopy Society

DGE – German Society for Electron Microscopy e. V.

HSM – Hungarian Society for Microscopy

SDM – Slovenian Society for Microscopy

SISM – Italian Society of Microscopical Sciences

SSM – Serbian Society for Microscopy

SSOM – Swiss Society for Optics and Microscopy

TEMD – Turkish Society for Electron Microscopy

## Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie

Gastkommentar

Die Beurteilung des labordiagnostisch erhobenen Routinelipidstatus von Patienten im Kontext des individuellen Risikos für atherosklerotische Erkrankungen erfolgt tagtäglich tausende Male durch Mediziner/-innen in fast allen Facharzt Disziplinen. Herr Dr. Plonné gibt einen vollständigen Überblick der aktuell zur Verfügung stehenden Methoden mit Fokus auf die Lipoproteinsubfraktionen insbesondere der atherogenen small dense LDL. Bisher ist deren Bestimmung noch nicht in die Leitlinie der ESC/EAS zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen eingegangen. Jedoch wurde bereits ein erster Schritt getan mit den Empfehlungen zur Bestimmung des ApoB und der Angabe des NON-HDL-Cholesterins insbesondere bei Patienten, die eine Erhöhung der Triglyzeride aufweisen.

Es ist zu ergänzen, dass sich die Behandlungskonzepte insbesondere bei Hochrisikopatienten in den letzten zehn Jahren deutlich verändert haben. Mit der Einführung des therapeutischen Prinzips der PCSK9-Hemmung, das sowohl durch vollhumanisierte Antikörper als auch mittels eines small-interfering-RNA-Wirkstoffs (siRNA), der erst kürzlich zugelassen wurde, erfolgen kann, können LDL-Cholesterin-Senkungen in Kombinationstherapien von 60–70 % des Ausgangswertes erzielt werden. Es ist daher anzunehmen, dass auch der innovativen Diagnostik in den nächsten Jahren mehr Bedeutung zukommen wird.

*Dr. Katrin Borucki*

*FÄ für Laboratoriumsmedizin; ltd. OÄ*

*Klinischer Chemiker (DGKL)*

*Leiterin der Lipidambulanz des  
Universitätsklinikums Magdeburg*



Bild: peierschreiber/meda – AdobeStock

### Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen

## Jenseits von Gut und Böse

**Dietmar Plonné**

*Im Rahmen der erweiterten Lipiddiagnostik kann die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen hilfreich sein, um das Atheroskleroserisiko besser einzuschätzen. Eine pauschale Einordnung als „gutes HDL-Cholesterin“ und „böses LDL-Cholesterin“ gilt heute als überholt.*

**Schlüsselwörter:** *sdLDL, HDL, Gelelektrophorese, Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie*

Die Messung von Lipiden im Blut ist fester Bestandteil der labormedizinischen Routinediagnostik. Als Basisparameter werden i. d. R. Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin im Serum bestimmt. Mit diesen vier Werten ist eine praxistaugliche Klassifizierung der Lipidstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Kombinierte Hyperlipoproteinämie, HDL-Mangel), eine kardiovaskuläre Risikoabschätzung und ein Therapiemonitoring zum großen Teil möglich [1]. Limitationen ergeben sich aus der Tatsache, dass die Lipide im Blut in Form äußerst komplex aufgebauter Lipoproteinpartikel vorliegen, die neben Triglyzeriden und verestertem sowie freiem Cholesterin noch zahlreiche andere Bestandteile wie Phospholipide, Apolipoproteine, Enzyme und fettlösliche Vitamine enthalten (Abb. 1). Aufgrund ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung bilden die Lipoproteine ein Kontinuum von sehr großen, leichten, lipidreichen

bis sehr kleinen, dichten, lipidarmen Partikeln, sodass die Hauptlipoproteinklassen VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) und HDL (high density lipoprotein) in weitere Subklassen unterteilt werden können, die sich in Größe und Dichte unterscheiden (Abb. 2). In Abhängigkeit von der Stoffwechsellage kann die gleiche LDL-Cholesterinmenge beispielsweise entweder in wenigen großen oder aber in vielen kleinen LDL-Partikeln verpackt sein, was durch die bloße Messung des LDL-Cholesterins nicht feststellbar, aber von hoher klinischer Relevanz ist (Abb. 3). Auch das HDL-Cholesterin verschleiert die subklassenspezifischen Besonderheiten der HDL-Partikel.

### LDL-Subklassen

LDL ist unter den bekannten Risikofaktoren für die ASCVD momentan der einzige, für den ein kausaler Zusammenhang mit dem atherosklerotischen Geschehen als wissenschaftlich bewiesen gilt [2]. Eine



Senkung des LDL-Cholesterins ist deshalb Kernbestandteil sämtlicher Leitlinien für die Primär- und Sekundärprävention der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) [3, 4]. Unabhängig von der gewählten Strategie („Zielwertstrategie“ der europäischen Leitlinien oder „Strategie der festen Statin-Dosis“ der amerikanischen Leitlinien) herrscht vollständige Übereinstimmung darüber, dass eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung mit einer größeren Risikoreduktion einhergeht [5]. Allerdings wird die vereinfachte Aussage „je niedriger das LDL-Cholesterin, desto geringer das Koronarrisiko“ der Komplexität der Zusammenhänge nur unvollständig gerecht. Die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) haben z. B. einen „normalen“ oder nur leicht erhöhten LDL-Cholesterinspiegel [6, 7]. Andererseits ist ein höheres LDL-Cholesterin nicht zwangsläufig mit einem höheren KHK-Risiko assoziiert [8, 9]. Bei älteren Menschen über 60 Jahre gibt es sogar Hinweise darauf, dass eine negative Korrelation zwischen dem LDL-Cholesterinspiegel und der kardiovaskulären Mortalität wie auch der Gesamtmortalität bestehen könnte [10]. Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben trotz eines normalen oder verminderten LDL-Cholesterins ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [11]. Bei terminaler Niereninsuffizienz besteht ein U-förmiger Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulärem Risiko, sodass unterhalb eines bestimmten LDL-Cholesterinspiegels das Risiko mit weiter sinkendem LDL-Cholesterin steigt [12, 13]. In mehreren Studien konnte bei Dialysepatienten unter Statin-Therapie trotz effektiver Senkung des LDL-Cholesterins keine Risikoreduktion für kardiale Ereignisse erreicht werden [14]. Sämtliche insulinabhängige Erkrankungen (Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, polyzystisches Ovarialsyndrom,

nichtalkoholische Steatohepatitis) gehen mit einem erhöhten KHK-Risiko einher, ohne dass das LDL-Cholesterin erhöht sein muss [15–20].

Die Ursachen für diese scheinbar paradoxen Beobachtungen liegen zum Teil darin begründet, dass die Atherosklerose im Kern ein komplexes, entzündliches Geschehen darstellt, für das die Lipide zwar von zentraler, aber nicht von monokausaler Bedeutung sind [21, 22]. Darüber hinaus erlauben die Lipide der Basisdiagnostik nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Eigenschaften der kompliziert aufgebauten Lipoproteinpartikel und deren Subklassen. Diese sind jedoch entscheidend für die Atherogenität des in ihnen verpackten Cholesterins. In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass kleine, dichte LDL (small, dense LDL = sdLDL) wesentlich atherogener als größere, leichtere LDL sind. Eine Dominanz der kleinen, dichten LDL erhöht das Herzinfarkt-Risiko um das drei- bis siebenfache und zwar unabhängig vom LDL-Cholesterin [23–26]. Bei 40–50 %

aller Patienten mit einer KHK wurden vermehrt kleine, dichte LDL gefunden, ohne dass das LDL-Cholesterin auffällig erhöht war. Dabei korrelierte die Höhe des sdLDL-Cholesterins positiv mit dem Schweregrad der KHK. Die Vorhersagekraft der kleinen, dichten LDL für ein zukünftiges koronares Ereignis übertraf darüber hinaus die der Gesamt-LDL [27–29].

Die Gründe für die starke Atherogenität der sdLDL sind vielfältig. Während LDL mittlerer Größe der ideale Ligand für den LDL-Rezeptor sind, weisen sdLDL eine geringere LDL-Rezeptoraffinität auf, wodurch sich ihre Abbaugeschwindigkeit verringert und ihre mittlere Verweildauer im Serum von 2 auf ca. 5 Tage mehr als verdoppelt. Aufgrund ihrer geringeren Größe infiltrieren sdLDL leichter und schneller als größere LDL in den subendothelialen Raum, wo sie mit hoher Affinität an die Proteoglykane der Extrazellulärmatrix binden und akkumulieren [30, 31]. Dort sind sie einer prooxidativen Umgebung ausgesetzt und werden wegen ihres geringeren

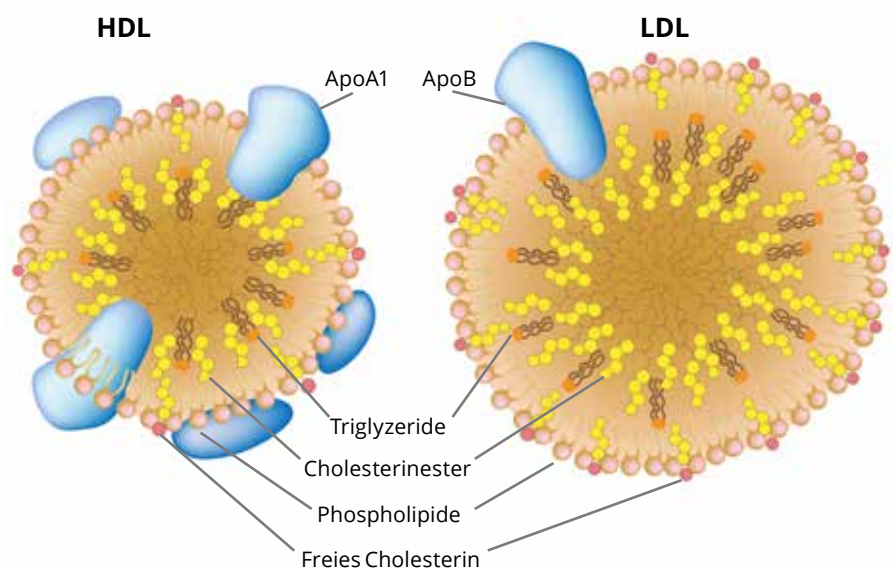


Abb. 1: Schematische Struktur von Lipoproteinen mit hoher (HDL) und geringer Dichte (LDL). Amphipatische Lipide (Phospholipide und freies Cholesterin) sowie die Apolipoproteine ApoA1 (HDL) bzw. ApoB-100 (LDL) befinden sich an der Oberfläche, während die hydrophoberen Lipide (Triglyzeride und Cholesterinester) im inneren Kern lokalisiert sind (Grafik: AdobeStock – Alila Medical Media).

Gehaltes an Antioxidantien (Vitamin E) besonders leicht durch Radikale oxidiert, die aufgrund des Entzündungsgeschehens ständig anfallen. Die so gebildeten oxidierten LDL (oxLDL) sind die eigentlichen Auslöser und Beschleuniger des atherosklerotischen Prozesses.

Für die Bildung kleiner, dichter LDL spielen neben genetischen Faktoren (35–45%) weitere Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Ernährung, körperliche Aktivität, Hormone und Medikamente eine entscheidende Rolle. Der wichtigste metabolische

Faktor, der die Variabilität der LDL-Größe zu ca. 50% bestimmt, sind die Triglyzeride [32, 33]. Die vermehrte Bildung kleiner, dichter LDL ist fast ausschließlich oberhalb einer Triglyzeridkonzentration von 130 mg/dl (1,47 mmol/l) zu beobachten. Sehr häufig wird ein vermehrter Anteil kleiner, dichter LDL im Zusammenhang mit einer moderaten Hypertriglyzeridämie (> 180 mg/dl; > 2,0 mmol/l) bei normalem LDL- und verringertem HDL-Cholesterin gefunden. Diese Lipidstoffwechselstörung wird wegen ihrer besonders hohen Atherogeni-

tät als Atherogener Lipoprotein-Phänotyp (ALP) bezeichnet [34]. Aus epidemiologischer Sicht ist der ALP wahrscheinlich der häufigste lipidassoziierte Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung. Eine Dyslipidämie im Sinne eines ALP findet man häufig bei Diabetes mellitus Typ 2, bei Insulinresistenz, beim Metabolischen Syndrom, bei der postprandialen Hypertriglyzeridämie, bei der nicht alkoholbedingten Fettleber und beim Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS). Auch bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und bei Dialysepatienten wird diese Dyslipidämie typischerweise beobachtet.

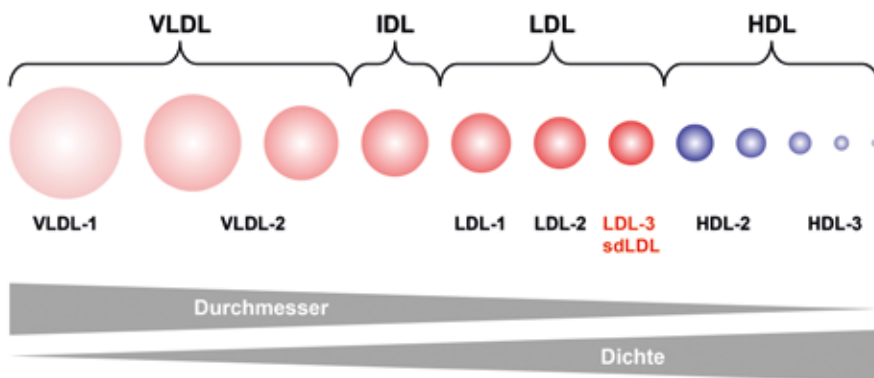


Abb. 2: Schematische Darstellung der wichtigsten Haupt- und Subklassen der Lipoproteinpartikel. Mit der Verringerung des Partikeldurchmessers steigt die Dichte der Lipoproteine. Besonders kleine, dichte LDL (small dense LDL = sdLDL) sind stärker atherogen als größere, leichtere LDL. (IDL = intermediate density lipoprotein)

### HDL-Subklassen

Auch für die HDL wurden subklassenspezifische Unterschiede mit allerdings noch weitgehend unklaren Auswirkungen beschrieben [35]. Die Erkenntnisse bezüglich der beiden wichtigsten HDL-Subfraktionen HDL-2 und HDL-3 sind diskrepant. Einige Untersuchungen deuten daraufhin, dass die großen, leichten HDL-2 stärker und die kleinen, dichten HDL-3 weniger atheroprotektiv sind [36, 37]. Andere Studien kommen zu dem Schluss, dass die HDL-3 eine bessere protektive Wirkung aufweisen [38, 39] oder dass beide Subfraktionen mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korrelieren [40]. Als sicher gilt jedoch, dass unterschiedliche funktionelle Eigenschaften der verschiedenen HDL-Subklassen (reverser Cholesterintransport; antioxidative, antiinflammatorische und antithrombotische Eigenschaften) eine größere Bedeutung für deren antiatherogene Wirkung haben als das Gesamt-HDL-Cholesterin. Eine neuere Studie zeigt, dass nicht nur ein verringertes, sondern auch ein sehr hohes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert sein kann [41]. Das lange Zeit gültige Konzept des „guten HDL-Cholesterins“ ist deshalb heu-

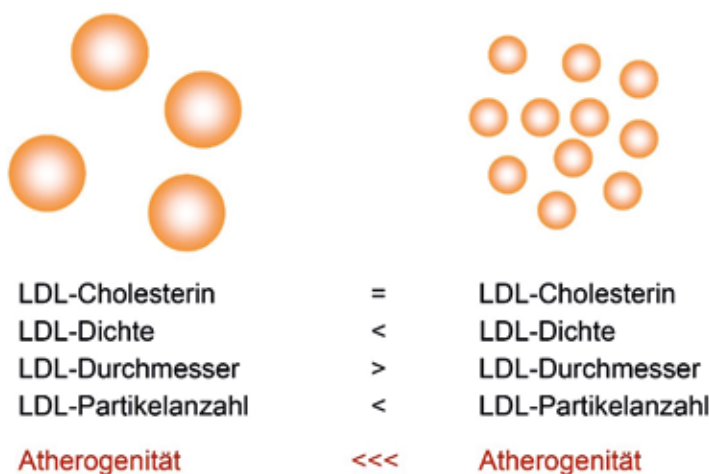


Abb. 3: Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann in wenigen großen, leichten LDL-Partikeln (links) oder in vielen kleinen, dichten LDL-Partikeln (rechts) verpackt sein, was signifikante Auswirkungen auf die Atherogenität hat.

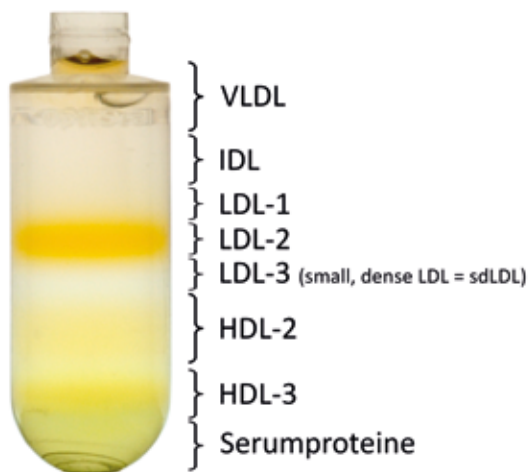


Abb. 4: Typisches Trennmuster der Lipoprotein-Subklassen nach Ultrazentrifugation einer Serumprobe im Dichtegradienten.

te nicht mehr haltbar. Eine verminderte atheroprotektive Wirkung der HDL wird aus pathobiochemischer Sicht am besten durch das Konzept der „dysfunktionalen HDL“ beschrieben.

### Labordiagnostische Konsequenzen

Eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Publikationen zeigt, dass die Erweiterung der Lipid-Basisdiagnostik durch zusätzliche Messungen von Lipoprotein-Subklassen, Partikelkonzentrationen und Partikeldurchmessern der Lipoproteine zu einer verbesserten Risikostratifizierung und Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse bei bestimmten Patientengruppen beitragen kann. Obwohl der klinische Nutzen eines erweiterten Lipoproteinprofils noch in Diskussion ist, empfehlen einige Richtlinien und Expertenausschüsse die Messung von Lipoprotein-Subklassen und LDL-Partikeleigenschaften zur erweiterten Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen und das Patientenmanagement [42–49].

Die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen ist z. B. indiziert für eine optimierte Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus Typ 2, Metabolischem Syndrom,

Insulinresistenz, PCOS, Dialysepatienten, chronischen Nierenerkrankungen, für die Diagnose eines ALP bei erhöhten Triglyzeriden mit gleichzeitig vermindertem HDL- und unauffälligem LDL-Cholesterin, für die Verifizierung der Verdachtsdiagnose einer Familiären Kombinierten Hyperlipoproteinämie (FKHL) und für die weiterführende Abklärung bei Patienten mit erhöhtem familiären Herzinfarktisiko bei unauffälligem Lipidstatus.

Auch für das Therapiemonitoring unter lipidsenkender Therapie kann eine erweiterte Lipoproteindiagnostik unter Einbezug von Lipoproteinsubfraktionen sinnvoll sein.

### Methoden für die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen

Zurzeit gibt es keine generell akzeptierte Referenzmethode für die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen. Die im Einsatz befindlichen Verfahren (Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie, Gelelektrophorese, HPLC, homogene Assays, Präzipitationsmethoden) basieren auf unterschiedlichen Eigenschaften der Lipoproteine (Dichte, Größe, Ladung), sodass die Ergebnisse der verschiedenen Methoden untereinander nicht vergleichbar sind [50, 51]. Folglich gibt es auch keine einheitliche, standardisierte Nomenklatur für Lipoprotein-Subklassen, deren Bezeichnung i. d. R. willkürlich in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik festgelegt wurde. Die am besten validierten und am häufigsten eingesetzten Methoden für die Analytik von Lipoprotein-Subklassen sind Gelelektrophorese, Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie und homogene Assays.

### Gelelektrophorese

Bei der Gelelektrophorese [52] werden die Lipoproteinpartikel in einem linearen, nicht-denaturierenden Polyacrylamidgel aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe in einzelne diskrete Banden aufgetrennt (VLDL, IDL, 7 LDL-Subklassen, HDL). Die Intensität jeder Bande wird densitometrisch erfasst und anschließend das Lipoproteinprofil über ein spezielles Computerprogramm quantitativ ausgewertet. Der Endbefund beinhaltet neben den einzelnen Messwerten für Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin einschließlich der 7 LDL-Subklassen, HDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, IDL-Cholesterin und den LDL/HDL-Quotienten eine entsprechende grafische Darstellung mit Beurteilung. Für die Analytik wird 1 ml Serum oder EDTA-Plasma (Nüchternzustand) benötigt. Die Probe ist bis zu 7 Tage bei 2–8 °C stabil und kann per Standardtransport in das Labor versendet werden. Für eine längere Lagerung sollte die Proben kryogen bei -70 °C oder kälter eingefroren werden.

### Ultrazentrifugation

Die Ultrazentrifugation gilt nach wie vor als „Goldstandard“ in der Lipoproteinanalytik. Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Trennung von Lipoprotein-Subklassen in einem sich selbst aufbauenden, kontinuierlichen Dichtegradienten [53] und wird seit einigen Jahren erfolgreich in der erweiterten Lipoproteindiagnostik angewendet (Abb. 4). Sie kann neben der Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen auch für die phänotypische Abklärung sämtlicher Lipoproteinstoffwechselstörungen eingesetzt werden. Der Vorteil der Methode liegt in der exakten quantitativen Messung der Lipoproteinkomponenten in insgesamt 20 Dichtefractionen. Auch Lp(a) (Lipoprotein klein a), ein besonders atherogenes, LDL-ähnliches Lipoprotein

im HDL-Dichtebereich, wird als separater Peak im Dichteprofil sicher erkannt (Abb. 5). Es gibt keinerlei Einschränkungen für die korrekte quantitative Analytik, sodass z. B. auch extrem lipämische Seren und atypisch zusammengesetzte Lipoproteine (Dyslipoproteinämie) präzise analysiert werden können. Nachteile sind der relativ hohe zeitliche und personelle Aufwand und der beschränkte Probanddurchsatz. Auch Partikeleigenschaften wie Konzentration und mittlerer Durchmesser der Lipoprotein-Partikel können mit dieser Methode nicht bestimmt werden. Der Befundbericht beinhaltet neben den Messwerten (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Chol, HDL-Chol, LDL/HDL-Quotienten, VLDL-Chol,

IDL-Chol, LDL-1-Chol, LDL-2-Chol, LDL-3-Chol, HDL-2-Chol, HDL-3-Chol, Lp(a)-Chol, sdLDL-Anteil, Non-HDL-Cholesterin, Triglyzerid/HDL-Quotient) eine ausführliche Interpretation mit grafischer Darstellung. Für die Analytik werden 2 ml Nüchtern-Serum (kein Plasma) benötigt. Die Probe ist bis zu 5 Tage bei 2–8 °C stabil und kann per Standardtransport in das Labor versendet werden. Für eine längere Lagerung sollte die Proben kryogen bei -70 °C oder kälter eingefroren werden.

**Kernspinresonanzspektroskopie**

Die NMR(nuclear magnetic resonance)-Spektroskopie ist ein rein physikalisches Verfahren, bei dem aus den NMR-Signalen der terminalen Methylgruppen von Lipiden die Partikelkonzentration, der Partikeldurchmesser und die Lipidkonzentrationen (Triglyzeride, Cholesterin) der Lipoprotein-Partikel mittels patentierter

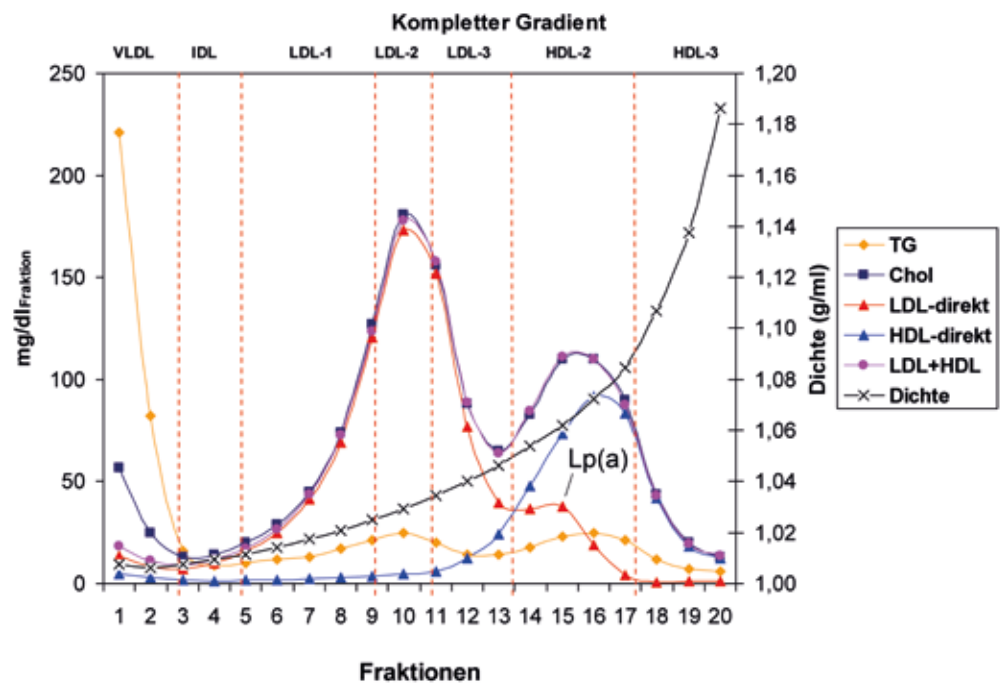


Abb. 5: Beispiel einer Dichtegradient-Ultrazentrifugation mit den Konzentrationen der in den Fraktionen gemessenen Parameter.

TG = Triglyzeride, Chol = Gesamtcholesterin, LDL-direkt = LDL-Cholesterin gemessen mit LDL-Direktmethode, HDL-direkt = HDL-Cholesterin gemessen mit HDL-Direktmethode, LDL+HDL = berechnete Summe aus LDL-direkt + HDL-direkt, Dichte = gemessene Dichte der Fraktionen.

mathematischer Verfahren berechnet werden [54–56]. NMR-spektroskopische Messungen sind hochpräzise und damit auch langfristig hochreproduzierbar. Sie erfordern einen geringen personellen Aufwand und können halbautomatisiert in großen Serienlängen (mehrere hundert Proben am Tag) abgearbeitet werden. Nachteile sind messtechnische Probleme, die bei sehr hohen Triglyzeridkonzentrationen (> 1.000 mg/dl), bei atypisch zusammengesetzten Lipoproteinen (Dyslipoproteinämien) und bei extrem niedrigen Lipoproteinkonzentrationen (LDL-Cholesterin < 55 mg/dl) auftreten können. Der Befundbericht enthält folgende Messwerte: Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, die Partikelkonzentrationen der Lipoprotein-Subklassen (VLDL, alle LDL, große LDL, kleine LDL, alle HDL, große HDL, kleine HDL) und die mittleren Partikeldurchmesser der Lipoproteine (VLDL, LDL, HDL). Au-

ßerdem gibt es eine grafische Darstellung der Ergebnisse (Abb. 6) mit Befundinterpretation. Die NMR-Spektroskopie eignet sich insbesondere für Fragestellungen, bei denen vordergründig die Partikeleigenschaften (Partikelkonzentration, Partikelgröße) der Lipoproteine interessieren (z. B. KHK-Risikostratifizierung, Therapiemonitoring unter Statintherapie). Für die Analytik werden 1 ml Nüchtern-Serum (kein Plasma) benötigt. Die Probe ist bis zu 3 Tage bei 2–8 °C stabil und kann per Standardtransport in das Labor versendet werden. Für eine längere Lagerung sollte die Proben kryogen bei -70 °C oder kälter eingefroren werden.

**Homogene Assays**

Homogene Assays erfassen in der Regel nur eine bestimmte Lipoprotein-Subklasse (z. B. sdLDL-Cholesterin) [57]. Diese Methoden sind voll automatisierbar und können somit im großen Stil für die Rou-



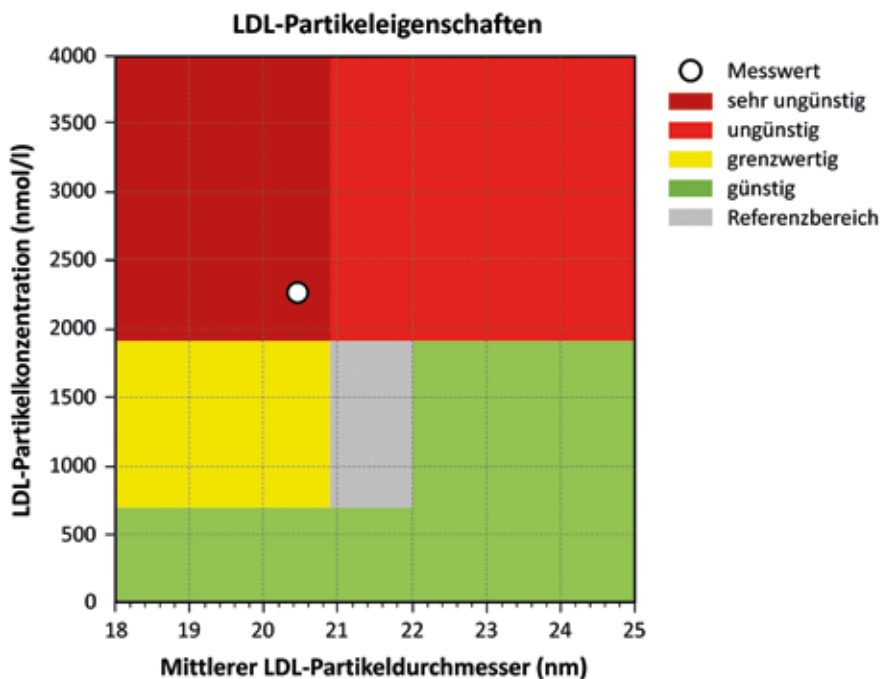


Abb. 6: Grafische Darstellung der mittels NMR-Spektroskopie gemessenen LDL-Partikeleigenschaften im Befundbericht. Der aktuelle Messwert (weißer Punkt) zeigt eine hohe LDL-Partikelkonzentration (y-Achse) bei gleichzeitig vermindertem mittlerem LDL-Partikeldurchmesser (x-Achse), was auf eine sehr hohe Atherogenität der LDL-Partikel schließen lässt.

tinediagnostik und breit angelegte Studien eingesetzt werden. Wie sich die Bestimmung des sdLDL-Cholesterins gegenüber dem LDL-Cholesterin innerhalb der Lipiddiagnostik positioniert, wird die weitere Entwicklung der Studienlage und der Leitlinienempfehlungen zeigen.

### Alternativen zur Messung von Lipoprotein-Subfraktionen

Neben dem LDL-Cholesterin gibt es noch weitere Tests zur Messung proatherogener Lipoproteine wie das Non-HDL-Cholesterin und das Apolipoprotein B-100 (ApoB-100), die beide in den 2019 ESC/EAS-Leitlinien als Alternativen zum LDL-Cholesterin aufgeführt sind [3]. Unter bestimmten Umständen (Hypertriglyzeridämien, Diabetes mellitus, Adipositas, sehr niedriges LDL-Cholesterin) sind sie besser geeignet als das LDL-Cholesterin und können in der Stufendiagnostik noch vor der aufwendigeren Subfraktionierung angesie-

delt werden. Das Non-HDL-Cholesterin ist eine einfache Rechengröße (Non-HDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin), die dem Cholesterin sämtlicher atherogener Lipoproteine entspricht und die als Ergänzung zum Basisprofil von jedem Labor zusätzlich berichtet werden kann. Das ApoB ist das Hauptapolipoprotein aller atherogenen Lipoproteine (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)), wobei ein Lipoproteinpartikel genau ein ApoB-Molekül enthält. Die molare ApoB-Konzentration entspricht demzufolge der Konzentration der ApoB-haltigen Lipoproteinpartikel. In der Tat gibt es eine gute Korrelation zwischen der ApoB-Konzentration und der mittels NMR-Spektroskopie gemessenen LDL-Partikelkonzentration, wobei im Einzelfall durchaus deutliche Abweichungen möglich sind. Die Diskrepanzen können zum Teil dadurch erklärt werden, dass die Erkennung von ApoB-Epitopen durch die Antikörper der verwendeten Im-

munoassays von der Lipidzusammensetzung der LDL-Partikel abhängt, die unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen variieren kann [58]. Eine Differenzierung der ApoB-haltigen Lipoproteinpartikel ist mittels ApoB-Bestimmung nicht möglich und der NMR-Spektroskopie vorbehalten.

### Das Wichtigste auf einen Blick

1. Die Atherogenität des LDL-Cholesterins hängt nicht nur von seiner absoluten Konzentration, sondern wesentlich von dessen Verteilung auf verschiedene LDL-Subklassen ab. Kleine, dichte LDL (small, dense LDL = sdLDL) sind wesentlich atherogener als große, leichte LDL und gelten heute als ein eigenständiger neuer Risikofaktor für die Atherosklerose.
2. Subklassenspezifische funktionelle Eigenschaften der HDL-Partikel sind für deren atheroprotektive Wirkung wichtiger als das Gesamt-HDL-Cholesterin, weshalb der Begriff des „guten HDL-Cholesterins“ heute als überholt gilt.
3. Die über die Basisdiagnostik hinausgehende Messung von Lipoprotein-Subklassen, für die unterschiedliche Methode zur Verfügung stehen, ermöglicht eine differenziertere Beurteilung des Lipidstatus und des daraus resultierenden atherogenen Risikos. 🌸

Das Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie auf der Trillium-Webseite.



Priv.-Doz. Dr. med. Dietmar Plonné  
 MVZ Humangenetik Ulm  
 Ärztlicher Leiter und Geschäftsleitung  
 Tel. +49 731 850705-40  
 dietmar.plonne@t-online.de

## Hyperferritinämie

# Ein prognostischer Marker – auch bei COVID-19

Lothar Thomas und Gudrun Hintereder

Die Indikation zur Bestimmung von Ferritin im Serum war bis zum Ausbruch der COVID-19-Pandemie vorwiegend bedeutsam zur Beurteilung des Eisenhaushalts. Niedrige Werte waren ein Indikator für Eisenmangel, hohe hinweisend auf eine Eisenüberladung. Unabhängig vom Eisenstoffwechsel ist der Ferritinwert aber auch ein prognostischer Marker bei der COVID-19-Erkrankung. Werte innerhalb des Referenzbereichs sprechen für eine milde Erkrankung, die Hyperferritinämie jedoch für die progressive Form.

**Schlüsselwörter:** H-Kette, L-Kette, SARS-CoV-2, Heparin, Zytokine, Hyperferritin-Syndrom

### Pathophysiologie von Ferritin

Ferritin ist ein ubiquitäres Protein mit einem Molekulargewicht von 450 kD, das im Wesentlichen die Heparin-induzierte Speicherung von Eisen reguliert. Ferritin wird durch unterschiedliche Gene kodiert und in den Hepatozyten und den Vorstufen der Erythropoese gebildet. Das Molekül besteht aus 24 elliptoid gefalteten Peptidketten, die durch nicht-kovalente Bindungen verknüpft sind. Die 24 Untereinheiten bilden die 10 Angstrom dicke Wand einer Kugel mit einem Innendurchmesser von etwa 80 Angstrom (Apoprotein).

Es werden zwei Formen von Untereinheiten unterschieden: die Heavy(H)-Kette und die Light(L)-Kette (Abb. 1). Die H-Kette hat Ferrioxidase-Aktivität und partizipiert an der Oxidation von Eisen, während die L-Kette die Form der Kugel stabilisiert. Unterschieden werden:

1. die Eisen- und Heparin-abhängige Regulation von intrazellulärem Ferritin. Heparin reguliert den Austritt von Eisen aus den Zellen in das Blut durch Bindung an Ferroportin und bewirkt dessen Degradation;
2. die Regulation der Bildung von Ferritin durch intrazelluläres Eisen.

### Regulation der intrazellulären Ferritinsynthese nach Heparin-induzierter intrazellulärer Vermehrung von Eisen

Die Kugelwand von Ferritin besteht aus Peptidketten und hat zwei Typen von Kanälen, durch die bis zu 4.500 Eisenatome in das Innere der Kugel eintreten und dort

als  $Fe^{3+}$ -Ionen gespeichert werden können. Jede kernhaltige Körperzelle importiert, exportiert und speichert Eisen in Form von Ferritin [1]. Der intrazelluläre Eisenhaushalt wird mittels intrazellulärer Iron Regulatory Proteins (IRPs) und Iron Responsive Elements (IREs) reguliert. Das

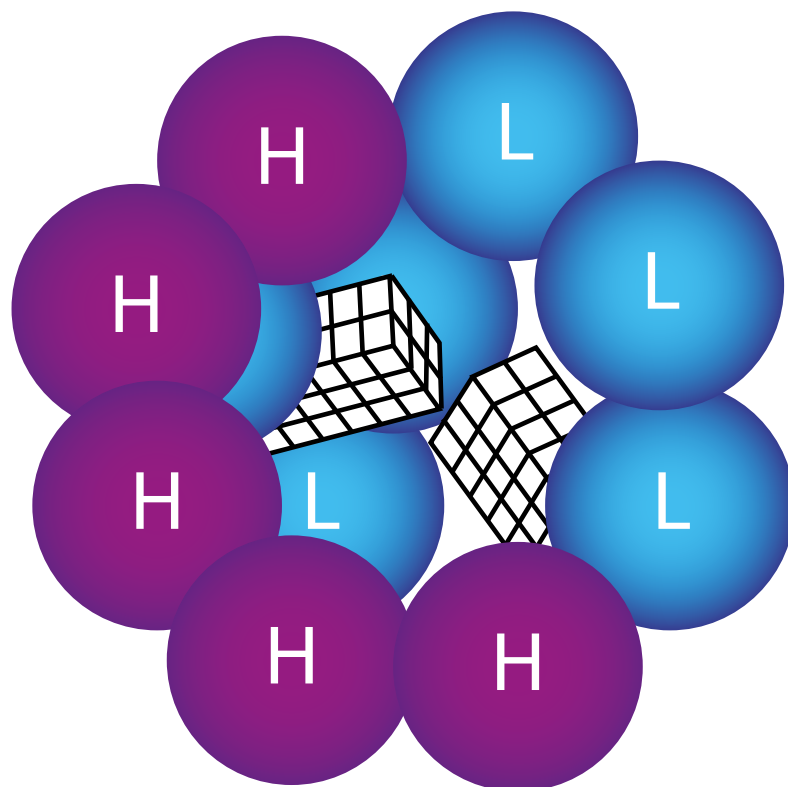


Abb. 1: Struktur von Ferritin mit H-Ketten, L-Ketten und Clustern aus  $Fe^{3+}$ .

IRP-IRE-System kontrolliert den zellulären Import, Export und die Speicherung von Eisen. Die intrazelluläre Biosynthese von Ferritin wird translational durch den intrazellulären zytoplasmatischen freien Eisengehalt reguliert. Bei intrazellulär erhöhtem Eisen bindet IRP nicht an die 5' translatierte IRE der messenger RNA der H-Kette von Ferritin. Daraus resultiert die vermehrte Bildung von Ferritin [2]. Der Umsatz von Ferritin erfolgt durch das Transportmolekül Nuclear Receptor Co-Activator (NCOA) 4, das Ferritin zur lysosomalen Degradation führt [3].

Das im Serum gelöste Ferritin enthält nur eine geringe Menge an Eisen im Vergleich zum Ferritin in den Geweben beim normalen Eisenhaushalt. Die Konzentrationen von Ferritin im Serum betragen bei einem Gesamtkörper-Eisenmangel < 15 µg/l, bei der behandlungsbedürftigen Eisenmangelanämie < 30 µg/l, bei der Anämie chronischer Erkrankungen > 100 µg/l, bei der Eisenüberladung > 400 (500) µg/l. Bei Werten bis 1.000 µg/l erfolgt die Eisenspeicherung vorwiegend in der Leber und dem Knochenmark und bei Werten darüber zusätzlich noch in den parenchymatösen Organen (Pankreas, Testes). Innerhalb des Referenzbereichs von 30–200 µg/l sind etwa 10 µg/l Ferritin im Serum repräsentativ für 1 g als Ferritin gespeichertes Eisen.

Aufgrund der Reaktionszeit von über 72 Stunden und der Höhe des Anstiegs ist Ferritin ein Akute-Phase-Protein, das vorwiegend bei chronischer Entzündung bis um den Faktor 2 ansteigt.

Die Bestimmung von Ferritin im Serum ist von Bedeutung (Tab. 1):

- zur Diagnostik des Körpereisenmangels;
- zur Behandlung der Eisenmangelanämie;
- in der Abgrenzung der Eisenmangelanämie von der Entzündungs- und Tumoranämie;
- zur Diagnostik des Eisenmangels bei der Entzündungs- und Tumoranämie;
- bei der Eisenüberladung inklusive ge-

Tab. 1: Serumferritin und Gewebeeisen bei verschiedenen Zuständen.

Zustand	Serumferritin (µg/l)	Gewebeeisen
Gesamtkörper-Eisenmangel	< 15	vermindert
Behandlungsbedürftige Anämie	< 30	vermindert
Kein Eisenmangel	30–400	normal
Entzündungs- und Tumoranämie	> 100–400	vermehrt
Hämochromatose	> 400	vermehrt
Hyperferritinämie-Syndrom	> 400 (mehrere Tausend)	fraglich vermehrt
COVID-19-Infektion (mild)	30–400	normal
COVID-19-Infektion (schwer)	> 400 (mehrere Tausend)	fraglich vermehrt

netischer Ursachen, z. B. hereditärer Hämochromatose;

- beim multisystemischen Inflammationssyndrom;
- zur Beurteilung des Schweregrades einer COVID-19-Infektion bei Hyperferritinämie.

#### Eisen-unabhängige Regulation von Ferritin

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF) ist ein Zytokin, das von aktivierten Makrophagen und T-Zellen gebildet wird. In Hepatozyten induziert IL-1 $\beta$  posttranskriptional die Synthese von H- und L-Ketten und der Bildung von Ferritin abhängig vom Angebot an Eisen (auch als Ferritin-1 bezeichnet). Das ist aber nicht der Fall in Muskelzellen, Adipozyten und Fibroblasten. In diesen Zellen erhöhen aktivierter TNF und Interleukin-1 $\alpha$  selektiv die Konzentration der H-Kette, nicht aber der L-Kette durch Erhöhung der Translation von präexistierender mRNA von Ferritin [4]. Dadurch wird die Zusammensetzung von Ferritin moduliert (auch als Ferritin-2 bezeichnet) und kein Eisen gespeichert. Die Deletion der H-Kette ist mit dem Leben nicht vereinbar.

Nachfolgend werden nur die Störungen des Eisenstoffwechsels mit Hyperferritinämie abgehandelt.

#### Entzündungs- und Tumoranämie

Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und IL-1 $\beta$  werden bei chronischer Inflammation

(chronischer Infektion, metastasiertem Karzinom, Autoimmunerkrankung und chronischer Nierenerkrankung) freigesetzt. Es resultiert die vermehrte Bildung von Hpcidin, dem systemischen Regulator der Eisenhomöostase, mit einer vermehrten Eisenspeicherung von Ferritin in den Zellen der Gewebe und einer verminderten enteralen Absorption von Eisen. Inflammatorische Stimuli induzieren besonders die Freisetzung von H- und L-Ketten und die Synthese von Ferritin. Eine Mikrozytose, bedingt durch Eisenmangel der Erythropoese, erfolgt bei längerdauernder chronischer Entzündung, bei der eine hohe Ausschüttung von IL-6 die Synthese von Hpcidin verstärkt und somit vermehrt Eisen in Form von Ferritin intrazellulär gespeichert wird [5].

#### Hyperferritinämie-Syndrome

Das Hyperferritinämie-Syndrom ist ein Oberbegriff, der die folgenden vier klinischen Zustände betrifft, die mit einer erhöhten Konzentration an Ferritin im Serum einhergehen: das Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS), das akute Still-Syndrom des Erwachsenen (AOSD), das katastrophale Anti-Phospholipid-Syndrom (CAPS) und den septischen Schock [6]. Alle Zustände gehen mit einer Hyperinflammation einher, bedingt durch einen Zytokinsturm (cytokine storm). In erhöhter Konzentration gemessen werden können IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-8, IL-9,

IL-10, Fibroblast Growth Factor (FGF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GCSF), Interferon-gamma-stimulierendes Protein (IP-10), Monozyten-chemotaktisches Protein-1 (MCP-1), Makrophagen-inflammatorisches Protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), Platelet-derived Growth Factor (PDGF), Tumornekrosefaktor alpha (TNF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

Bei schweren Fällen sind IL-2, IL-7, IL-10, GCSF und TNF besonders hoch. Die hohen Werte von Ferritin scheinen nicht die Akute-Phase-Reaktion zu reflektieren, sondern spielen eine Rolle bei der Inflammation. Es wird angenommen, dass die H-Kette des Ferritins proinflammatorisch wirkt und diese Funktion mit der Expression von inflammatorischen Proteinen wie IL-1 $\beta$  in Gang gesetzt wird. Die Hyperferritinämie resultiert aus der durch IL-1 $\beta$  aus Makrophagen vermehrten Sekretion von H-Ketten, unabhängig vom Eisenhaushalt des Organismus. Eine weitere Ursache könnte der verstärkte Zelltod bei Inflammation sein. Dabei freigesetztes Ferritin verliert sein Eisen, woraus eine erhöhte Eisenkonzentration im Serum resultiert.

Eigene Untersuchungen zeigen, dass ohne Vorliegen der für das Hyperferritinämie-Syndrom bekannten Zustände auch bei älteren Personen mit unklarem Krankheitsbild mit oder ohne Erhöhung von C-reaktivem Protein, aber teilweise mit erhöhter Blutsenkungsreaktion und normozytärer normochromer Anämie, nicht erklärbare Ferritinwerte im Serum bis 500  $\mu\text{g/l}$  auftreten können [7]. Die Untersuchung auf Hämochromatose ist in diesen Fällen negativ.

### COVID-19-Infektion und Hyperferritinämie

SARS-CoV-2-infizierte Patienten mit akutem respiratorischem Syndrom und bei schwerem Verlauf haben eine Pneumonie

und eine Schädigung von Leber, Herz und Nieren. Ursache ist ein inflammatorischer Zytokinsturm mit der exzessiven und unkontrollierten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [8]. Die Konzentration von Ferritin im Serum ist ein Kriterium der Progression [9]. Bei Einlieferung in die Klinik hatten Patienten mit mildem Verlauf eine Ferritinkonzentration im Serum von 30–400  $\mu\text{g/l}$ , aber bei Werten über 400  $\mu\text{g/l}$  lag ein schwerer Verlauf vor. Meist betrug die Konzentration sogar über 800  $\mu\text{g/l}$ . Bei Besserung des Zustandes fielen die Konzentrationen von Ferritin und IL-6. Patienten, die nicht überlebten, hatten bei Einlieferung in die Klinik einen Wert von über 1.400  $\mu\text{g/l}$  [8]. Andere Autoren berichten von einer über 5-fachen Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert [9].

Es wird angenommen, dass bei schwerer Infektion der Lunge bei SARS-CoV-2 die Expression von Zytokinen aus Makrophagen (auch als Makrophagen-Syndrom bezeichnet) die Synthese der H-Kette des Ferritins stimulieren (also Ferritin-2 bilden) und diese wiederum aufgrund ihrer Bindung an die Immunglobulinomäne der T-Zelle (TIM)-1 die Freisetzung von Zytokinen bewirken. Es wird vermutet, dass Ferritin primär den inflammatorischen Weg stimuliert und die daraus resultierende Hyperferritinämie als Beschleuniger der Inflammation bei SARS-CoV-2-Infektion wirkt [10].

Nach einer Studie in den USA [11] hatten SARS-CoV-2-infizierte Kinder und Heranwachsende mit inflammatorischem Syndrom Ferritinwerte > 500  $\mu\text{g/l}$  und weitere pathologische Inflammationsmarker wie erhöhtes CRP, eine erhöhte Blutsenkungsreaktion, Neutrophilie und Lymphopenie.

Zusammenfassend repräsentieren Ferritinwerte von:

- bis 400  $\mu\text{g/l}$  die Eisenspeicher des Organismus (Ferritin 1);
- über 400  $\mu\text{g/l}$  die Eisenspeicher und/oder Inflammation (Ferritin-1 und -2);

- über 1.000  $\mu\text{g/l}$  die Hyperinflammation, wenn die Inflammationsmarker pathologisch sind, z. B. erhöht IL-6, CRP, BSG, Granulozytenzahl (vorwiegend Ferritin-2). 🌸

### Literatur

1. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 142–149.
2. Weiss G, Wächter H, Fuchs D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunology Today* 1995; 16: 495–499.
3. Mancias JD, Wang X, Gygi SP, Harper JW, Kammelman AC. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinopathy. *Nature* 2014; 509: (7498): 104–109.
4. Kwak EL, Larochelle DA, Beaumont C, Torti SV, Torti FM. Role of NF- $\kappa$ B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem* 1995; 270: 15285–15293.
5. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020; 105 (2): 260–272.
6. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID 19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmune Reviews* 2020; doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573.
7. Thomas L, Thomas C. Detection of iron restriction in anaemic and non-anaemic patients: New diagnostic approaches. *Eur J Hematol* 2017; 99: 262–268.
8. Gomez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, Zborowski M, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID 19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta* 2020; doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033.
9. Ruscitti P, Giacomelli R. Ferritin and severe COVID-19, from clinical observations to pathogenic implications and therapeutic perspectives. *IMAJ* 2020; 22: 450–452.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 385: 334–346.
11. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255–2275.



Prof. Dr. med. Lothar Thomas

Dr. med. Gudrun Hintereder

Universitätsklinikum Frankfurt  
Zentrum der Inneren Medizin, Zentrallabor

lothar.thomas@kgu.de

gudrun.hintereder@kgu.de



## Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

# Likelihood Ratio statt Cut-off?

Rudolf Gruber

Die klinische, radiologische und histologische Differenzialdiagnostik der primären und sekundären Vaskulitiden ist schwierig, da sie mit einer bunten und höchst unspezifischen Symptomatik einhergehen. Erst der spezifische Nachweis von Autoantikörpern gegen Proteinase 3 und Myeloperoxidase brachte den entscheidenden Fortschritt für die Diagnostik und die Entwicklung zielgerichteter Therapien. Die klinische Interpretation der Testergebnisse kann durch die Angabe der Resultat-spezifischen Likelihood Ratio anstelle von Cut-off-Werten standardisiert werden.

**Schlüsselwörter:** Autoimmun-Vaskulitis, PR3, MPO, cANCA, pANCA, Likelihood Ratio, Spezifität, Sensitivität

Die Beschwerden und klinischen Symptome der Vaskulitiden sind heterogen und unspezifisch. Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen sind häufig ein Zeichen einer akuten Infektion, können aber auch die

Symptome bei der Erstvorstellung eines Patienten mit einer Vaskulitis sein. Man unterscheidet primäre oder idiopathische von sekundären Vaskulitiden, bei denen sich ein Auslöser wie etwa ein Medikament oder eine Hepatitis C mit Kryoglobulinen findet.

Die primäre Vaskulitis ist mit einer Prävalenz von weniger als 1:100.000 sehr selten. Sie ist durch eine Autoimmunreaktion gegen das Endothel oder andere Gefäßschichten gekennzeichnet und kann daher fast alle Organe, z. B. Haut, Lunge



## ANCA-Diagnostik mit Werfen ermöglicht schnelle Reaktionen in kritischen Fällen

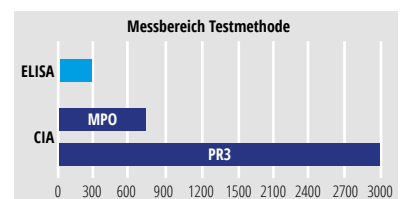
Der schnelle Nachweis von PR3- und MPO-ANCA ist bei entsprechendem klinischen Verdacht aufgrund der rasch progressiven Natur ANCA-assoziiierter Vaskulitiden (AAV) entscheidend. Für den Krankheitsverlauf einer AAV ist bekannt, dass PR3- und MPO-ANCA mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Schnelle sowie gleichzeitig sehr sensitive und spezifische Tests für MPO und PR3 sind deshalb Voraussetzung für die angemessene Diagnose einer AAV.

Die meisten Experten sowie die aktuell gültige Empfehlung<sup>1</sup> sprechen sich nach wie vor für die Kombination der quantitativen MPO- und PR3-Bestimmung mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIF) auf ethanol- und formalinfixierten neutrophilen Granulozyten aus.

Werfen bietet hochwertige MPO/PR3-Tests und ANCA IIF, um die Bedürfnisse des Labors für die beste ANCA-Diagnostik zu erfüllen.

Chemilumineszenz-Technologie mit QUANTA Flash MPO/PR3 am BIO-FLASH:

- präzise Auto-Ak-Erkennung selbst bei niedrigen Konzentrationen
- schnelle quantitative Ergebnisse in nur 30 Minuten
- MPO-/PR3-Bestimmung mit höchster Sensitivität und Spezifität
- optimales Monitoring des Krankheitsverlaufs durch größeren Messbereich als ELISA



Beste Substrat-Qualität bei ethanol- und formalinfixierten Granulozyten für eine eindeutige IIF-Beurteilung inklusive vollautomatischer digitaler Mikroskopie der ANCA IIF mit NOVA View.

<sup>1</sup> S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der AAV

### Kontaktinformation

Werfen GmbH • Yvonne Baus • Tel. +49 89 90907154 • ybaus@werfen.com • werfen.com/de

oder Nieren, aber auch Muskeln, Nervensystem und Herz, betreffen. Unbehandelt kann die Erkrankung zum Tode führen [1]. Deshalb ist „daran denken“ der erste und wichtigste Schritt zur Einleitung spezifischer Therapien.

**Labordiagnostik**

Im Jahr 1985 wurden erstmals Autoantikörper gegen zytosolische Bestandteile neutrophiler Granulozyten (ANCA = anti-neutrophile cytoplasmatic antibodies) als spezifische Parameter für die Diagnostik bestimmter Kleingefäß-Vaskulitiden beschrieben [2]. Dieser Parameter war den Klinikern so wertvoll, dass sie eine Entität danach benannten, die ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV).

ANCA wurden viele Jahre überwiegend mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) bestimmt. Man kann bei der Standardpräparation der Granulozyten mit

Tab. 1: Vergleich der Cut-Off-Werte und Likelihood Ratios (LR) am Beispiel zweier Tests zur Anti-PR3-Bestimmung. Test A weist ähnliche Werte auf wie in Abb. 1 gezeigt, Test B liegt deutlich niedriger. Deshalb sind die Ergebnisse beispielsweise bei einem Methodenwechsel nicht vergleichbar. Auf Basis der Likelihood Ratio (LR) liefern beide Tests jedoch gut interpretierbare Ergebnisse.

	LR	Assay A	Assay B
Einheit		Units	U/ml
Cut-off		20	5
Messwert bei	0,1	6	2
	1	14	6
	10	35	14

Ethanolfixierung zwei Färbemuster unterscheiden, nämlich cANCA und pANCA (zytoplasmatische und perinukleäre ANCA). Der IIFT war jedoch aufwendig in der Durchführung und schwer zu interpretieren, da er auch ANCA erfasste, die nicht mit einer Vaskulitis assoziiert waren.

Die Aussage „Vaskulitis-assoziierte ANCA“ (VAA) konnte mit der Entdeckung

von zwei spezifischen Zielantigenen erheblich verbessert werden. Autoantikörper gegen die Enzyme Serinproteinase 3 (PR 3) und Myeloperoxidase (MPO) sind stark mit der GPA (Granulomatose mit Polyangiitis, früher Morbus Wegener) und MPA (Mikroskopische Polyangiitis) assoziiert, kommen aber auch bei der EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, früher Churg-Strauss-Syndrom) vor. Spezifische Immunoassays mit diesen Zielantigenen, z. B. ELISA, Westernblot oder Dot-Blots, wurden z. T. über mehrere Test-Generationen weiterentwickelt, sodass jetzt Testsysteme mit exzellenter Sensitivität und Spezifität zur Verfügung stehen [1].

**Standardisierung**

Die aktuellen Konsensusempfehlungen, die auf mehreren, z. T. multizentrischen Studien beruhen, empfehlen als Screening für Vaskulitis-assoziierte ANCA spezifische Immunoassays mit PR3 und MPO als Zielantigen [3, 4]. Der nächste wichtige Schritt in der Weiterentwicklung der Immunoassays ist die bessere Standardisierung, Vergleichbarkeit der Ergebnisse und Interpretation im klinischen Kontext. Standardisiertes Referenzmaterial für MPO-ANCA und PR3-ANCA wird von der IUIS (International Union of Immunological Societies) und IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements)

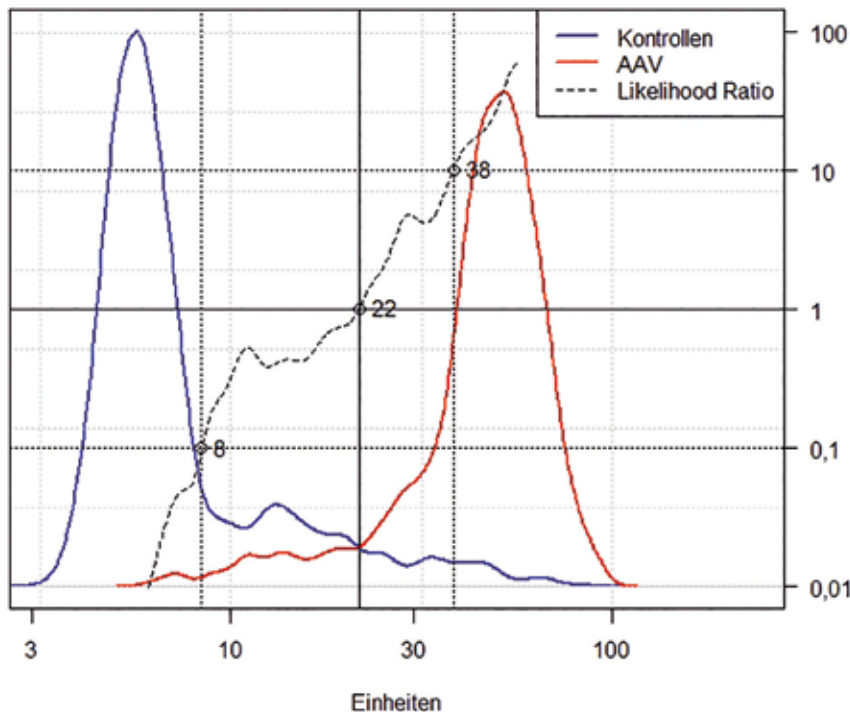


Abb. 1: Verwendung von Likelihood Ratios (LR, gestrichelte Linie) zur Harmonisierung von Testresultaten [2, 4]. Zur Berechnung der LR bestimmt man eine Maßzahl für die Wahrscheinlichkeit (z. B. die relative Häufigkeit), mit der ein Testresultat zur Gruppe der Kontrollen (blaue Kurve) oder der Patienten (rote Kurve) passt. Die LR ist dann der Quotient („Rot dividiert durch Blau“) für einen bestimmten Messwert (z. B. 8, 22 oder 38 Units). Bildquelle: F. Klawonn, HZI Braunschweig, G. Hoffmann, Trillium.

zur Verfügung gestellt und von einigen Testherstellern für die Kalibration ihrer Assays auch angewendet. Dies ist ein Fortschritt, der die Vergleichbarkeit der Assays verbessern könnte.

Traditionell werden von den Herstellern ROC-Analysen mit gut definierten Seren von gesunden Spendern sowie Patienten mit gesicherter AAV wie auch solchen mit differenzialdiagnostisch abzugrenzenden Erkrankungen durchgeführt. Auf dieser Basis berechnet man Sensitivitäten und Spezifitäten für unterschiedliche Grenzwerte und ermittelt einen optimalen Cut-off, bei dem die Zahl falsch positiver und falsch negativer Befunde am geringsten ist. Naturgemäß unterscheiden sich die Grenzwerte und Optimierungskriterien von Hersteller zu Hersteller, sodass die Ergebnisse verschiedener Assays nur schlecht miteinander vergleichbar sind. Abhilfe könnte

die sog. Likelihood Ratio (LR) schaffen (Abb. 1), die in Deutschland allerdings noch wenig verbreitet ist.

In der aktualisierten internationalen Consensus-Empfehlung zur Bestimmung der ANCA wird die Angabe der LR empfohlen. Dieses Vorgehen findet breite Unterstützung durch internationale Arbeitsgruppen von Fachgesellschaften und Testherstellern, die an einer ANCA-Studie der European Vasculitis Society (EUVAS) teilgenommen haben: die *European Federation of Laboratory Medicine* (EFLM) Task and Finish Group „Autoimmunity Testing“, die *European Autoimmune Standardization Initiative* (EASI) und die *European Consensus Finding Study Group on Autoantibodies* (ECFSG) [5]. Zur vereinfachten Interpretation kann man die Patienten in Gruppen mit einer LR von 0,1; 1 und 10 einteilen. Die Zuordnung zu einer Gruppe mit LR 0,1 bedeutet, dass

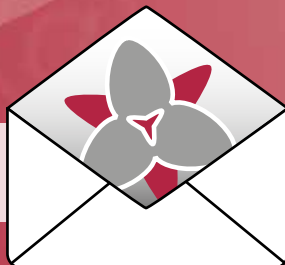
der entsprechende Messwert bei gesunden Kontrollpersonen zehnmal häufiger als bei an AAV Erkrankten gefunden wird. Umgekehrt ist es bei einer LR von 10 zehnmal wahrscheinlicher, dass eine AAV vorliegt. 🌸

## Literatur

1. Gruber R. Paradigmenwechsel bei der ANCA-Bestimmung. *Trillium Diagnostik* 2017; 15(2):124-126
2. van der Woude FJ et al. *Lancet* 1985; 1: 425-429. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91147-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91147-x).
3. Bossuyt X et al. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(11): 683-692. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>.
4. Damoiseaux J et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 647-653. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209507>.
5. Bossuyt et al. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(2): e35-e39. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1178>.



Prof. Dr. Rudolf Gruber  
Mitglied der Redaktion



## Up-to-date mit dem Trillium-Newsletter!

Jetzt registrieren:

[www.trillium.de/services/newsletter](http://www.trillium.de/services/newsletter)



- Aktuelles zur Diagnostik bei COVID-19
- Ausgewählte Fachartikel bereits vor Drucklegung online verfügbar
- Mitteilungen unserer Partnerverbände
- Veranstaltungskalender
- Leitlinien, Gesetzesänderungen, Vergütung

## QuIP-Ringversuche „PLUS“

# Qualitätssicherung für die Pathologie

Im Jahr 2004 gaben die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und der Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) den Startschuss zur Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP). Die QuIP bietet eine ganzheitliche Qualitätssicherung: Sie beginnt mit Pilotverfahren und ausgewählten Instituten bei neuen Biomarkern und überführt diese in wiederkehrende Ringversuche für die tägliche Routinearbeit. Außerdem entwickelt die QuIP Infoportale zu Scores, Cut-offs und Therapieoptionen bei verschiedenen Markern. In der Vor- bzw. Nachbereitung der Ringversuche führt die QuIP Online- und Präsenzseminare durch – ein Zyklus, der immer wieder neu Schulungsbedarf identifiziert und dazu Qualifikationserwerb anbietet. Das Konzept des Qualitätssicherungs-Monitors wird derzeit für den Biomarker PD-L1 angeboten. PathologInnen wird der Abgleich der persönlichen Ergebnisse im Vergleich mit dem fachlichen Umfeld ermöglicht (Benchmarking). Damit liegt ein umfassendes Qualitätskonzept in Europa vor – QuIP steht somit für Quality in Pathology.

**Schlüsselwörter:** Quality in Pathology, Ringversuche, Informationsportale, Benchmarking, QuIP-Monitor, Trainings, KI

### Die QuIP GmbH – Quality in Pathology

Seit Anfang der 2000er-Jahre bietet die QuIP, seit 2016 in der Form der GmbH (Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie GmbH), Ringversuche und Dienstleistungen für die Pathologie an. Ihre Gesellschafter sind der Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP) und die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP). Die QuIP hat es sich zur Aufgabe gemacht, PathologInnen dabei zu begleiten, ihre Untersuchungsergebnisse zu optimieren und bei relevanten fachlichen und organisatorischen Aktivitäten der Qualitätssicherung (QS) zu unterstützen. Die QuIP erweitert kontinuierlich ihr Serviceangebot im Bereich Immunhistochemie und Molekularpathologie. Dazu gehören: die Informationswebsite der QuIP, wiederkehrende und prototypische QuIP-Ringversuche, Onlineinformationsportale, der QuIP-QS-Monitor, Webcasts sowie analoge und virtuelle Seminare und Trainingsangebote. Sämtliche Angebote der QuIP werden in Zusammenarbeit mit fachlich kompetenten PathologInnen konzipiert und durchgeführt. In der modernen Pathologie geht das fachliche Wissen Hand in Hand mit dem neuesten Erkenntnisstand aus Forschung und Wissenschaft. Die Unterstützung durch die Industrie ermöglicht dabei die professionelle Umsetzung. Die QuIP erweitert kontinuierlich ihren Service durch entsprechende Angebote zur Qualitätssicherung und ist dazu mit Partnern aus Wissenschaft, Industrie und Praxis in ständigem Austausch. Für 2021 wird die Akkreditierung der QuIP nach DIN EN ISO/IEC17043 erwartet.

### QuIP-Ringversuche

Ein Ringversuch ist ein geschlossener Eignungs- oder Leistungstest in einer Gruppe von TeilnehmerInnen (DIN EN ISO/IEC 17020). Ringversuche zertifizieren die korrekte Analyse und gegebenenfalls Interpretation des jeweiligen Biomarkers. Die TeilnehmerInnen erhalten von der QuIP die notwendigen

Testsets für die Analysen. Alle Ergebnisse werden bei der QuIP gesammelt und statistisch aufbereitet. Der Vergleich erlaubt es, Aussagen über die Analysequalität und bei bestimmten Ringversuchen auch über die Färbequalität der Beteiligten zu machen. Mit dem erfolgreichen Abschluss eines Ringversuchs erhalten die Teilnehmenden ein Zertifikat. Die QuIP bietet ein breites Spektrum an wiederkehrenden und prototypischen (auf Routine-Ringversuche vorbereitende Ringversuche bei neuen Biomarkern) Ringversuchen im Bereich Immunhistochemie und Molekularpathologie an ([www.quip.eu](http://www.quip.eu)). Regelmäßig werden beispielsweise Ringversuche zur PD-L1-Expressionsbestimmung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) angeboten. Prototypische PD-L1-Ringversuche zum Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), zum Urothelkarzinom und zum dreifach negativen Mammakarzinom (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) wurden bereits durchgeführt. Die QuIP erweitert jährlich ihr Angebot um mehrere neue Ringversuche.

### QuIP-Informationsportale

Vor einer Therapieentscheidung wird bei bösartigen Tumoren oft eine weitere spezielle Gewebediagnostik durchgeführt. Dafür hat sich der Begriff Companion Diagnostics herausgebildet. Dabei werden geeignete Biomarker im Hinblick auf die jeweilige klinische beziehungsweise therapeutische Fragestellung eingesetzt. Durch diese vorgeschaltete Diagnostik können individuelle Merkmale der Tumoren und Fehlfunktionen auf genetischer, molekularer oder zellulärer Ebene identifiziert werden. Einige Biomarker liefern darüber hinaus noch Informationen über den Krankheitsverlauf oder geben Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Behandlung. PD-L1 ist aktuell ein sehr relevanter Biomarker für die Immuntherapie. Die Ergebnisse der Ringver-



suche zeigen, dass die korrekte Färbung und Interpretation nicht trivial sind. Um die PathologInnen bei der Auswertung der PD-L1-Färbungen verschiedener Tumorentitäten zu unterstützen, hat die QuIP bereits 2019 das PD-L1-Informationportal als Instrument der Qualitätssicherung entwickelt ([www.pdl1portal.eu](http://www.pdl1portal.eu)).



Abb. 1: Screenshot PD-L1-Portal

Dieses Portal erläutert Scores und Cut-offs. Referenzschnitte können als Vergleich zu den Färbungen herangezogen werden. Nach einer Einführung sehen die BesucherInnen eine entitätsspezifische Tabelle, die Aussagen zu Cut-offs und Scores sowie die damit verbundenen Zulassungen von Medikamenten darstellt. Theoretische sowie praktische Hinweise zur Auswertung mittels der PD-L1-spezifischen Scores (Tumor Proportion Score (TPS), Combined Positive Score (CPS) sowie dem Immun Cells Score (IC)) werden aufgeführt. Das Portal bietet den BesucherInnen eine allgemeine Einleitungsseite zur PD-L1-Diagnostik sowie Unterseiten zu spezifischen Entitäten: NSCLC, Urothelkarzinom und HNSCC. Die Ergänzung des Portals um weitere Entitäten ist in Arbeit.



Abb. 2: Screenshot QS-Monitor

### Benchmarking mit dem QuIP-QS-Monitor

Der QuIP-QS-Monitor bietet die Möglichkeit, durch Nutzung von diagnostischen Ergebnissen durch die teilnehmenden Institute in einer zentralen Datenbank einen Benchmark zu erstellen. Auf der Basis dieser gesammelten Daten werden statistische Auswertungen erstellt, die den Teilnehmenden

ermöglichen, Ergebnisse ihrer Arbeit vergleichend zu bewerten. Dabei kann der Vergleich sowohl mit eigenen Resultaten aus früheren Testungen auf Zentrumsebene als auch mit dem aktuellen bundesweiten Durchschnitt erfolgen. So können teilnehmende Einrichtungen schnell auf Auffälligkeiten reagieren, die Wirksamkeit der ergriffenen Maßnahmen zeitnah bewerten und die Qualität ihrer Arbeit sichern. Die große Anzahl an Datensätzen ermöglicht viele detaillierte und statistisch belastbare Analysen, die sonst nur großen und sehr großen Institutsverbänden möglich wären. Auf der Homepage der QuIP finden sich ein ausführliches Videotutorial sowie eine Dokumentation zum QuIP-QS-Monitor in Form eines Handbuchs, das den Aufbau des Monitors mit seinen Grafiken und Auswertungen verdeutlicht.

### Fachlicher Dialog – QuIP-Seminare und Trainings

QuIP-Seminare und Trainings vertiefen den fachlichen Dialog. Die Veranstaltungen werden über den QuIP-Newsletter sowie die Website der QuIP („Veranstaltungskalender“) aktuell ausgeschrieben. Die Seminare bieten den Teilnehmenden Möglichkeiten zur Vorbereitung und fallbezogenen Nachbereitung der angebotenen Ringversuche. In der Regel werden die Onlineseminare im Anschluss allen PathologInnen als Webcast zur Verfügung gestellt.

### Künstliche Intelligenz für die Pathologie der Zukunft nutzen

Die QuIP unterstützt als Konsortialpartner das vom Bundeswirtschaftsministerium geförderte Projekt EMPAIA, dessen Ziel der Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) in Deutschland ist. In diesem gemeinschaftlichen Digitalisierungsprojekt wird der Einsatz von KI in der Pathologie vorangetrieben (EMPAIA-Konsortium 2019). Hierzu sollen die Zertifizierungs- und Zulassungsprozesse für Diagnostik-Hersteller vereinfacht werden. Zusätzlich zum Monitor arbeitet die QuIP daran, die digitale Entwicklung im beruflichen Alltag nutzbar zu machen. Zur Überprüfung und Weiterentwicklung der persönlichen Interpretationsleistung von Färbungen arbeitet die QuIP an einem Konzept von Onlinetests, bei denen gescannte Präparate zur Verfügung gestellt werden, die von den BesucherInnen ausgewertet und interpretiert werden. Diese Auswerterversuche sollen die Möglichkeit bieten, den eigenen Wissensstand zu überprüfen. Das Konzept der analogen Auswerterversuche hat sich bei den Mamma-Ringversuchen bewährt. Der Schritt in die Digitalisierung von Auswerterversuchen ermöglicht eine personalisierte, terminungebundene Teilnahme von Instituten oder auch individuellen PathologInnen. Digitale Auswerterversuche werden voraussichtlich 2021/2022 im Bereich Mamma sowie PD-L1 von der QuIP angeboten werden.

Die Literatur kann bei der Verfasserin angefordert werden.

Elisabeth Jacob

Projektmanagerin, Schwerpunkt PD-L1

QuIP Qualitätssicherungsinitiative in der Pathologie

Tel. +49 30 9210717-14, [jacob@quip.eu](mailto:jacob@quip.eu)

Digitale Pathologie

# Treiber der Automatisierung


Gabriele Egert

Jetzt leben wir seit über einem Jahr in einer Pandemie, die unser aller Leben ziemlich auf den Kopf stellt. Eine Folge davon ist eindeutig eine Beschleunigung der Digitalisierung in vielen beruflichen und auch in privaten Bereichen. In der Pathologie gab es schon lange sehr gute Gründe für eine Digitalisierung – und wenn sie „nur“ der Entlastung der Pathologen von den zeitraubenden Fahrten dient, die diese Unternehmen, um externen Laboren ihre fachliche Expertise zur Verfügung zu stellen.

Es gibt auch durchaus Gründe für die zögerliche Digitalisierung, gerade in der Pathologie. Einer liegt in den riesigen Datenmengen, in den Milliarden von Pixeln, die anfallen, um ein digitales Abbild eines histologischen Gewebeschnittes zu erstellen. Unserer tabellarischen Gegenüberstellung digitaler Scanner (Heft 2/2019) kann man entnehmen, dass es an dieser Stelle noch große Unterschiede gibt. Außerdem gibt es Bestrebungen, durch „Herausrechnen“ von durch die Färbung

verursachten Daten das Volumen weiter zu reduzieren. Große Hoffnungen liegen auf den Methoden der Künstlichen Intelligenz, die zukünftig die Bildgebung weiter revolutionieren werden.

Diese Datenmengen müssen – eventuell in einer Cloud – gespeichert, ausgewertet, mit Kollegen geteilt und letztendlich über einen langen Zeitraum archiviert werden. Dafür sind dann auch entsprechende Datenschutzmaßnahmen erforderlich, wie sie ja mittlerweile in der Datenschutzgrund-



**BASYS**  
**DATA GmbH**

**Pathowin+**  
Das etablierte Laborinformations- und Administrationssystem für die Arbeitsabläufe und Prozesse in der Pathologie.

**Basys Data GmbH**  
Frobenstrasse 37  
4053 Basel  
+41 (0)61 683 01 70  
info@pathowin.ch  
www.basysdata.ch

**HAMAMATSU**  
PHOTON IS OUR BUSINESS

**Hochdurchsatzscanner NanoZoomer S360**

Der NanoZoomer S360 digitalisiert Objektträger mit sehr hoher Auflösung und Geschwindigkeit. Jeder Scan besteht typischerweise aus Milliarden von Pixeln, die alle entscheidenden Informationen der ursprünglichen Probe enthalten.

Diese hochauflösenden digitalen Bilder werden genutzt, um sie zu analysieren, zu kommentieren, abzurufen oder über ein Netzwerk, z. B. zur Zweitdiagnostik, zu teilen. Routineaufgaben können automatisiert werden, um die Zeit und das Know-how Ihrer Pathologie effizienter zu nutzen.

- Kapazität: 360 Slides
- 40x Mode (15 x 15 mm): bis zu 82 Slides/h (bei fünf Fokuspunkten)

Weitere Informationen finden Sie unter [www.nanozoomer.com](http://www.nanozoomer.com)



**Kontaktinformation**

HAMAMATSU PHOTONICS Deutschland GmbH • Dr. Erk Klopp  
eklopp@hamamatsu.de • www.hamamatsu.com

# Sysmex – Ihr Partner für die Digitalisierung Ihrer Routinepathologie

In den vergangenen Jahren hat die Digitalisierung in Pathologie-Laboren entscheidende Fortschritte gemacht. Moderne Technologien gestalten den Arbeitsplatz des Pathologen neu und erleichtern durch die digitale Verfügbarkeit aller Informationen die tägliche Routine.

Mit Sysmex an Ihrer Seite haben Sie einen starken Partner für die Digitalisierung Ihrer Routinepathologie. Als weltweiter Marktführer im Bereich Blut- und Urindiagnostik hat Sysmex die Automatisierung im diagnostischen Zentrallabor entscheidend vorangetrieben und hat diese jahrzehntelange Erfahrung erfolgreich in den Bereich der histopathologischen Diagnostik übertragen.



Mit der Markteinführung des neuen Diagnostik-Portfolios für die Pathologie, der DX-Serie, steht ein integrierbares und leistungsfähiges Gesamtpaket zur Verfügung.

## Slide-Scanner der DX-Serie für jeden Einsatz

Für eine teilweise oder vollständige Digitalisierung ist es am effizientesten, wenn Slide-Scanner an die unterschiedlichen Anforderungen angepasst sind. Zum einen gilt es, einen hohen Durchsatz schnell und zuverlässig abzuwickeln, zum anderen spielen auch die Anbindung externer Standorte oder die Möglichkeit der Schnellschnittendiagnostik eine große Rolle. Unser breit aufgestelltes Portfolio ist vollständig integrierbar und eine einheitliche Bediensoftware sorgt für die sichere und einfache Zusammenarbeit der Scanner im Verbund. Dabei erfüllen wir alle QM-Anforderungen an einen standardisierten Workflow auf Basis der Leitlinien des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V.

## Befunden am Bildschirm

Mit der Digitalisierung der Objektträger werden die bestehenden Grenzen der klassischen Befundung überschritten: Als virtuelles Mikroskop ist der ClinicalViewer Teil des ergonomischen und effizienten digitalen Befundungsarbeitsplatzes. In das Pathologieinformationssystem CaseManager integriert bietet er Funktionen wie die parallele Darstellung mehrerer Schnitte eines Falles oder die direkte Einbindung der Diagnostic Applications zur einfachen

Quantifizierung von IHC-Färbungen. Zudem ermöglichen digital vorliegende Schnitte die standortunabhängige Befundung und den unkomplizierten Austausch mit externen Kollegen.

## Datenmanagement

Mit CaseManager und SlideStorage DX wird eine skalierbare und standortübergreifende Vernetzung von Scannern und Befundungsarbeitsplätzen möglich. Neben dem Zentralstandort lassen sich Scanner und Arbeitsplätze auch an Außenstandorten oder angeschlossenen Krankenhäusern einbinden. Über die CentralLogService Application ist ein zentrales Monitoring der Scanner möglich. Für eine Integration in die etablierten Labor- und Befundungsabläufe lässt sich das DX-System selbstverständlich in Ihr bestehendes Pathologieinformationssystem einbinden.

Seit über 50 Jahren stehen wir als kompetenter und zuverlässiger Partner bei der Planung und Umsetzung von Automationsprojekten an der Seite unserer Kunden. Überzeugen Sie sich von unserer Lösung für die Routinepathologie bei einem gemeinsamen Besuch einer ausgewählten Referenzinstallation.



*Einfache und standortübergreifende Zusammenarbeit dank Digitalisierung der histopathologischen Routine*

## Kontaktinformation

Sysmex Deutschland GmbH • Dr. Olaf Scheel • Tel. +49 174 3787092 • [scheel.olaf@sysmex.de](mailto:scheel.olaf@sysmex.de) • [www.sysmex.de/digitalepathologie](http://www.sysmex.de/digitalepathologie)

verordnung (DSGVO) festgelegt sind. Und es wird natürlich ein flächendeckend starkes Mobilfunknetz benötigt, mit dem die Datenübertragung innerhalb angemessener Zeiten realisierbar ist. Außerdem müssen die Pathologen Vertrauen zu dem aufbauen, was sie da nicht unter dem Mikroskop, sondern am Bildschirm sehen. Nicht vergessen darf man die Kosten, oder die Sorge vor hohen Kosten; auch diese werden vermutlich eine Rolle spielen.

**Die Basis**

Die Basis der digitalen Pathologie sind die Slidescanner (s. S. 22 und S. 23), welche die mikroskopischen Ansichten der eingebetteten und gefärbten Gewebeschnitte in ein digitales Abbild überführen und in diesem Format zur Befundung am Bildschirm aufbereiten. Es gibt viele Möglichkeiten für den Einsatz eines digitalen Scanners im Pathologie-Labor. Sie können beispielsweise über Nacht laufen, sodass am nächsten Tag gleich mit der Auswertung der Bilder begonnen werden kann. Sie können aber auch – wieder für den Einstieg in die Digitalisierung – zur platzsparenden Archivierung der bereits befundeten Schnitte eingesetzt werden. Es gilt, in einer Zeit, in der das diagnostische Volumen kontinuierlich steigt, Fachpersonal Mangelware ist und auch der Nachwuchs fehlt, die vorhandenen Ressourcen geschickt zur Entlastung der Pathologen einzusetzen. Da hilft die Digitalisierung.

**Schrittweise Integration**

Der Weg in die Digitalisierung scheint steinig zu sein. Zumindest gehen die Hersteller von Slidescannern mittlerweile dazu über, den Pathologie-Laboren Beratung bei der Integration von digitalen Arbeitsschritten in ihr bestehendes analoges Labor anzubieten (S. 25). Die Empfehlung zielt hierbei darauf ab, die Digitalisierung in kleinen Schritten für einen gut abgrenzbaren Bereich zu beginnen. Das könnte z. B. ein kleine Labor-Dependance mit einem niedrigen Aufkommen an Gewebeschnitten, ein Arbeitsplatz mit relativ geringem Probenaufkommen oder ein Teilprozess eines Labors sein. Die so gesammelten Erfahrungen können dann in die weiteren Digitalisierungsschritte einfließen. Ein im kleinen Rahmen etablierter Prozess lässt sich dann innerhalb des Labors schrittweise auf alle relevanten Prozesse ausdehnen. Die Digitalisierung der Pathologie befindet sich wahrscheinlich am Beginn einer exponentiellen Wachstumsphase, beschleunigt durch die aufgrund der Corona-Pandemie deutlich veränderten Rahmenbedingungen.

**Digitalisierung und Automatisierung**

Es hat einen Grund, dass in dieser Produktübersicht neben den Anbietern digitaler Scanner auch zwei Anbieter von Pathologie-Informationssystemen vertreten sind. Denn diese unterstützen den gesamten Workflow mit den notwendigen Informationen zu Auftrag und Arbeitsplatz, mit Expertensystemen zur Unterstützung der Befundung, sorgen für die optimale Einbindung von Laborautomaten und vielem mehr – und zwar unabhängig davon, ob es sich um einen digitalen oder analogen Arbeitsplatz handelt. Sie erlauben einen schnellen Gesamtüberblick über das Labor und geben den Blick frei auf die Bereiche, die beispielweise gut digitalisiert werden können. Diese Systeme sind das digitale Rückgrat eines Labors. Somit ist ein modernes, stabiles und an den Workflow anpassbares Pathologie-Informationssystem das Fundament, auf dem die Digitalisierung der Pathologie aufbaut.

Die Digitalisierung ist ein – sicher großes – Teilgebiet der Automatisierung, die in allen Laborbereichen der medizinischen Diagnostik voranschreitet. Wie ein solches Gesamtkonzept aussehen kann, wie die Pathologielabore bei der standortübergreifenden Umsetzung unterstützt werden können, stellt der Anbieter auf S. 23 in seiner Grafik sehr übersichtlich dar. Dieses Szenario zeigt gleichzeitig die Optionen für Teilschritte zur Digitalisierung auf. 🌸



**NEXUS / PATHOLOGIE: ein modernes und umfassendes Informationssystem**

Vom Materialeingang bis zum Befundversand und der Abrechnung können alle fallbezogenen Daten jederzeit schnell und einfach abgerufen werden. NEXUS / PATHOLOGIE lässt sich ganz nach Bedarf zu einem integrierten Gesamtsystem zusammenstellen, z. B. durch Ergänzung des elektronischen Order Entry Systems LAURIS von NEXUS.

Die vorhandene IT-Infrastruktur und Spezialgeräte wie Mikroskopkameras, Immunfärber, Kapsel-/Objekträgerdrucker oder Slide Scanner können dabei genauso integriert werden.



Transparente Prozesse sorgen für effiziente und effektive Arbeitsabläufe – auch zu den Einsendern.

**Kontaktinformation**

NEXUS AG • Rainer Doert • Tel. +49 2102 5515-211  
rainer.doert@nexus-ag.de • www.nexus-pathozyto.de

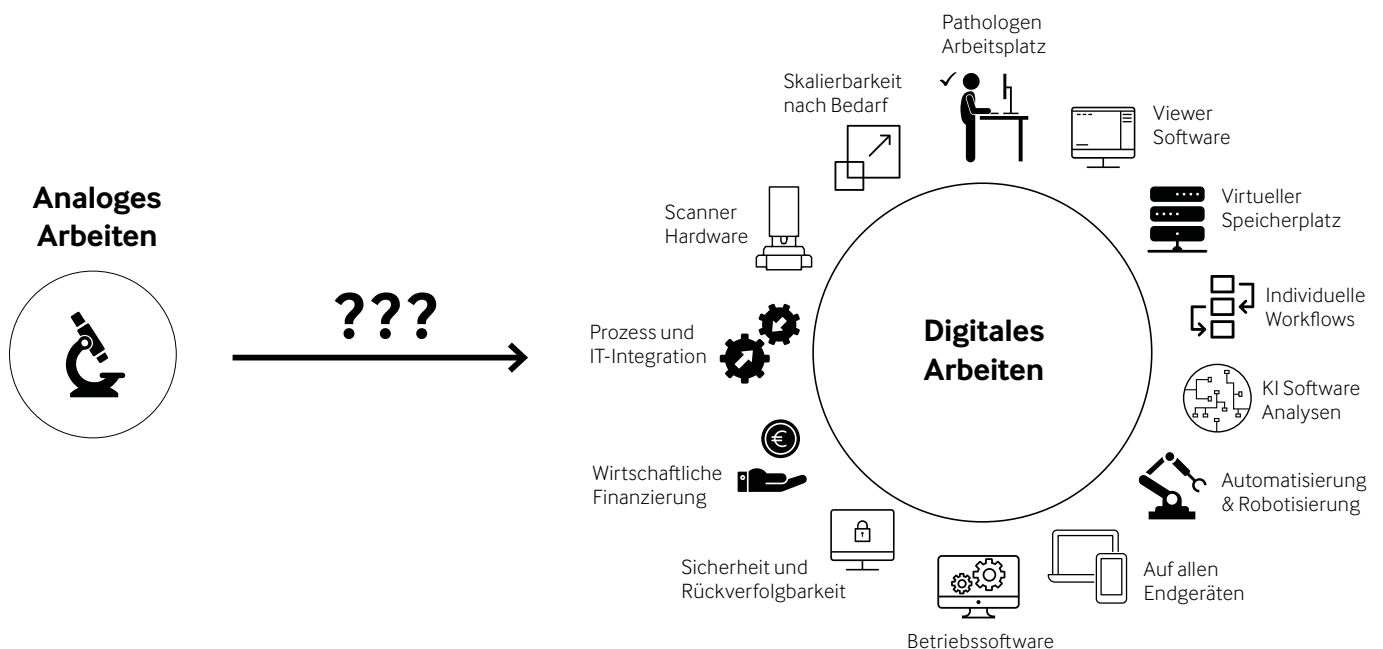


Dr. Gabriele Egert  
Mitglied der Redaktion



# Digitalisierung ja. Aber wie?

Der Weg zu einem digitalen Labor kann steinig sein.  
Wir finden zusammen die passende Strategie.



## Digitalisierungsanalyse – Pathologie


Digitalisierung ist in aller Munde, und auch Ihr Labor kann von der erhöhten Flexibilität und Effizienz durch die automatisierten und digitalisierten Arbeitsabläufe profitieren.

Die Umstellung auf eine digitale Arbeitsweise stellt jedoch viele Pathologien vor diverse Herausforderungen.

In dieser Phase stehen wir Ihnen zur Seite. In drei Schritten erstellen wir für Sie einen Digitalisierungsfahrplan, mit dem Sie einen reibungslosen Übergang zum digitalen Labor umsetzen können.

## Wie können Sie starten?

Vereinbaren Sie unverbindlich einen Termin mit uns oder schreiben Sie uns eine E-mail.

 Telefon: +49 (0) 8161 976 93 99

 E-mail: [sales@precipoint.de](mailto:sales@precipoint.de)

LIS und Order Entry

# Schnittstellen überall

Gabriele Egert und Harald Maier

Auch die Laborinformationssysteme (LIS) bleiben nicht unbeeinflusst von der Corona-Pandemie. Die Labore, die unter Hochdruck die Vielzahl von Assays rund um SARS-CoV-2 und COVID-19 bewältigen, dabei auch immer wieder in kürzester Zeit Anpassungen der Teststrategie erleben und darüber hinaus auch noch die Standarduntersuchungen aus anderen Bereichen aufrechterhalten müssen, benötigen dringend Anpassungen ihrer LIS, die diese Aufgaben unterstützen.

Fünf Laborinformationssysteme von vier Herstellern sind im aktuellen Update unseres tabellarischen Vergleichs vertreten. Die Hersteller haben Funktionalitäten umgesetzt, die durch Anforderungen aus der Pandemie forciert wurden und werden, beispielsweise die Schnittstelle zur Corona-Warn-App. Es handelt sich allerdings eher um die Beschleunigung eines bereits eingeschlagenen Weges, als um vollkommen neue Anforderungen. Denn auch auf die Entwicklung der

Laborinformationssysteme übt die Digitalisierung seit längerem Druck aus.

### Funktionalität des Jahres

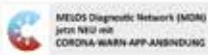
Schnittstellenkommunikation könnte die Funktionalität des Jahres werden, wenn eine solche gekürt würde. Zumindest ist sie das Thema der aktuellen tabellarischen Übersicht. Dabei handelt es sich um elektronische, also digitale Kommunikation zwischen Systemen mit unterschiedlicher Datenstruktur. Damit Informationen ver-



### Digitale Diagnostik – LIS-Standards für Ihre Zukunft

MELOS ist seit mehr als 30 Jahren Innovationsführer und einer der Marktführer für Laborsoftware.

Wir entwickeln hochskalierbare, modulare Verbundlaborsysteme und gestalten/optimieren Prozesse im Rahmen von Digital Health-/Vernetzungsprojekten.



**MELOS-Diagnostic Network (MDN)** professionalisiert die kommunikative Vernetzung von Einsender – Labor – Patient – B2B-Firmen durch Order-Entry, Scans von weltweiten Ausweisen, Kopplung von AIS, KIS oder Businessdaten (Personal-/Gesundheitsakte), Warn-App/Meldewesen, ergänzt durch hochaktuelle Befundinterpretationen, höchste IT-Security, Verschlüsselung und Client-/Server-Zertifikate.

**MDN-Neuerungen:** Patienten-Login, Webshop, Einbindung B2B, betriebliches Gesundheits-Management ([www.corona-auftrag.de](http://www.corona-auftrag.de), [www.corona-befund.de](http://www.corona-befund.de), [www.geimpft.de](http://www.geimpft.de)).

**Kontaktinformation**

MELOS GmbH • Andreas Manntz • Tel. +49 8238 9611-0  
[info@melosgmbh.de](mailto:info@melosgmbh.de) • [www.melosgmbh.de](http://www.melosgmbh.de)



### Gesamtkonzept für Labor und Pathologie

Mit NEXUS ist eine **vollständige Digitalisierung** aller Prozesse in Laboren und Pathologien möglich. Die **Informationssysteme** NEXUS / SWISSLAB bzw. NEXUS / PATHOLOGIE bilden die Basis.

Die effiziente Verbindung zum Behandlungsort, den Krankenhausstationen und Einsendern ist mithilfe des Order Communication Systems LAURIS zur Auftrags- und Befundkommunikation möglich. Für eine **prozessorientierte Gesamtlösung** für Labore können weitere Lösungen der NEXUS-Gruppe kombiniert werden.

ONE / NEXUS – die starke Kombination für einen ganzheitlichen Blick auf den Patienten und der wertvolle Beitrag zu einer modernen Diagnostik.



**Kontaktinformation**

NEXUS AG • Guido Hetmainczyk • Tel. +49 172 3117569  
[guido.hetmainczyk@nexus-ag.de](mailto:guido.hetmainczyk@nexus-ag.de) • [www.nexus-swisslab.de](http://www.nexus-swisslab.de)

ständig ausgetauscht werden können, muss festgelegt werden, welche Information von System A der Information von System B entspricht. Natürlich ist das schon sehr lange Thema und funktioniert auch. Aber jetzt nimmt die Schnittstellenthematik Fahrt auf, z. T. in neue Richtungen.

Ein typisches Beispiel ist die DEMIS-Schnittstelle (Deutsches elektronisches Melde- und Informationssystem für den Infektionsschutz), mit deren Hilfe Meldungen im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes elektronisch an das RKI gemeldet werden. Weiter gehören dazu Schnittstellen zur Corona-Warn-App, zu mobilen Apps zur Patienten- und Auftragserfassung oder auch Befund-Apps, mit denen die behandelnden Ärzte jederzeit über Smartphone oder Tablet Laborergebnisse abfragen können. Inzwischen wird über Apps sogar die Kommunikation

zu den Patienten direkt aufgebaut. Dabei geht es um Befundauskunft, aber auch um den Bezahlvorgang privat in Auftrag gegebener Laborleistungen, z. B. über Paypal oder mit Kreditkarte. Alles Dinge, die jetzt dringender denn je benötigt werden, auch unter dem Aspekt, dass nicht jede Laboruntersuchung von der Krankenkasse bezahlt wird.

Laborinformationssysteme bieten zudem eine Vielzahl an fachgebietsspezifischen Modulen an. Eines verfügt beispielsweise über ein Zytologie-Modul, das wiederum Schnittstellen zu organisierten Krebsvorsorgeprogrammen benötigt, sofern diese laborrelevant sind.

Es wäre nicht fair, die Funktionalitäten unerwähnt zu lassen, die von Herstellern der Laborinformationssysteme seit Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt werden. Auch dazu zählen Schnittstellen,

beispielsweise im Rahmen der Laborautomation zur Integration von Laborstraßen, von Pipettierrobotern, Probenverteilungssystemen oder zu den zahlreichen Point-of-Care-Geräten, die auf den Stationen oder in den Funktionsbereichen der Krankenhäuser zum Einsatz kommen. POC-Geräte können wahlweise über eine Middleware oder direkt über das Laborinformationssystem angebunden werden. Bei der Anbindung über das LIS direkt ist es wichtig, dass die Gerätesteuerung im Sinne einer Fernwartung und darüber hinaus auch zur Überwachung der Qualitätssicherung genutzt werden kann.

**Nur nicht den Überblick verlieren**






Labore sehen sich ganz aktuell einer neuen Herausforderung gegenüber. So kann

➔ Weiter auf Seite 30



## Digitales Management für Labore

Unsere modulare Laborsoftware lässt sich individuell auf Ihre Bedürfnisse anpassen.

-  Mikrobiologie  
Virologie
-  Humangenetik
-  Abrechnung
-  Toxikologie
-  Onlines
-  Befundlogistik
-  Blutdepot
-  Hygiene
-  Pathologie  
Zytologie
-  Laborautomatisierung



Wir sind  
Komplettanbieter | Zukunftssicher | Unabhängig | Experten

Medat Laborinformationssysteme | +49 (89) 126808-0 | [vertrieb@medat.de](mailto:vertrieb@medat.de) | [www.medat.de](http://www.medat.de)

Die Tabelle basiert auf Herstellerangaben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit.

		MEDAT Computer-Systeme GmbH www.medat.de	MELOS GmbH www.melosgmbh.de
Systemdaten	Produktname	Medat David / QuickCom / QuickPrax	MELOS-Laborsystem
	Systemarchitektur	Client/Server, Terminalserver (Citrix o. ä.)	Client/Server, nativer Windows-Client (V25), Applikationsserver für Clients optional
	Betriebssystem: Server	Unix	SLES
	Betriebssystem: Clients	Linux, Windows, macOS	SLES, openSUSE, Ubuntu, Windows
	Programmierungsumgebung	C, C++, Java, Perl	C/C++; MDN: PHP/HTML; Z-Modul: Java
	Datenbank, Reporting- und Auswertungssysteme	Oracle Database ASFU und ESL (relational), SQL-Abfragen mit Quickstat	Oracle ESL (relational); proprietäre und 3rd-party-Abfragewerkzeuge (Views), MySQL
	Sonstiges	mehrmantantenfähig	Protokollierung aller Änderungen in Stammdaten und Auftrag, Auftragstrace
Labororganisation	Dokumentenmanagement (zusätzlich zum Standard) <sup>a</sup>	proprietäres DMS (auch png, jpg, tiff) für alle Dokumente inkl. SMS, HL7, Bilder (inkl. Bildbearbeitung), externes DMS optional	Archiv- u. Grafiksriver f. Befunde, Rechnungen, MDN als Archiv, ext. Archiv opt. Z-Modul: Archivierung aller Dokumente
	Workflow-Unterstützung, Steuerung	Mitarbeiterschulung (eLearning), automat. Archiv inkl. Nachforderung (z. B. Roche p701), Befunderstellung & Validation (Expertensysteme), Probenmanagement, dyn. Barcodes, Reagenzchargenverwaltung, ext. Textverarbeitung (z. B. Arztbriefschreibung)	Monitoring Aufträge, Restelisten, Validation, Befundung, grafische Workflow-Darstellung, Notfallmonitoring, Proben- und Nachforderungsmanagement, Integration Kühlarchive, internat. Stammdatenserver (Vers.), Z-Modul: Dysplasiesprechstunde
	Leistungsabrechnung (zusätzlich zum Standard) <sup>b</sup>	KVDT, Privat abrechnung, Sammelabrechnung, gesonderte P(LG)-Abrechnung, elektron. Verbuchen, Leistungsübertragung in alle KIS, Mandantenfähigkeit, Mahnwesen, alle Abrechnungsarten in einem Auftrag	für alle Module; KV, Monats-/Sammelrechnung, DFT (HL7-Nachricht), Privat und LG, elektronisch opt.; MDN: PayPal, Kreditkarte, Patienten-Login, Webshop, XRechnung (2021)
	Unterstützte Normen und Richtlinien	Rili-BÄK, Eucast, CLSI, Rili-BV, GOÄ, Kritis, EBM, IVDT, IVD-R, DSGVO, ISO 15189, ISO 17025	Rili-BÄK, GLP, DIN-ISO-Orientierung, KV-Zert., KRITIS, DIN ISO 9001 (2021/22)
	Datenschutzkonzept	verschlüsselte Kommunikation (SSH, VPN, PGP, SSL/TLS), Oracle TDE, kaskadierte Firewalls, DMZ, DaSi (gespiegelte Platten, auch extern, dedizierte NAS-Systeme, ORM), Zugriffsrechte n. Rollenkonzept, Löschfkt. nach Ablauf v. Aufbewahrungsfristen	DSGVO-Auskunftsmodul, Benutzerauthentifizierung (MDN: Zwei-Wege-A.), Zugriffsrechte n. Rollenkonzept, Datenhaltung und -transfer SSL-verschlüsselt, Zugriffsprotokoll, Pentest 2020/21, DIN ISO 27001 (2021/22)
Integration/Vernetzung	Schnittstellenprotokolle	ASTM, HL7, FHIR, LDT 2, LDT 3, DEMIS, Corona-Warn-App, Befundapps (Eigen- & Fremd), Anbindung sämtl. Geräteschnittstellen	LDT2-3.x, HL7, XML, RESTAPI, KVDT, ASTM, Demis, Corona-Warn-App, oKFE-S. (IQTIG), Darmkrebs-S. (XML)
	Order Entry inkl. User-Verwaltung (zusätzlich zum Standard) <sup>a</sup>	für KH und niedergelassene FÄ, Anbindung Fremdsysteme mgl., materialelektives oder -unselektives Anfordern, Auftrags erfassung im Labor (manuell, Kartenleser, Scansysteme), Stationskommunikation f. Klinik, Datenbankauswertungen	MDN: HL7-LDT-WEB, CSV-Importe, regelbasierte Anforderungen, zentrale Nummernvergabe, dezentraler Barcode-Druck, papierlos, B2B-Plattform Gesundheitsmanagement, SOPs möglich
	Befundrückmeldung	Schnittstellen zu allen gängigen KIS u. AIS, im Webbrowser verschlüsselt, Befunddruck inkl. einsenderspez. Tourenverwaltung	Befundrückmeldung an AIS, DiMu, Push-Benachrichtigung, Statusmeldungen, Faxfunktion
	Laborvernetzung (Multi-Labor-Konzept)	nicht limitiertes Mehrhauskonzept, mehrere Standorte – ein Server, Schnittstellen zu Fremdlaboren, elektronische Unterstützung Fremdversand	mehrmantantenfähig, Organisation von Laborverbund und Cluster (Außenstellen, Kliniken, Mandanten), Gateway-Server (mirthconnect)
	Fachgebietsspezifische Module (zusätzlich zum Standard) <sup>c</sup>	Hämostaseologie, Hygiene, Serologie, Blutdepot, Immunhämatologie, Molekularbiologie, Pathologie, Zytologie, Toxikologie, Humangenetik	Immunhämatologie, Hygiene, Zytologie (Z-Modul), Umwelt-, Studien-, Veterinärlabor, Genetik, Pathologie, Serologie
	POCT-Einbindung	div. Middleware-Lösungen, Direktanbindung	POCT über Gateway-Server (GWS)
	Einbindung von Laborstraßen/Automationssystemen	alle auf dem Markt vorhandenen Laborstraßen und -automationssysteme, intelligente Steuerungs- und Automationskonzepte	Direktanschluss aller Systeme, OCS mit Weichenbetrieb für „sanfte“ Alt-LIS-Ablösung, intelligente Probenverteilung
	Sonstiges		multilingual, Z-Modul: Weiterbehandlung/Sprechstunde in einem Fenster
	Alleinstellungsmerkmale, Besonderheiten	Komplettanbieter im Labor, gemischte Aufträge möglich, ERP-/CRM-Export, eigenentwickeltes DMS, tageszeitabhängiges Turnaround-Time-Modul, materialbasiertes Sample-Tracking, Langzeit- und Kurzzeitar-chivierung mit Auswertung, QK (Rili-BÄK inkl. Mikrobiologie, zertifiziert nach ISO 9001)	All-in-One-Labsolution: skalierbar (max. 50.000 Aufträge/Tag); hochkomplexe, -skalierbare modulare Laborverbundsysteme, digitale Diagnostik (europ. Ausweispapiere, Pandemie, Webshop), Anschluss Fremdsysteme, hohe Interoperabilität (SAP, Datev, Navision, CRM, SOP, Warenwirtschaft, ERP...)

Standardumfang: <sup>a</sup> Formate pdf/doc, Fax/Mailbefunde <sup>b</sup> KVDT = Kassenärztliche Vereinigung-Datentransfer, PVS = Privatärztliche Verrechnungsstelle, FIBU-Schnittstelle (Finanzbuchhaltung) <sup>c</sup> Klinische Chemie / Immunologie / Hämatologie / Mikrobiologie / Virologie



MIPS Deutschland GmbH www.mips.be		NEXUS AG www.nexus-swisslab.de	
GLIMS	MIPS vianova Labor	SWISSLAB	
Client/Server, Fat-/Thin Clients, Server-Virtualisierung möglich	Client/Server, Fat-/Thin Clients WTS/Citrix, Server-Virtualisierung möglich (VM-Ware)	Client/Server, Virtualisierung / Terminal-server / CITRIX	Systemdaten
Linux empfohlen, Windows und AIX möglich	Windows	DB-Server: Windows, HPUNIX, LINUX; Fileserver: WIN 2019/2016	
Windows	Windows	Windows 10	
Progress, .NET, Java	.NET	ObjectStudio, C#, Java, HTML5, .NET, ANGULAR, C++	
Progress, Oracle (relational), Skriptsprache MISPL (Jasper Soft Studio)	Microsoft SQL-Server (relational), Datenbankabfragen über ODBC, Datenmanager	Sybase (relational), SQL Query, XML	
Benutzeroberfläche und Befunde multilingual, Auto-Logout	Benutzeroberfläche und Befunde multilingual, Auto-Logout, SSO-fähig	mehrsprachig, integriertes Wörterbuch	
Bilddateien, grafische Befunde, Rechnungen und Befunde als PDF, Verwaltung von Textbausteinen, SOP-Einbindung	Bilddateien, grafische Befunde, Fremdbefunde als Scan, SOP-Einbindung, Wordvorlagen für Arztbriefe	Dokumenten-Datenbank für alle Dokumente integriert, opt. Schnittstelle zur NEXUS/CURATOR Dokumentenlenkung	Labororganisation
grafische Workflow-Darstellung, komplette Probenverwaltung, automatische Probenfreigabe, Notfallmonitor, Funktionalitäten durch z. B. geschulte Anwender über MISPL ergänzbar	komplette Probenverwaltung, Regelwerke, Notfallmonitor, Versandmodul (inkl. DiMu 10), automatische Probenfreigabe	Workflowbasierte Unterstützung der Arbeitsprozesse: TAT-Monitor, Diagnostische Pfade, Schnittstellen zu Probenverteilungssystemen und Pipettier-Automaten, variable Befunderstellung (PDF) inkl. grafischer Elemente	
für > 20 Länder, DKG-NT, DATEV, Privatabrechnung, Sofortrechnung, Mahnwesen, LG, ASV, Abrechnungssplit, IGeL, GOÄ-/EBM-Regelwerke, Humangenetik, Pathologie	Abrechnung Schweiz, DKG-NT, DATEV, Sofortrechnung, Mahnwesen, IGeL, LG, ASV, Abrechnungssplit, EBM-Regelwerke, Humangenetik	KV-Modul und Privatabrechnung, flexible Tarifwerke GoÄ, EBM usw. Schnittstelle zu Scannersystemen (Drittanbieter), eigenes Scan-Modul	
Rili-BÄK (B1, B2, B5), GLP, ISO15189, ISO 9001:2015, ISO27001, Audit-Trail	Rili-BÄK (B1, B2, B4), Qualab, ISO9001:2015, ISO15189, ISO27001, Audit-Trail	z. B. Rili-BÄK, ISO 13485, ISO 14971, DIN EN 62304	
Benutzerrechteverwaltung (Rollenkonzept), Auto-Logout, Verschlüsselung elektronischer Daten, strenge Mandantentrennung, Hochverfügbarkeit, Backup-Konzepte	Benutzerrechteverwaltung, Auto-Logout, Verschlüsselung von Datenbank und Client-Server-Verbindung, Authentifizierung über Domäne, Hochverfügbarkeit, Backup-Konzepte	rollenbasiertes Nutzerkonzept mit variablen, frei definierbaren Rollen, User-ID + Kennwort, Löschroutinen, verschiedene Backup-Konzepte (Serverseitig), Hochverfügbarkeit	
HL7, LDT2, LDT3 (QMS-zert.), FHIR, XML, CSV, GDT, IHE, KV-Connect, ASTM, DEMIS, oKFE-RL	HL7, LDT2, LDT3 (QMS-zert.), FHIR, XML, CSV, GDT, IHE, KV-Connect, ASTM, DEMIS	HL7, LDT2/3, ELGA, EMS, EDIFACT, DocCom, FHIR, SAP-HCM, DEMIS, Corona-Warn-App	
CyberLab: LIS-unabhängig, Oracle-basiert, für Kliniken, MVZ und AIS, multilingual; Anbindung von Fremdsystemen, Schnittstelle zu Expertensystemen für Befundung, Patientenportal mit 2-Faktor-Authentifizierung; GLIMS: EBM-Regelwerk für Auftrags- erfassung, Transfusionsmanagement auf Station; Promed: Infobox RR, regelbasierte Anforderungen, EBM-Regelwerk für Auftrags- erfassung; Vianova: Infobox RR, EBM-Regelwerk für Auftrags- erfassung		Auftrags-/Probennummernvergabe, Skriptsprache u. Layouttool f. Etiketten/Formulare, Nachforderung, Konserven-anforderung u. Rückmeldung, Apps f. Pat. u. Auftragserfassung m. Nummernvergabe; Pat.-, Proben-, Konservenkontrolle und -dokumentation	Integration/Vernetzung
Befundrückmeldung strukturiert oder als PDF zu gängigen KIS, AIS, Druck, FAX, MAIL oder über CyberLab		Befundrückübermittlung mit Leseprotokollierung, PDF, HL7 ORU, Druck, FAX, MAIL, CHILI-Befundportal (Webbasiert)	
Mandantenlösung auf gemeinsamer oder getrennter Plattform für KH, LG, MVZ, Facharzt und Laborverbände über L2L-Schnittstellen, Mandantentrennung, Proben- tracking, auch intersektorale Mischformen		mehrmandantenfähig (KIS), MULTI-Lab, elektronische Anbindung von Fremdlabor- en (Auftrag/Resultate/Befunde)	
HLA, Hygiene, nosokom. Surveillance, PCR, Blutdepot, Genetik, Pathologie, Toxikologie, Pharmakologie, Transfusionsmanagement, Umweltlabor, Serologie, Veterinärmedizin	IVF-Zentren, Transfusionsmanagement, Hygiene, Veterinärmedizin, Serologie	Hygiene, Immunhämatologie, Blutbank, Spende/Herstellung, Stammzellen, TPLI/HLA, Humangenetik, Neugeborenen- screening, Pathologie/Zytologie	
Anbindung aller marktüblichen Systeme direkt oder über POCT-Server		Anbindung über Middleware von Drittanbietern	
alle gängigen Hersteller inkl. Mikrobiologie, integr. Auftragsaktivierung, QK-Verwaltung Geräte-spezifisch; GLIMS und Vianova: Überwachung von Push-Nachrichten		ja, z. B. Probenverteilungssysteme, Laborstraßen & Pipettierautomaten	
DiMu in Vorbereitung, Responsive Design	DiMu 10/10a Auftragsimport, DiMu 10 Export	Anbindung Analysensysteme über nxiS-Kommunikationsserver	
MIPS-eigenes Pathologie- und Genetik- modul inkl. Stammbaumfunktion, keine kryptischen Konfigurationsfiles, LOINC, installiert in über 20 Ländern, Multi-Discipline, Multi-Site auf einer gemeinsamen Datenbank, Hosting, Support 365/24/7	kurze Implementierungszeit dank einfacher, intuitiver Konfiguration, LOINC, keine Skriptingkenntnisse erforderlich, geringer Wartungsaufwand, multilingual, Support 365/24/7	alle Labormodule aus einer Hand, hoch integrier- u. konfigurierbar; Verfügbarkeit/ Integration/Anbindung von weiteren NEXUS Healthcare-Produkten, z. B. NEXUS KIS, NEXUS PEGASOS Archivsystem (ECM), NEXUS CURATOR QM, NEXUS CHILI Befund- portal, NEXUS CLOUD IT & Managed Services	

Abkürzungen: CRM = Customer Relationship Management; DFT = Detailed Financial Transactions; ECM = Enterprise Content-Management; ERP = Enterprise Resource Planning; ESL = Embedded Software License; MDN = Melos Diagnostic Network; OCS = Online Control Server; ORM = Oracle Recovery Manager; S. = Schnittstelle; SLES = Suse Linux Enterprise Service; TDE = Transparent Data Encryption; Z = Zytologie-Modul

es beispielsweise sein, dass die Mitarbeiter eines Krankenhauses regelmäßig zweimal pro Woche mit Antigen-Assays auf SARS-CoV-2 getestet werden müssen. Da es sich hier nicht um Patienten im engeren Sinne handelt, die bereits im KIS/LIS vorhanden sind, muss eine Patienten-ID erfasst werden, bevor für sie überhaupt ein Auftrag erfasst werden kann. Sind „Patient“ und Auftrag im System, geht alles seinen normalen Weg bis zum Befund. Auf den hat der „Patient“ natürlich ein Anrecht. Grundsätzlich sollten Befunde und Patientendaten nur einem begrenzten Personenkreis zur Verfügung stehen. Da es sich jedoch um eine Personaluntersuchung handelt, mit dem Ziel, alle Mitarbeiter und Patienten vor COVID-19 zu schützen, hat dieser Befund noch einen weiteren Weg vor sich. Im positiven Falle geht das Resultat zur Kontaktnachverfolgung und für statistische Zwecke über die DEMIS-Schnittstelle an das Gesundheitsamt und in die Corona-Warn-App. Außerdem werden Teilmengen der Daten werden für die Abrechnung und für statistische Zwecke benötigt. Für regelmäßige wiederkehrende Untersuchungen wie im hier genannten Beispiel ist eine Terminplanung mit Erinnerungs-, Planungs- und im Idealfall auch einer Überwachungsfunktion sinnvoll – eine Funktionalität, die im Standard-Order/Entry-System in der Regel nicht vorhanden ist. Einer der Teilnehmer der tabellarischen Übersicht hat sein Order-Entry-System tatsächlich in Richtung betriebliches Gesundheitsmanagement inklusive Terminplanung erweitert.

### Dokumentenmanagement

Im Rahmen des Qualitätsmanagements werden Standardarbeitsanweisungen für Arbeitsplätze, Methoden und viele andere Details im Labor erstellt. Dafür ist ein Dokumentenmanagement hilfreich, das nicht nur die Erstellung der erforderlichen Dokumente unterstützt, sondern diese auch

den Mitarbeitern im passenden Kontext zur Verfügung stellt. Ideal sind weiterhin Rollen-basierte Zugriffsrechte, über die beispielsweise festgehalten werden kann, wer ein Dokument erstellt, wer es gelesen hat oder welche Version gültig ist. Darüber hinaus steht ein Dokumentenmanagement natürlich zur Verfügung, um Arztbriefe und weitere erforderliche Dokumente zu erstellen.

### Intelligente Anwendungen

In jedem Labor wird über die Zeit eine gewaltige Datenmenge gespeichert – der Großteil davon in Form von Messergebnissen. Diese Daten können für unterschiedliche Zwecke genutzt werden. Applikationen für die Befundinterpretation können durch den Einsatz von regelbasierten Expertensysteme noch sicherer und standardisierter ablaufen. Expertensysteme sind allerdings nur so gut wie derjenige, der sie pflegt, wobei beachtet werden muss, dass die Pflege der Expertensysteme eigentlich den Nutzern der Laborinformationssysteme obliegt. Eine Interpretation der Befunde im Sinne der Labordiagnostischen Pfade [1] wäre hier denkbar und wird für eines der hier vorgestellten Systeme aufgeführt. Einige Hersteller geben an, dass sie ein Expertensystem zur Verfügung stellen.

Fortgeschrittene statistische Methoden, die im LIS üblicherweise nicht enthalten sind, werden immer dann benötigt, wenn es um die Auswertung von hunderttausenden von Datensätzen geht, um beispielsweise Referenzintervalle für die Labormethoden zu erstellen. Generell ist der Zugriff auf das Datenbanksystem des LIS für statistische Zwecke und andere Auswertungen von großer Bedeutung. Hierfür bieten die LIS Skriptsprachen oder Abfragefunktionen (Query) an, die die Entwicklung eigener Algorithmen ermöglichen. Bedienerfreundlich und leicht erlernbar sollten solche Skriptsprachen und Funktionen

sein. Ob das der Fall ist, erfährt man am besten von Laboren, die bereits mit dem jeweiligen LIS arbeiten.

### Laboroptimierung

Immer wichtiger wird auch für Labore die Optimierung der Arbeitsabläufe, um die Wirtschaftlichkeit sicherzustellen, ohne Qualität zu verlieren. Die Automatisierung erfordert für die Laborleitung Funktionalitäten, die den Workflow im Labor und die Turnaround-Zeiten für ausgewählte Arbeitsabläufe grafisch darstellen – die, anders ausgedrückt, einen schnellen Überblick geben. Applikationen für Customer Relationship Management (CRM) oder Enterprise Resource Planning (ERP) halten längst Einzug in die Zentrallabore der Krankenhäuser. Auch in diesem Bereich können Schnittstellen zum Einsatz kommen, beispielsweise zu ERP-Programmen. Das Ziel dabei ist immer die Wirtschaftlichkeit des Labors, vielleicht mit einem positiven Ausblick auf die immer komplexere Analytik beispielsweise der Omics-Wissenschaften, die zu etablieren nicht nur eine technische, sondern auch eine finanzielle Herausforderung darstellt. 🌸

### Literatur

1. Hofmann W et al. (2014) Klinik-Handbuch Labordiagnostische Pfade. DeGruyter Verlag, Berlin/Boston

*Ich danke Herrn Max Richter für seine fachliche Unterstützung bei der Tabelle.*



*Dr. Gabriele Egert  
Mitglied der Redaktion*

*Harald Maier  
Mitglied des Fachbeirats  
InnKlinikum Altötting und Mühldorf*

## Lipidmarker und Diabetes

# Neues und Bewährtes zu den Top Ten

**Gabriele Egert**

Koronare Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall stehen auf Platz 1 und 2 der WHO-Liste der zehn häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung. Das zu ändern ist schwer bis unmöglich, aber die absoluten Fallzahlen zu reduzieren, wird – abgesehen von der derzeit vorherrschenden Pandemie – eines der großen Ziele der kommenden Jahrzehnte sein. Für die Akutdiagnostik am Point of Care (POC), für eine aussagekräftige Primär- und die Sekundärprävention wird die Labordiagnostik dringend benötigt.

### Risikofaktor Dyslipidämie

Dyslipidämien zählen zu den stärksten Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten und Schlaganfall. Mittlerweile gilt die kausale Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und atherosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten als erwiesen, durch Daten aus epidemiologischen, genetischen und vor allem aus randomisierten kontrollierten Interventionsstudien. Umso interessanter ist in diesem Zusammenhang, dass sich – wie im Fachartikel

auf S. 8 ff. beschrieben wird – zumindest einige der Lipoprotein-Fraktionen noch weiter aufgliedern lassen. Für die Fraktion der LDL-Partikel unterscheidet man drei weitere Unterfraktionen, von denen die kleinste, die small-dense-LDL (sdLDL)-Fraktion, Cholesterin in sehr dicht gepackter Struktur enthält [1]. Das sdLDL steht im Verdacht, besonders atherogen zu sein [2].

➔ Weiter auf Seite 34

DIABETES KONGRESS 2021

## Präzisionsmedizin – Eine Reise in die Zukunft der Diabetologie

12. – 15. Mai 2021, Online-Kongress

VOLL DIGITAL

Kongresspräsident:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert

[www.diabeteskongress.de](http://www.diabeteskongress.de)

Jetzt  
anmelden!

### Alle Vorträge live!

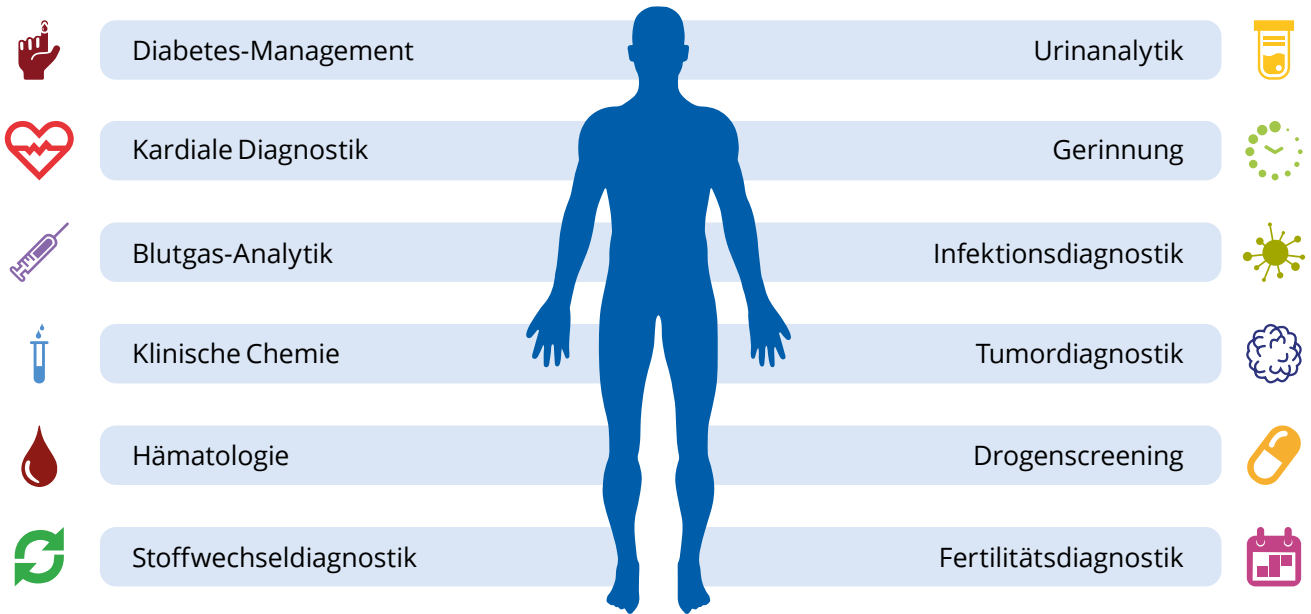
- vielfältige Interaktionsmöglichkeiten
- spannende Diskussionsrunden
- Q&A mit den Referierenden

 **DIABETES  
KONGRESS  
2021 DDG**

# POCT-Komplettlösung in der In-vitro-Diagnostik

Hitado mit Sitz am Möhnesee wurde vor fast 50 Jahren als Anbieter von Labordiagnostika für Krankenhäuser und Labore gegründet. Heute gehören wir zur Sysmex-Gruppe, einem international führenden Unternehmen in der In-vitro-Diagnostik.

Wir sind einer der führenden Anbieter für patientennahe Sofortdiagnostik mit einem breiten Spektrum von hochspezifischen Schnelltests bis zu modernsten POCT-Gerätesystemlösungen für den professionellen Anwender im niedergelassenen Arztbereich und im Krankenhaus.



Über 90 medizinische Parameter können individuell mit unseren Schnelltests und Multiparameter-Geräteplattformen direkt am Point-of-Care in wenigen Minuten schnell und einfach bestimmt werden.

Wir liefern deutschlandweit über 400 Point-of-Care-Produkte von höchster Qualität. Mit geschultem Personal im Vertriebsinnendienst und dem Geräteservice sowie einem deutschlandweiten Außendienst stehen wir unseren Kunden mit unserem professionellen Know-how zur Seite.



Besuchen Sie auch unseren Online-Shop unter [www.hitado.de](http://www.hitado.de)



**Kontaktinformation**

Hitado GmbH • Dreihausen 2, 59519 Möhnesee • Tel. +49 2924 9705-36  
Fax +49 2924 9705-31 • rath.oliver@hitado.de • www.hitado.de





## Neu im Roche-Portfolio der Klinischen Chemie: Small dense LDL Der Innovative Biomarker zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos

Erhöhte Konzentrationen von Low-density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) im Blut gelten schon lange als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK). In den letzten Jahren wurden Unterfraktionen von LDL-C entdeckt, die den Zusammenhang zwischen Lipidkonzentrationen und der Entwicklung einer KHK weiter verdeutlichen. Small dense LDL (sd-LDL), das sich durch eine kleinere Partikelgröße und höhere Dichte auszeichnet, ist eine dieser Unterfraktionen [1].



Der sd-LDL-Test von Roche/Denka ist eine direkte Methode zur quantitativen Bestimmung von sd-LDL und komplettiert das breite Menü der Roche-Parameter zur Diagnose von Fettstoffwechselstörungen auf den Modulen der cobas® modular platform. Angefangen von Triglyceriden und Cholesterin über HDL-C und LDL-C bis zu ApoA1, ApoB und Lp(a) können alle diese Parameter in bewährter Qualität und

Nach aktuellem Stand der Forschung kann sd-LDL das koronare Risiko selbst bei Patienten mit unauffälligem LDL-Wert vorhersagen [2]. Darüber hinaus ist sd-LDL ein wirksamer Prädiktor des Restrisikos zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei stabilen Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Verwendung von Statinen und bei Hochrisikopatienten der koronaren Herzkrankheit mit Diabetes oder Hypertriglyceridämie [3].

Routinetauglichkeit aus derselben Patientenprobe gemessen werden und so die Patientenversorgung durch eine sichere Diagnosestellung weiter verbessern.

*Quellen: 1. Packungsbeilage sd-LDL-Test von Roche Diagnostics.  
2. Hoogeveen, R. et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014. 34(5): 1069-1077. (REF-18315).  
3. Sakai, K. et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease. Geriatrics & Gerontology International, 2018. 18(6): 965-972. (REF-18300).*

### Kontaktinformation

Roche Diagnostics GmbH • Martin Steinmetz, Produktmanagement • Tel. +49 621 759-3837 • martin.steinmetz@roche.com • www.roche.de



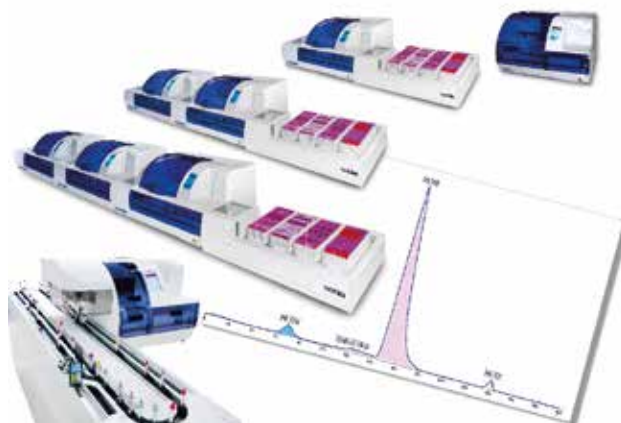
## sebia Hb A1c – Qualität & hoher Durchsatz

### Qualität

- Hb A1c-Bestimmung mittels Kapillarzonelektrophorese
- Klar aufgetrenntes Kurvenprofil ermöglicht die Erkennung von Hämoglobin-Varianten, Thalassämien und fetalem Hämoglobin und minimiert Interferenzen bei der Hb A1c-Bestimmung
- Zertifiziert und standardisiert nach IFCC und NGSP
- Exzellentes Abschneiden in internationaler Studie zur Überprüfung der IFCC-Qualitätskriterien [EurA1c Trial Group, Clin Chem. 2018]

### Automatisierung

- Effizientes Probenhandling dank automatischem Schütteln und Cap-Piercing von Vollblut- oder Kapillarblutröhrchen
- Einfache Handhabung der Reagenzien und vollständige Chargenrückverfolgbarkeit durch RFID-Technologie
- Programmierbare Wartungsmaßnahmen
- Einfache Befundung: Automatische Validierung der Kurvenprofile sowie direkte Ergebnisübermittlung an die Labor-EDV
- Gerätekonsolidierung durch großes Testmenü: Hb A1c, Proteinelektrophorese und Immuntypisierung in Serum und Urin, CDT, Hämoglobin



### Kontaktinformation

sebia GmbH • Dr. Janina Becker • Tel. +49 661 33081 • jbecker@sebia.de • www.sebia.com

Die Darstellung der unterschiedlichen Lipidfraktionen gelang bisher nur mittels Ultrazentrifugation oder NMR-Spektroskopie. Jetzt kommt eine neue Methode auf den Markt, die es erlaubt, das Cholesterin aus der sdLDL-Fraktion in einem homogenen Assay auf Analyzern der Klinischen Chemie quantitativ zu bestimmen (S. 33). Das Verfahren besteht aus zwei Schritten, die beide in wässriger Lösung ablaufen (s. unten). Zuerst werden alle Lipoprotein-Fraktionen außer sdLDL durch ein genau charakterisiertes Tensid und Sphingomyelinase zerstört. Das aus diesen Partikeln freigesetzte Cholesterin wird letztendlich durch verschiedene weitere Enzyme bis zu Wasser und Sauerstoff abgebaut. Im zweiten Schritt wird dann durch den Einsatz eines zweiten Tensids das Cholesterin aus den sdLDL-Partikeln freigesetzt, das dann – diesmal bei gehemmter Katalase – bis zum  $H_2O_2$  abgebaut und in einer Farbreaktion nachgewiesen wird (siehe Abb. 1).

### Diabetes-Langzeitparameter HbA1c voll automatisiert

Neben der Dyslipidämie ist der Diabetes mellitus eine der Hauptursachen für Artherosklerose und damit für KHK und Schlaganfall. Diabetes-Patienten benötigen ein lebenslanges engmaschiges Monitoring des Blutzuckerspiegels. Dabei geht es um die Minimierung von Folgeschäden. Nach wie vor eine der wichtigsten Methoden hierfür ist die Bestimmung des HbA1c-Wertes, der

einen Rückblick auf den Blutzuckerspiegel der letzten 90–120 Tage gibt. Die Glykierung der Hämoglobin-Moleküle steht in direktem Zusammenhang mit dem Blutzuckerspiegel einer Person. Glukose aus dem Blut bindet kovalent an das N-terminale Valin der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins. Da die Erythrozyten eine Halbwertszeit von in etwa 120 Tagen haben, spiegelt der HbA1c-Wert den Blutzuckerspiegel über diesen Zeitraum wieder.

Die Referenzmethode der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) für die HbA1c-Bestimmung ist die Kapillarelektrophorese (s. S. 33). Dazu wird von den aus einer Patientenprobe gewonnen Hämoglobin-Molekülen mittels einer Endoproteinase jeweils ein N-terminales Hexapeptid der  $\beta$ -Kette abgetrennt. Die Hexapeptide mit und ohne Glykierung werden dann mittels Kapillaronenelektrophorese aufgrund des unterschiedlichen Laufverhaltens im elektrischen Feld voneinander getrennt und quantifiziert. Das Verfahren erlaubt den internationalen Vergleich der ermittelten Werte.

Diese technisch sehr anspruchsvolle Methode lässt sich mittlerweile vollständig automatisieren – von der Durchmischung der Probe über Cap-Piercing, Probenauftrag und die anschließende Auftrennung im elektrischen Feld bis hin zur Übertragung der Ergebnisse an das Labor-Informationssystem. Dadurch sinkt der personelle Aufwand für diese häufig durchgeführte Methode deutlich. Außerdem können

neben HbA1c auch andere Hämoglobin-Varianten, z. B. bei Thalassämien oder fetales Hämoglobin, nachgewiesen werden.

### Point-of-Care-Diagnostik

Egal ob am POC, in der Notaufnahme, in Stroke Unit und OP, in Ambulanzen, im Rettungswagen – es kommt auf Geschwindigkeit und gleichzeitig auf verlässliche Ergebnisse an. Das Spektrum an Nachweismethoden, die am POC nicht mehr nur für die Akutdiagnostik verfügbar sind, ist sehr umfangreich geworden (s. S. 32) und umfasst neben klassischen Methoden wie der Blutgasanalyse, Blutzuckermessungen und der kardialen Akut-Diagnostik, z. B. Troponine, D-Dimer, auch Analysen aus vielen anderen Diagnostik-Bereichen. Darüber hinaus gibt es auch am POC Geräte, die kleine Serien, z. B. für Ambulanzen, innerhalb kürzester Zeit messen können. 🌸

*Ich danke Prof. Dr. Arnold von Eckardstein, Universitäts-Spital Zürich, für seine fachliche Unterstützung.*

### Literatur

1. New Automated Assay of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Identifies Risk of Coronary Heart Disease. *Art. Thromb Vasc Biol* 2014; 34 (1), 196–201, doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302401.
2. Tsai MY et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-Ethic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(1):196–201.

*Dr. Gabriele Egert  
Mitglied der Redaktion*

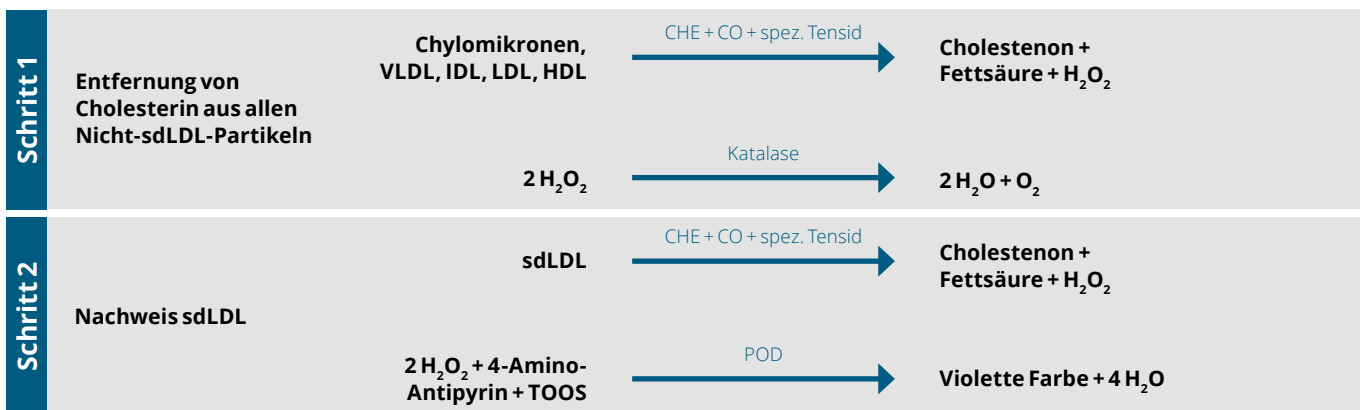


Abb. 1: Nachweis sdLDL in wässriger Lösung für klinisch-chemische Vollautomaten [2].

## SARS-CoV-2

# Testen, Testen und nochmal Testen

**Gabriele Egert**

Seit unserer letzten Übersicht der Systeme zum Nachweis des SARS-CoV-2-Virus ist noch nicht einmal ein Jahr vergangen, aber es hat sich seitdem vieles verändert, sowohl die nationale Teststrategie als leider auch das Virus betreffend.

Wir befinden uns seit Dezember 2020 wieder in einer Lockdown-Situation, aber seit es zuverlässige sowie vielfältige Teststrategien und gleich mehrere in Deutschland zugelassene Impfstoffe

gibt, besteht Aussicht auf eine Normalisierung der Situation. Im Gegenzug antwortet das Virus allerdings mit ständigen „Strategiewechseln“ in Form von Mutationen, die beispielsweise die Infektiosität erhöhen oder die Immunabwehr unterlaufen können. Das zeigt sich auch an den wieder leicht steigenden Fallzahlen (Stand 4. März 2021). Nach wie vor stellt der direkte Virusnachweis als RNA- oder Antigen das unersetzliche Werkzeug in

der Corona-Pandemie dar. Da sich die Aufmerksamkeit jetzt aber auch etwas auf das Immunsystem richtet, beginnen wir die aktuelle Produktübersicht mit der Rubrik „Immunantwort“.

## Die zelluläre Immunantwort

Die Immunantwort des Menschen ist ein komplexes Geschehen, bestehend aus

➔ Weiter auf Seite 38



## Auskunft über SARS-CoV-2-Infektion in 12 Minuten

### LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen-Test ermöglicht schnelle Entscheidungen am Point of Care

Mit dem LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen-Test steht ein hochempfindlicher und einfach anzuwendender Schnelltest zur Verfügung, der vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) evaluiert und auf der Online-Übersicht des PEI sowie des BfArM gelistet ist. Nach Abnahme eines Nasal- oder Nasopharyngealabstrichs und Probenauftrag auf den Teststreifen im bedienerfreundlichen Gerät (LumiraDx Plattform) erhält man in nur zwölf Minuten ein aussagefähiges Ergebnis. Der Test kann sowohl bei Personen mit Verdacht auf eine COVID-19-Infektion als auch bei asymptomatischen Personen eingesetzt werden. In klinischen Studien zeigte sich eine positive Übereinstimmung von 97,5 % und eine negative Übereinstimmung von 97,7 % gegenüber den Ergebnissen der RT-PCR innerhalb der ersten zwölf Tage nach Einsetzen der Symptome. Außerdem hat der Test eine Nachweisgrenze (LOD)



von 32 TCID<sub>50</sub>/ml. Damit ist der qualitative Test einer der schnellsten und sensitivsten SARS-CoV-2 Antigen-POC-Tests. Neben dem Antigen-Test sind für die Anwendung auf der LumiraDx Plattform noch weitere Parameter erhältlich, wie z. B. SARS-CoV-2 Antikörper, D-Dimer und INR. Weitere Tests sind in der Entwicklung.

#### Fazit:

- Der hochempfindliche LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen-Test liefert aussagefähige und zuverlässige Ergebnisse in 12 Minuten.
- Die LumiraDx Plattform verfügt über einen standardisierten einfachen Testablauf und eine nahtlose, sichere digitale Anbindung.
- Durch seine hohe Genauigkeit und geringe Nachweisgrenze ist der Test optimal für den Einsatz innerhalb von SARS-CoV-2-Antigentestkonzepten geeignet.

#### Kontaktinformation

LumiraDx GmbH • An der Hasenkaule 10, 50354 Hürth • Stephanie Neemann • Tel. +49 2233 4605 200 • service.DE@lumiradx.com • lumiradx.com

## Übersicht Antikörper-Nachweis

Anbieter	Assay	Nachweisverfahren	Zulassung	s. S.
adico	TestNOW® - COVID-19 IgG/IgM	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	40
AESKU.GROUP GmbH	AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 IgA/IgG/IgM	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	39
	AESKULISA® SARS-CoV-2 NP IgA/IgG/IgM	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	39
A. MENARINI Diagnostics	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	51
Axon Lab AG	Exdia Covid-19 IgG/IgM	Fluoreszenz-Immunoassay	CE-IVD	38
	NADAL® IgG/IgM Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
bioMérieux Deutschland GmbH	VIDAS® SARS-COV-2 IgG	Enzym-Linked-Fluoreszenz-Assay (ELFA)	CE-IVD	41, 43
	VIDAS® SARS-COV-2 IgM	Enzym-Linked-Fluoreszenz-Assay (ELFA)	CE-IVD	41, 43
Bio-Rad Laboratories GmbH	BioPlex 2200 SARS-CoV-2 IgG Panel	Microsphere-based Suspension Array Technology	CE-IVD	42
	Platelia SARS-CoV-2 Total Ab	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	42
DiaSorin	LIAISON® SARS-CoV-2 IgM	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	44
	LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	44
	LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	44
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgA/IgG)	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	45
	Anti-SARS-CoV-2-NCP-ELISA (IgG/IgM)	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	45
	Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-ELISA (IgG)	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	45
	EUROLINE Anti-SARS-CoV-2 Profil (IgG)	Immunoblot	CE-IVD	45
HUMAN Ges. für Biochemica und Diagnostica mbH	Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	42
	Wantai SARS-CoV-2 Ab Rapid Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	42
Institut Virion\Serion GmbH	SERION ELISA <i>agile</i> SARS-CoV-2 IgA/IgG/IgM	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	38
Luminex Corporation	xMAP® SARS-CoV-2 Multi-Antigen IgG	Microsphere-based Suspension Array Technology	EUA	50
LumiraDx GmbH	SARS-CoV-2 Ab Test	Fluoreszenz-Immunoassay	CE-IVD	35
Mast Diagnostica GmbH	Accu-Tell® COVID-19 IgG/IgM	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	37
medac GmbH	MAGLUMI® 2019nCoV-IgM	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	51
	MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	51
MIKROGEN GmbH	<i>recom</i> Line SARS-CoV-2 IgG	Streifen-Immunoassay	CE-IVD	52
	<i>recom</i> Well SARS-CoV-2 IgA und IgG	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	52
PROMEGA GmbH	Lumit™ SARS-CoV-2 Antibody Detection Assay	Biolumineszenz-Assay	RUO	53
QIAGEN GmbH	QIAreacht™ Anti-SARS-CoV-2 Total Test (IgA, IgG, IgM)	Nanopartikelfluoreszenz-Detektion, POC	CE-IVD (vsI. Mai 2021)	47, 55
Roche Diagnostics Deutschland GmbH	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)	CE-IVD	48–49
	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)	CE-IVD	48–49
	SARS-CoV-2 Rapid Antibody Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	48–49
Siemens Healthineers	SARS-CoV-2 IgG	(LOCI®)Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	Flyer
	SARS-CoV-2 Total	(LOCI®)Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	Flyer

## Übersicht Nachweis neutralisierender Antikörper

Anbieter	Assay	Nachweisverfahren	Zulassung	s. S.
adico	TestNOW® - COVID-19 Nab	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	40
Axon Lab AG	Coris COVID-19 Sero NP/RBD	Chromatografischer Immunoassay	CE-IVD	38
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	SARS-CoV-2-NeutraLISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	RUO	45
medac GmbH	cPass SARS-CoV-2 Surrogat Virusneutralisationstest	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	51
PROMEGA GmbH	Lumit™ SARS-CoV-2 Spike RBD: hACE2 Immunoassay	Biolumineszenz-Assay	RUO	53

## Übersicht Nachweis reaktiver T-Zellen

Anbieter	Assay	Nachweisverfahren	Zulassung	s. S.
AID Autoimmun Diagnostika GmbH	AID CoV-iSpot SARS-CoV-2 EliSpot	Enzyme-linked Immuno-Spot Assay (EliSpot)	CE-IVD	53
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	SARS-CoV-2-IGRA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	RUO	45
QIAGEN GmbH	QuantiFERON SARS-CoV-2 RUO	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	RUO	47, 55



## Übersicht Antigen-Nachweis

Anbieter	Assay	Nachweisverfahren	Zulassung	s. S.
adico	NowCheck® COVID-19 Antigen Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	40
AESKU.GROUP GmbH	AESKU.RAPID SARS-CoV-2	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	39
A. MENARINI Diagnostics	Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	51
Axon Lab AG	Coris COVID-19 Ag Respi-Strip	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
	AllTest COVID-19 Antigen Rapid Test Saliva	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
	AllTest COVID-19 Antigen Rapid Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
	Exdia COVID-19 Ag	Fluoreszenz-Immunoassay	CE-IVD	38
	mö-screen Corona Antigen Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
Bio-Rad Laboratories GmbH	Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	42
DiaSorin	LIAISON® SARS-CoV-2 Ag	Chemilumineszenz-Immunoassay	CE-IVD	44
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	SARS-CoV-2-Antigen-ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	CE-IVD	45
Fujirebio Germany GmbH	ESPLINE SARS-CoV-2	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	45
	Lumipulse® GSARS-CoV-2 Ag	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	45
HUMAN Ges. für Biochemica und Diagnostica mbH	SARS-CoV-2 Ag Rapid Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	42
	SARS-CoV-2 Ag Rapid Test (saliva)	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	42
Institut Virion\Serion GmbH	DEDIATEST 2019-nCoV-Antigen Rapid Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	38
LumiraDx GmbH	SARS-CoV-2 Ag Test	Fluoreszenz-Immunoassay	CE-IVD	35
QIAGEN GmbH	QIAreah™ SARS-CoV-2 Antigen Test	Nanopartikelfluoreszenz-Detektion, POC	CE-IVD (vgl. April 2021)	47, 55
Roche Diagnostics Deutschland GmbH	Elecsys® SARS-CoV-2 Antigen	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	CE-IVD	48–49
	SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	48–49
Siemens Healthineers	CLINITEST® Rapid COVID-19 Antigen Test	Chromatografischer Immunoassay, Kassettenschnelltest	CE-IVD	Flyer

**Diagnostik im Kampf gegen Corona**

IVD solutions through partnership

**Mast Group**

## Die richtige Lösung für jeden Bedarf

<p>ESPLINE SARS-CoV-2</p> <p>Antigen-Schnelltest</p>	<p>AccuTell COVID-19 IgG/IgM</p> <p>Antikörper-Schnelltest</p>	<p>MAST ISOPLEX® DNA/RNA</p> <p>Extraktionskit</p>	<p>MAST ISOPLEX® SARS-CoV-2</p> <p>LoopAmp</p>	<p>COPAN UniVerse</p> <p>Automation</p>
--	--	--	--	---

Informationen jetzt anfordern unter:  
 mast@mast-diagnostics.de / Tel: 0 45 33 - 2007 0 oder Fax: 0 45 33 - 2007 68  
 Weitere Informationen unter: [www.mast-group.com](http://www.mast-group.com)

angeborenen und adaptiven Mechanismen. Bei Letzteren kann man zwischen den zellulär durch T-Lymphozyten vermittelten und den humoralen, aus den B-Lymphozyten vermittelten Immunglobulinen unterscheiden. Nach den angeborenen Mechanismen ist die zelluläre Immunantwort die schnellste. Der labor-diagnostische Nachweis beruht auf der Stimulation der Immunzellen in vitro und der anschließenden Detektion bestimmter Interleukine. Drei Firmen stellen in dieser Produktübersicht Systeme zum Nachweis der zellulären Immunantwort vor (s. Tab. und Produktkästen S. 46, 53, 55), von denen eines eine CE-IVD-Zertifizierung besitzt (S. 53). Die anderen Systeme stehen für den RUO-Gebrauch (research use only, S. 46, 55) zur Verfügung und müssen daher vom Labor selbst evaluiert werden.

Die Bestimmung der T-Zell-Aktivität läuft auf einer Multitestplatte ab, auf der monoklonale Antikörper gegen die zu detektierenden Zytokine Interleukin-2 und Interferon- $\gamma$  immobilisiert sind (s. S. 53). Durch die Auswahl dieser beiden Interleukine lässt sich gleichzeitig zwischen einer aktiven und einer abgelaufenen Immunreaktion unterscheiden. Denn direkt aktivierte T-Zellen sezernieren in erster Linie Interferon- $\gamma$ , wogegen Gedächtniszellen hauptsächlich Interleukin-2 ausschütten. Auf der Multitestplatte erfolgt in wässriger Lösung auch die Stimulation der T-Zellen aus den Lymphozyten eines Patienten, die zuvor aus einer Blutprobe gewonnen wurden. Das bedeutet, dass die zellulären Bestandteile und alle ungebundenen Substanzen aus dem Reaktionsansatz entfernt werden, sodass der Festphasen-gebundene

Antikörper-Antigen-Komplex zurückbleibt. Für die Stimulation wird spezifisches SARS-CoV-2-Antigen eingesetzt, in der Regel eine Peptid-Mischung. Der eigentliche Nachweis der T-Zell-Reaktion erfolgt immunologisch, entweder mit einem Enzyme-linked Immuno-Spot Assay (S. 53), oder mithilfe der klassischen ELISA-Technologie. Anschließend werden ein sekundärer Antikörper und dann noch ein dritter Antikörper zugegeben. Dieser Komplex wird dann letztendlich mithilfe einer Farbreaktion in Form eines Spots nachgewiesen. Ein Spot entspricht einer Zytokin-produzierenden Zelle. Das Detektionslimit entspricht laut Hersteller einer aus 200.000 eingesetzten Zellen. Dieser Nachweis kann interessant sein, wenn beispielsweise ein Antikörperrnachweis nicht (mehr) positiv ausfällt, obwohl die



### Innovativer Virus-Antigen-Test

Der Exdia COVID-19 Antigen-Test:

- ist studiengeprüft und vom Paul-Ehrlich-Institut gelistet;
- besitzt gemäß Studie eine höhere Sensitivität (97,82 % bei Ct 25–27) als der Gold-Standard von Roche;
- ist benutzerfreundlich, kostengünstig und robust.

Der Antigen-Test kommt mit einem modernen POCT-Immunologie-Instrument und bietet außerdem standardisierte Testresultate, positive Ergebnisse innerhalb von nur 3 Minuten und ist sogar nahtlos in Ihr Labor- oder Krankenhausinformationssystem übertragbar. Das stetig wachsende Testportfolio umfasst zusätzlich noch kardi-ale Marker, Beta-HCG und PCT.



#### Kontaktinformation

Axon Lab AG • Tel. +49 7153 9226-0  
 info@axonlab.de • www.axonlab.com

### Umfangreiches Portfolio zur Diagnostik von SARS-CoV-2



#### Antikörperrnachweise

#### SERION ELISA agile SARS-CoV-2 IgA/IgG/IgM

Voll automatisierbare CE-gekennzeichnete Anti-SARS-CoV-2 ELISAs basierend auf qualitativ hochwertigen in-house produzierten Antigenen

- Die Verwendung des Gesamt-Spike-Proteins gewährleistet eine sehr frühe und sensitive Detektion von SARS-CoV-2 IgG Antikörpern
- Spezifischer IgG Test für epidemiologische Studien, zur Bestimmung des Immunstatus und zur Analyse der Pandemieentwicklung
- SERION ELISA agile SARS-CoV-2 IgG validiert gegen den „First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human)“ (NIBSC code 20/136), welcher eine Umrechnung von U/ml in BAU/ml ermöglicht
- Sensitiver IgA und IgM Nachweis bei gleichzeitig hoher Spezifität zur Erfassung akuter Infektionen als ideale Ergänzung zum Erregerdirektnachweis
- Keine Kreuzreaktivitäten gegen andere Erreger (auch aus der Familie der Coronaviren)

Informieren Sie sich auf unserer Microsite [www.serion4covid19.de](http://www.serion4covid19.de) über unsere SERION ELISA agile SARS-CoV-2 IgA, IgG & IgM Immunoassays.

virion\serion  
 Inspired by Dedication

Institut Virion\Serion GmbH Friedrich-Bergius-Ring 19, 97076 Würzburg, Deutschland  
 Tel.: +49 931 3045 0 Fax +49 931 3045 100 Mail info@virion-serion.de Web www.virion-serion.de

# Schnelle Gewissheit dank zuverlässigem SARS-CoV-2 Testportfolio

Zur Nachverfolgung des SARS-CoV-2 bietet die **AESKU.DIAGNOSTICS** ein breites Angebot an Antikörper- und Antigentests für Labor und patientennahen Einsatz.

## 1. **AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 IgA/IgG/IgM**

Die **AESKULISA® SARS-CoV-2 S1** IgA, IgG und IgM sind qualitative und quantitative Immunassays für den Nachweis von humanen IgA-, IgG- oder IgM-Antikörpern in Serum oder Plasma gegen die Spike-Protein-Domäne 1 (S1) von SARS-CoV-2. IgA und IgM dienen zur Unterstützung bei der Erfassung akuter Infektionen. Der **AESKULISA® SARS-CoV-2 S1** IgG erlaubt die Bestätigung eines Erregerkontakts und trägt zur Bestimmung des Immunstatus bei. Der Test zeigt eine hohe Korrelation mit dem ersten internationalen WHO-Standard 20/136.

Alle Tests zeichnen sich durch eine hohe Präzision, sehr große Spezifität und Sensitivität in weiten Messbereichen aus.



## 2. **AESKULISA® SARS-CoV-2 NP IgA/IgG/IgM**

Die **AESKULISA® SARS-CoV-2 NP** IgA, IgG und IgM sind qualitative und quantitative Immunassays für den Nachweis von humanen IgA-, IgG- oder IgM-Antikörpern in Serum oder Plasma gegen das hochkonservierte Nukleokapsidprotein (NP) von SARS-CoV-2.

Das Nukleokapsidprotein ist sehr immunogen und ermöglicht einen sensitiven Nachweis von Antikörpern, der eine klare Differenzierung zwischen positiven und negativen Proben erlaubt.

Vorteile unserer **AESKULISA® SARS-CoV-2 Immunassays** auf einen Blick:

- Quantitative Bestimmung der IgA-, IgG- oder IgM-Antikörper-Aktivität
- Einfache Automatisierung durch optimierte Inkubationszeiten (30'-30'-30')
- Inkubation bei Raumtemperatur
- Testprotokolldateien verfügbar
- Leichte Automatisierung der Tests, bereits optimiert für die Geräte Triturus® und SQII



## 3. **AESKU.RAPID SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltest**

Der **AESKU.RAPID SARS-CoV-2** Schnelltest kombiniert immunochromatografische Polymertechnologie mit dem Sandwich-Prinzip zum qualitativen Nachweis des Nukleokapsidprotein-Antigens in humanen Nasenabstrich-Proben. Der Test zeigt eine sehr hohe Sensitivität von 100 % (95–100 %, 95 %-KI) bis zu einem Ct-Wert  $\leq 30$  und Spezifität von 98 % (95–99 %, 95 %-KI).

Vorteile unseres **AESKU.RAPID SARS-CoV-2** Schnelltests auf einen Blick:

- Probenentnahme in der Nase, in nur 2,5 cm Tiefe
- Validiert für Abstriche aus dem Nasenraum, Rachen und Nasen-Rachen-Raum
- Ergebnis in 15 Minuten
- Hochpräzise

### Kontaktinformation

AESKU.GROUP GMBH • Mikroforum Ring 2, 55234 Wendelsheim • Tel. +49 6734 9622-0 • [putz@aesku.com](mailto:putz@aesku.com) • [www.aesku.com](http://www.aesku.com)

SARS-CoV-2-Infektion durch den direkten Erregernachweis nachgewiesen wurde.

**Frische Infektion – oder längst abgeschlossen?**

In erster Linie wird jedoch die humorale Immunreaktion in Form der Immunglobuline A, G und M detektiert, um eine Auseinandersetzung mit dem SARS-CoV-2-Virus nachzuweisen. Die Immunglobuline unterscheiden sich durch ihre Struktur und durch den Zeitpunkt der Bildung im Organismus. IgM und IgA werden ungefähr eine Woche bis 14 Tage nach der Infektion gebildet. Der Nachweis dieser beiden Immunglobulin-Typen deutet auf eine frische Infektion hin. Die Besonderheit von IgA ist, dass dieses in den Schleimhäuten, z. B. des Hals-Nasen-Rachenraums, produziert wird. Das IgG

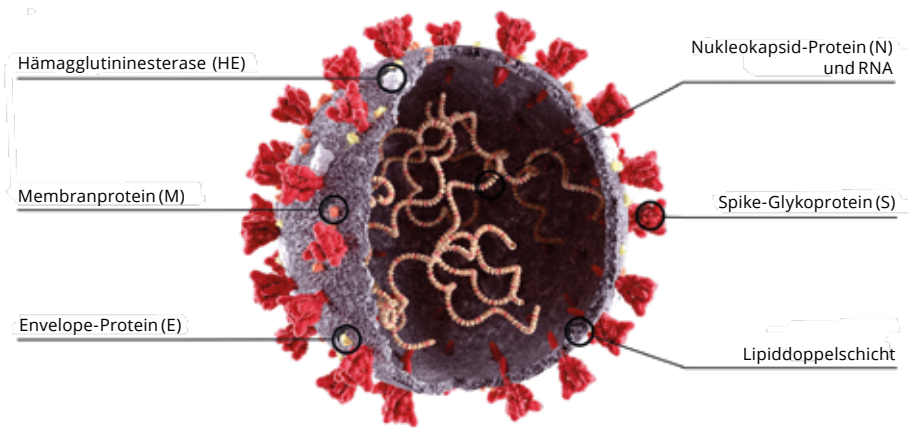


Abb. 1: Schemazeichnung des SARS-CoV-2-Virus (Bild: AdobeStock – Nikolay).

wird im weiteren Verlauf der Infektion von den sogenannten Gedächtniszellen gebildet und ist auch nach Monaten bis Jahren noch nachweisbar. IgG gilt deshalb als Marker für eine abgelaufene Infektion.

Antikörperassays sind für viele verschiedene Einsatzgebiete vom Laborautomaten für den Hochdurchsatz bis zum

Schnelltest für die Heimanwendung verfügbar.

Für alle Optionen gibt es in der vorliegenden Produktübersicht mehrere Beispiele. So steht für den Einsatz am Point of Care eine Vielzahl an verschiedenen Nachweisverfahren zur Verfügung, angefangen bei chromatografischen Kasset-



**Entdecken Sie unsere molekulare SARS-CoV-2- und Antigen-COVID-19-POC-Diagnostik**

Wir liefern schnelle und relevante Ergebnisse dort, wo sie benötigt werden.

**NEU – ist es Influenza A/B, RSV oder COVID-19? All-in-One Multiplex-PCR**

Zuverlässige Diagnose in 70 Minuten mit dem neuen GenomEra CDX RT-PCR-Multiplex-Assay. Simultaner, spezifischer Nachweis der vier häufigsten viralen Erreger in einem Ansatz.

Bei unseren GenomEra® CDX PCR-Chips handelt es sich um gebrauchsfertige, versiegelte Testchips in einem geschlossenen System. Weitere PCR-



Produkte finden Sie auf der Webseite.

**SARS-CoV-2 Schnelltest-PCR und ein COVID-19-Antigen (POC) aus einer Hand**

Hervorragende Performance: Der Bionote NowCheck® COVID-19 Antigen-Schnelltest ist ein chromatografischer Immunoassay (Ergebnis innerhalb von 15 Min.) zum qualitativen Nachweis von spezifischen Antigenen gegen SARS-CoV-2, die im menschlichen Rachen, Nasopharynx oder in der Nasenhöhle vorhanden sind. Unabhängige Evaluierungen (PEI, WHO/FIND/CH-BAG) bestätigen die hervorragenden analytischen Daten. Einer der Besten.



**Neu – in Kürze verfügbar:**

- GenomEra Schnelltest PCR mit SARS-CoV-2 und Mutationsvarianten.
- POC-Test zur Messung neutralisierender Antikörpern (NAb) nach SARS-CoV-2-Infektion zur Überwachung der Immunität.

**Kontaktinformation**

adico • Tel. +49 7661 3849290 • info@adico-dx.com • www.adico-dx.com



tenschnelltests über Chemilumineszenz-, Biolumineszenz- und Fluoreszenz-basierende bis hin zu Lateral-Flow-Immunoassays. Außerdem kann die Nachweisreaktion an Nanopartikel oder Mikrosphären gebunden ablaufen.

Einige, wenn auch nicht alle der hier vorgestellten Schnelltests unterscheiden zwischen IgG- und IgM (s. S. 48–49).

Alle derzeit angebotenen Antikörper-Nachweissysteme verwenden Epitope der S1-Domäne des Spike-Proteins und/oder ein Protein des Nukleokapsids (s. Abb. 1) als Antigen. Die Schnelltests sind in der Regel qualitativ, bestenfalls semi-quantitativ. Die in dieser Produktübersicht vertretenen Labortests sind sowohl als qualitative als auch als quantitative Nachweise verfügbar.

Einige der hier vorgestellten Assays verwenden die S1- und die S2-Domäne

des Spike-Proteins gemeinsam als Epitope zum Nachweis der IgG-Antikörper, weitere Assays sogar das gesamte trimere Spike-Protein. Diese Assays sind dazu geeignet, eine Einschätzung zur neutralisierenden Wirkung der Immunantwort des Wirts zu geben, das heißt, sie lassen eine Aussage zum Impferfolg zu.

### Nachweis neutralisierender Antikörper

Ein Assay (S. 54) ist genau auf die Beantwortung dieser Frage ausgerichtet. Dazu sind Moleküle des ACE-2-Rezeptors, über den das Virus in die Wirtszellen eindringt, auf einer ELISA-Platte immobilisiert. An Moleküle des Rezeptor-bindenden Proteins (RBP) ist dagegen Meerrettich-Peroxidase in wässriger Lösung gebunden. Sind im Blut eines Patienten neutralisierende Antikörper vorhanden, binden diese

die Komplexe aus RBP und Meerrettich-Peroxidase. Der Antigen-Antikörper-Komplex wird in einem Waschvorgang entfernt. Es kann nicht zur Bindung des Rezeptor-bindenden Proteins an den ACE-2-Rezeptor kommen. Es sind neutralisierende Antikörper vorhanden.

### Nachweis der Virionen

Der Antigen-Nachweis, der vor einem Jahr noch wenig Beachtung fand, weil belastbare Daten noch fehlten, ist neben der Impfung aktuell der Hoffnungsschimmer in Richtung eines halbwegs normalen Lebens. Der Antigen-Test – insbesondere der Schnelltest – soll dazu beitragen, hochinfektiöse Personen auch ohne PCR zu erkennen und so die Virusverbreitung zu vermindern.

Dabei lässt sich ein Teil der Assays mittlerweile bereits aus einem einfacher

## PIONEERING DIAGNOSTICS



# ARGENE®

REAL TIME PCR ASSAY – RESPIRATORY RANGE  
The power of true experience

### Testen Sie folgende Erreger einzeln oder gleichzeitig:

- SARS-COV-2 R-GENE®
- Influenza A/B R-GENE®
- RSV/hMPV R-GENE®
- Rhino & EV/Cc R-GENE®
- HCoV/HPIV R-GENE®
- AdV/hBoV R-GENE®
- BORDETELLA R-GENE®
- Bordetella parapertussis R-GENE®
- Chla/Myco pneumo R-GENE®
- Legio pneumo/Cc R-GENE®

- Serielle Analysen
- Kompatibel mit gängigen Extraktions- und Amplifikationsplattformen
- Gemeinsame Extraktions- und Amplifikationsprotokolle für einheitliche Tests
- IVD/CE-Kennzeichnung

### JETZT NEU:

#### SARS-COV-2 RESPI R-GENE®:

- SARS-COV-2
  - Influenza A
  - Influenza B
  - RSV
  - hMPV
- inklusive Zellkontrolle in einem Kit.



### Kontaktinformation

durchzuführenden und für den Probanden angenehmeren Nasenabstrich oder aus Speichel durchführen. Die Probenentnahme muss dann nicht mehr von medizinischem Personal durchgeführt werden. Als Virus-Epitop für den Antigen-Test werden in der Regel das Nukleokapsid oder die S1-Region des Spike-Proteins verwendet (s. Abb. 1).

Der Antigen-Test ist um einen Faktor von etwa 1.000 weniger sensitiv als die Nukleinsäureamplifikation, kann aber in Situationen eingesetzt werden, in denen die Kontagiosität von Personen schnell eingeschätzt werden muss [1]. Er deckt Infektionen mit bereits hoher Viruslast auch dann auf, wenn keine oder nur geringe Symptome vorliegen. Für den Antigen-Schnelltest finden meist chromatografische, Lateral-Flow- oder Fluoreszenz-Immunoassays Verwen-

Tab. 1: Für die Nukleinsäureamplifikation eingesetzte Genregionen und die zugehörigen Proteine [2].

Gen	Domäne	Protein
N-Gen		Nukleokapsid
M-Gen		Matrix-Protein
E-Gen		Hüll-Protein (Envelope)
ORF-1ab-Gen		pp1ab-Protein
ORF-1a-Gen		pp1a-Protein
ORF8		Accessory-Protein
S-Gen	S1	S1-Untereinheit des Spike-Protein
S-Gen	RBD	Rezeptor-bindende Domäne der S1-Untereinheit
S-Gen	NTD	N-terminale Domäne des Spike-Proteins
RdRP-Gen		RNA-abhängige RNA-Polymerase

dung. Im Labor stehen Enzyme-linked Immunosorbent(ELISA)- und Chemilumineszenz-Assays (CLIA) zur Verfügung, die auf den Hochdurchsatzsystemen der Klinischen Chemie oder

der Serologie laufen können. Auch die Schnelltests können automatisiert werden. Das hat den Vorteil, dass das Ablesen standardisiert erfolgt. Außerdem können die POC-Geräte direkt an das



### Globale Bekämpfung von COVID-19 WIR SCHAFFEN DAS. ZUSAMMEN.

#### Diagnostik | Monitoring | Impfstoff- und Medikamentenentwicklung

Egal aus welchem Blickwinkel Sie COVID-19 betrachten – Bio-Rad hat erstklassige Lösungen, um Ihre Arbeit zu unterstützen.



Bio-Rad bietet eine breite Produktpalette zur Unterstützung der COVID-19-Diagnose: für Screenings, Bestätigung von Testergebnissen, Überwachung sowie Impfstoffforschung und Medikamentenentwicklung.

Von molekularen Tests mittels **Real Time** oder **Droplet Digital PCR** über **immunologische Assays** bis hin zu **Qualitätskontrollen** bieten unsere Produkte höchste Zuverlässigkeit und diagnostische Genauigkeit.

Erfahren Sie mehr unter [bio-rad.com/COVID-19](http://bio-rad.com/COVID-19)

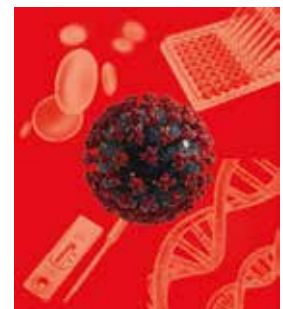
#### Kontaktinformation

Bio-Rad Laboratories • Carmen Hansen  
carmen\_hansen@bio-rad.com • www.bio-rad.com



### SARS-CoV-2-Diagnostik aus einer Hand

HUMAN bietet umfassende Lösungen für den Nachweis von SARS-CoV-2-Infektionen sowie für die **Begleitdiagnostik** von COVID-19-Erkrankungen an. Dazu zählen zum einen die empfohlenen Parameter der Hämatologie, der Klinischen Chemie sowie der Gerinnung, zum anderen diagnostische **Schnelltests** und ELISA zum direkten Nachweis von Erregern bzw. Antikörpern.



In der molekularen Diagnostik bietet HUMAN ein auf der isothermalen Amplifikation basierendes Testsystem (**LAMP**) für Saliva und Abstrichproben an. Natürlich entsprechen die Produkte den durch das RKI festgelegten Kriterien und sind schon erfolgreich weltweit im Einsatz.

#### Kontaktinformation

Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH  
info@human.de • www.human.de/covid-19

# Ist es **COVID-19?** Die Grippe? Oder etwas anderes?

Mit dem BioFire® Respiratory 2.1 *plus* (RP2.1*plus*) Panel erhalten Sie schnell Antworten.

Wenn die „Grippesaison“ beginnt und sich die Wartezimmer mit Patienten füllen, wird jeder zuerst an COVID-19 denken. Dabei können unterschiedliche Atemwegserreger ähnliche und sich überlappende Symptome hervorrufen. Ab sofort können Sie gleichzeitig auf 23 häufige Atemwegserreger testen, einschließlich SARS-CoV-2. Und alles mit einem einzigen Test in nur 45 Minuten.

## Der syndromische Ansatz

In den USA waren bisher weniger als 10 % aller SARS-CoV-2 Tests positiv.<sup>1</sup> Und sogar während des Höhepunkts der „Grippesaison“ machten Influenzaviren weniger als ein Drittel der nachgewiesenen Atemwegserreger aus.<sup>2</sup>

Das CE-markierte BioFire RP2.1*plus* Panel nutzt einen syndromischen Ansatz, indem es den Nachweis von 23 häufigen Atemwegserregern in einem einzigen schnellen Test kombiniert. Schnelle Antworten für ein breites Erregerspektrum können bei gezielten Therapieentscheidungen helfen, das Patientenmanagement hinsichtlich Aufnahme, Isolierung, Kohortierung und Entlassung zu verbessern und eine rasche Einleitung (oder Beendigung) von Infektionskontrollmaßnahmen zu unterstützen.



## BioFire® Respiratory 2.1 *plus* Panel

1 Test. 23 Erreger. 45 Minuten.

### VIREN

Adenovirus  
Coronavirus 229E  
Coronavirus HKU1  
Coronavirus NL63  
Coronavirus OC43  
MERS-Coronavirus (MERS-CoV)  
SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)  
Humanes Metapneumovirus  
Humanes Rhinovirus/Enterovirus  
Influenzavirus A

Influenzavirus A/H1  
Influenzavirus A/H3  
Influenzavirus A/H1-2009  
Influenzavirus B  
Parainfluenzavirus 1  
Parainfluenzavirus 2  
Parainfluenzavirus 3  
Parainfluenzavirus 4  
Respiratorisches  
Syncytial-Virus

### BAKTERIEN

*Bordetella pertussis*  
*Bordetella parapertussis*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Mycoplasma pneumoniae*

97,4 % Sensitivität und 99,4 % Spezifität<sup>3</sup>

Probenart: Nasopharyngealabstrich in Transportmedium

**Nicht vermuten, sondern wissen.**

CE gekennzeichnet

Nicht alle Produkte sind in allen Ländern verfügbar. Wenden Sie sich an Ihre lokale bioMérieux Vertretung.

1. The COVID Tracking Project. The Atlantic. Available from: <https://covidtracking.com/data>.

2. BioFire® Syndromic Trends ([syndromictrends.com](https://www.syndromictrends.com))

3. Die angegebene Performance ist eine Zusammenfassung prospektiver Daten der klinischen BioFire RP2.1*plus* Panel Studie.



Tab. 2: „Variants of concern“ des SARS-CoV-2-Virus [3].

SARS-CoV-2-Varianten	Kürzel	Mutationen
Britische Variante	B.1.1.7 (501Y.V1)	E484K, N501Y und weitere
Südafrikanische Variante	B1.351 (501Y.V2)	E484K, N201Y, K417N, Mutationen im S-Protein und weitere
Brasilianische Variante	B.1.1.28 (501Y.V3)	E484K, V1176F, S-Protein-Mutationen und weitere

Laborinformationssystem (s. S. 53) oder eine Middleware angeschlossen werden, sodass die Ergebnisse direkt im LIS erfasst sind und entsprechend ausgewertet bzw. über die DEMIS-Schnittstelle an die Gesundheitsämter bzw. an das Robert Koch-Institut oder an die Corona-Warn-App weitergeleitet werden – eine große Erleichterung für das medizinische Personal. Auch die Antigen-Schnelltests liefern qualitative Ergebnisse, die Labor-

tests können qualitativ oder quantitativ ausgewertet werden.

**Direktnachweis der Virus-RNA**

Der Goldstandard des SARS-CoV-2-Nachweises ist laut Paul-Ehrlich-Institut nach wie vor die Nukleinsäureamplifikation. Dabei wird explizit die Polymerase-Kettenreaktion genannt. Der überwiegende Teil der Hersteller bietet PCR-Methoden an und verwendet dabei das Real-time-Verfahren,

bei dem die Entstehung der Amplifikationsprodukte kontinuierlich verfolgt werden kann. Der Erfolg des Nachweises steht und fällt mit den verwendeten Primern, mit den Oligonukleotiden, die anhand der bekannten Sequenzen der Virus-RNA für den Nachweis ausgewählt wurden. Die meisten Hersteller detektieren mit ihren Assays mindestens zwei verschiedene RNA-Regionen des Virus, einige sogar drei.

In Tab. 1 sind die am häufigsten für die Amplifikation verwendeten RNA-Domänen des SARS-CoV-2-Virus und die korrespondierenden Proteine aufgeführt. Die Hersteller geben genau an, gegen welche Regionen sich ihre Nachweissysteme richten. In der Schemazeichnung des Virions (Abb. 1) sind die dazugehörigen Strukturen dargestellt.

➔ Weiter auf Seite 50

DiaSorin bietet mit insgesamt 5 automatisierten Tests ein komplettes Panel für die SARS-CoV-2 Diagnostik:

- **Simplexa™ COVID-19 Direct Kit**  
RT-PCR mit direkter Amplifikation
- **LIAISON® SARS-CoV-2 Ag**  
Quantitative Bestimmung von Nukleocapsid-Protein-Antigen im Nasenabstrich bzw. nasopharyngealen Abstrich
- **LIAISON® SARS-CoV-2 IgM**  
S1-RBD Antigen Assay zum qualitativen Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern gegen SARS-CoV-2
- **LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG**  
Quantitativer Nachweis von neutralisierenden IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2
- **LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG**

Mit der **Markteinführung des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays** stellt DiaSorin erneut seine Expertise im infektionsserologischen Bereich unter Beweis. Dieser einzigartige Assay verwendet das komplette trimere Spike Protein als Antigen. Aktuell verfügbare wissenschaftliche Publikationen<sup>1</sup> haben gezeigt, dass das trimere Spike-Protein, die gesamte Vielfalt der natürlichen Immunantwort auf das Virus nachweisen kann, anstatt den Nachweis auf Antikörper gegen einzelne Epitope wie RBD zu beschränken.



**Ein komplettes Panel für die SARS-CoV-2 Diagnostik**

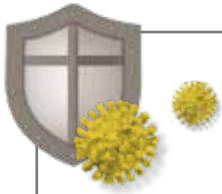


The Diagnostic Specialist

Die Verfügbarkeit der Produkte unterliegt den erforderlichen behördlichen Genehmigungen. For outside the US and/or Canada only.

<sup>1</sup> Liu, L., Wang, P., Nair, M.S. et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 584, 450–456 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>





EUROIMMUN  
a PerkinElmer company



## Komplettpaket für die COVID-19-Diagnostik: PCR, ELISA und Automatisierung von EUROIMMUN

### Testsysteme für den Erregerdirektnachweis

- EURORealTime SARS-CoV-2 für den Real-Time-PCR-basierten Virusnachweis
- EURORealTime SARS-CoV-2/Influenza A/B zur Differenzierung zwischen den Erregern von COVID-19 und Grippe in einem Ansatz
- SARS-CoV-2-Antigen-ELISA als verlässliches und automatisierbares Testsystem zur Unterstützung der Akutdiagnostik

### Blutabnahmeset für IgG-ELISA

- Antikörpernachweis aus getrockneten Kapillarblutstropfen (DBS)

### Flexible Automatisierungslösungen vorhanden!

### Testsysteme für den Antikörpernachweis

- Verschiedene ELISA für den differenzierten Nachweis von Antikörpern (IgG, IgA, IgM) gegen die S1-Domäne des Spike-Proteins und modifiziertes Nukleokapsidprotein
- Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-ELISA (IgG) zur quantitativen Bestimmung von IgG gegen das S1-Antigen;  
**NEU!** Angabe der Testergebnisse jetzt in standardisierten Einheiten möglich, basierend auf dem ersten Internationalen Standard der WHO (NIBSC code: 20/136)

Besuchen Sie  
[www.coronavirus-diagnostik.de](http://www.coronavirus-diagnostik.de)



#### Kontaktinformation

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG • Tel. +49 451 2032-0 • [infection-pm@euroimmun.de](mailto:infection-pm@euroimmun.de) • [www.euroimmun.de](http://www.euroimmun.de)

## Lumipulse® G SARS-CoV-2 Antigentest

### Erster laborbasierter hochsensitiver Antigentest Im Routineeinsatz bewährt

Der SARS-CoV-2-Antigentest von Fujirebio ist seit August 2020 CE-zertifiziert für die Analyse aus nasopharyngealen Abstrichen sowie Speichelproben und somit **• bereits jetzt millionenfach für die Routineanwendung symptomatischer und asymptomatischer Testung bewährt** - in Europa und weltweit.

Der Test leistet in der Routine seinen Beitrag als Hilfestellung in der pandemischen Situation und unterstützt schon jetzt das Screening **• von Schulkindern auch mittels Speichelproben** (für eine deutliche Erleichterung und besser tolerierte Probennahme bei Kindern), die Überwachung **• an Flughäfen durch eine schnelle Ergebnismitteilung vor dem Boarding**, sowie die symptomatische und asymptomatische Testung **• von Patienten in Krankenhäusern** mit Verdacht auf COVID-19, bei der Patientenaufnahme sowie beim möglichen Monitoring des Krankenhauspersonals.

Ein schneller, sensitiver und quantitativer Labortest erhöht dabei die Sicherheit der Ergebnisse.



## Übersicht RNA-Nachweis

Anbieter	Assay	Nachweisverfahren	Zulassung	s. S.
adico	GenomEra® SARS-CoV-2 & Virusmutationen	Point-of-Care Real-Time Multiplex RT-PCR	RUO	40
	GenomEra® SARS-CoV-2 (E- und RdRP-Gen)	Point-of-Care Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	40
	GenomEra® SARS-CoV-2 (E- und RdRP-Gen), Flu A/B + RSV	Point-of-Care Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	40
AID Autoimmun Diagnostika GmbH	AID SARS-CoV-2 Detection Kit (ORF1b- und RdRP-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	53
altona Diagnostics GmbH	AltoStar® SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.5 (E- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	57
	FlexStar® SARS-CoV-2 Type & FLU Detection Mix 1.5 (E- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	RUO	57
	FlexStar® FLU Type & SARS-CoV-2 Detection Mix 1.5 (E- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	RUO	57
	RealStar® SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0 (E- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	57
A. MENARINI Diagnostics	VitaPCR™ SARS-CoV-2 (N-Gen)	Point-of-Care Real-Time RT-PCR	CE-IVD	51
	VitaPCR™ SARS-CoV-2/FLU AB Combo (N-Gen)	Point-of-Care Real-Time RT-PCR	CE-IVD	51
	RADI COVID-19 Detection Kit (RdRP- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	51
	RADI COVID-19/FLU Combo Detection Kit (RdRP- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	51
AmplexDiagnostics GmbH	eazyplex® SARS-CoV-2 (N- und ORF8-Gen)	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)	CE-IVD	54
	variplex™ SARS-CoV-2-direct	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)	CE-IVD	54
bioMérieux Deutschland GmbH	SARS-COV-2 R-GENE® (E-, N- und RdRP-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	41, 43
	SARS-COV-2 RESPI R-GENE® (SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV und hMPV)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	41, 43
	BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory 2.1 plus Panel	Nested Multiplex RT-PCR	CE-IVD	41, 43
Bio-Rad Laboratories GmbH	SARS-CoV-2 ddPCR Kit (N1-, N2- und human RPP30-Gen)	Endpoint Multiplex RT-ddPCR	CE-IVD/RUO	42
	Reliance SARS-CoV-2 RT-PCR Assay Kit	Real-Time RT-PCR	CE-IVD	42
	Reliance SARS-CoV-2 Flu A/Flu B RT-PCR Assay Kit	Real-Time RT-PCR	CE-IVD (vsl. Apr. '21)	42
Cepheid GmbH	Xpert® Xpress SARS-CoV-2 (E- und N2-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	56
	Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV (E- und N2-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	56
DiaSorin	Simplexa™ COVID-19 Direct Kit (ORF1ab- und S-Gen)	Real-Time Multiplex PCR	CE-IVD	44
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG	EURORealTime SARS-CoV-2 (N- und ORF1ab-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	45
	EURORealTime SARS-CoV-2 (N- und ORF1ab-Gen)/Influenza A/B	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	45
Fujirebio Germany GmbH	iAMP COVID-19 Detection Kit (N- und ORF1ab-Gen)	Real-Time Multiplex PCR	CE-IVD	45
Genetic Signatures Ltd	EazyScreen™ SARS-CoV-2 Detection Kit (M- und N-Gen)	Real-Time Multiplex PCR	CE-IVD	57
	EazyScreen™ SARS-CoV-2 Respiratory Plus, SARS-CoV-2 (M- und N-Gen), Flu A/B, RSV, Rhinovirus, HMPV	Real-Time Multiplex PCR	RUO	57
HUMAN GmbH	Loopamp™ SARS-CoV-2 Detection Kit (N- und RdRP-Gen)	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)	CE-IVD	42
Luminex Corporation	ARIES® SARS-CoV-2 (N- und ORF1ab-Gen)	Real-Time Multiplex PCR	CE-IVD	50
	NxTAG® CoV Extended Panel (E-, N- und ORF1ab-Gen)	Multiplex PCR	EUA/RUO	50
	NxTAG® Respiratory Pathogen Panel + SARS-CoV-2 (M- und ORF1ab-Gen)	Multiplex PCR	CE-IVD	50
LumiraDx GmbH	LumiraDx RNA STAR	Quantitative Selective Temperature Amplification Reaction (qSTAR)	RUO	35
	LumiraDx RNA STAR Complete		RUO	35
Mast Diagnostica GmbH	MAST ISOPLEX® SARS-CoV-2	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)	CE-IVD	37
medac GmbH	GeneProof SARS-CoV-2 (E-, N- und RdRP-Gen)	Multiplex PCR	CE-IVD	51
MIKROGEN GmbH	ampliCube Coronavirus SARS-CoV-2 (E- und ORF1a-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	52
	ampliCube Coronavirus Panel (E- und ORF1a-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	52
	ampliCube Respiratory Flu & SARS-CoV-2 (E- und ORF1a-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	52
New England Biolabs	Luna® SARS-CoV-2 (N1- und N2-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	RUO	51
	SARS-CoV-2 Rapid Colorimetric LAMP Assay Kit (E- und N-Gen)	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)	RUO	51
PROMEGA GmbH	SARS-CoV-2 RT-qPCR Kit for Wastewater (E-, N1- oder N2-Gen)	Real-Time RT-PCR in Abwasserproben	RUO	53
QIAGEN GmbH	artus® SARS-CoV-2 Prep&Amp UM Kit	Real-Time RT-PCR	CE-IVD (vsl. Apr. '21)	47, 55
	QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	47, 55
	NeuMoDx SARS-CoV-2	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	47, 55
	NeuMoDx Flu A/B/RSV/SARS-CoV2	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	47, 55
Roche Diagnostics Deutschland GmbH	cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test	Real-Time Multiplex PCR	CE-IVD	48-49
	SARS-CoV-2 Test (cobas® 6800/8800)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	48-49
	SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test (cobas® 6800/8800)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	48-49
	cobas® SARS-CoV-2 Variant Set 1 (Nachweis der Mutationen N501Y, del69-70 und E484K)	Real-Time Multiplex RT-PCR	RUO	48-49
Seegene Inc	Allplex™ 2019-nCoV Assay (E-, N- und RdRP-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	2
	Allplex™ SARS-CoV-2 Assay (E-, N-, RdRp- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	2
	Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay (N-, RdRp- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	2
	Allplex™ SARS-CoV-2 Master Assay (E-, N-, RdRp- und S-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	2
	Allplex™ SARS-CoV-2 Variants I Assay (RdRp-Gen, E484K, N501Y, HV69/70)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD (Ende März '21)	2
Siemens Healthineers	FTD SARS-CoV-2 (N- und ORF1ab-Gen)	Real-Time Multiplex RT-PCR	CE-IVD	Flyer

# Der einfachste Weg zu umfassenden Antworten bei respiratorischen Infektionen

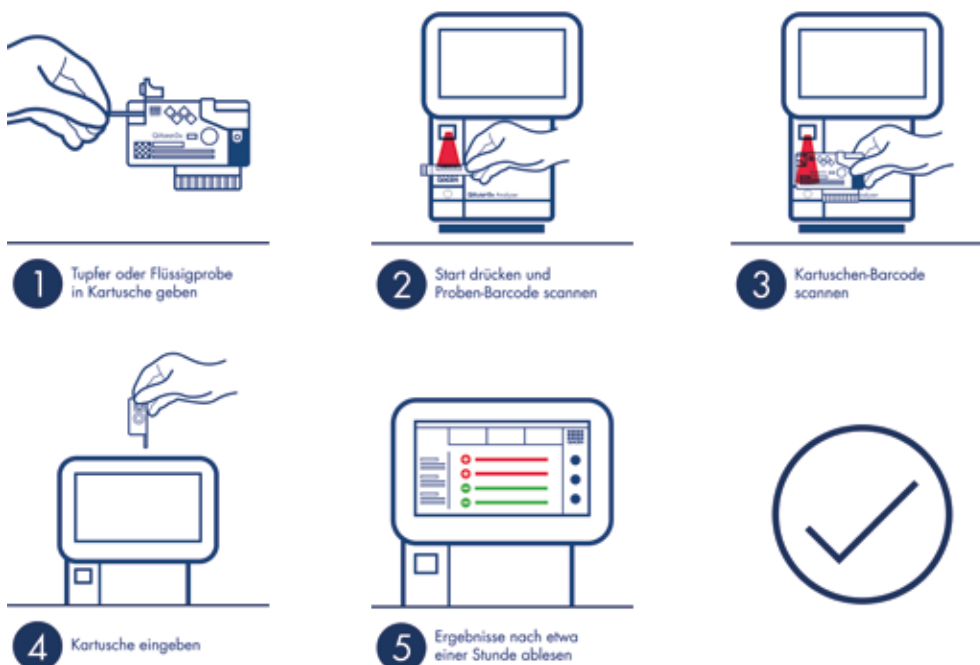
Bei Infektionen der Atemwege mit ähnlichen Symptomen hängen korrekte Quarantäne- und Behandlungsentscheidungen von schnellen und umfassenden Ergebnissen ab.



Im Pariser Bichat-Krankenhaus hat syndromisches Testen mit dem QIAstat-Dx System die Patientenversorgung deutlich verbessert. Dank der schnellen Ergebnisverfügbarkeit des QIAstat-Dx Systems im Vergleich zu früheren Methoden konnten Entscheidungen über das Quarantäne-Management und antivirale Therapien zielführender getroffen werden [1].

Ergebnisse sind mit weniger als einer Minute Hands-on-Zeit in etwa einer Stunde verfügbar.

Mit diesem syndromischen Test ist Ihr Labor problemlos auf den erhöhten Druck und die Arbeitsbelastung in dieser herausfordernden Zeit in der respiratorischen Testung vorbereitet.



Aktuelle Lizenzinformationen und produktspezifische Disclaimer finden Sie im jeweiligen QIAGEN Kithandbuch oder im Benutzerhandbuch.

**Referenz:** 1. Bouzid, D. et al. (2020) Multiplex PCR implementation as point-of-care testing in a French emergency department. *J Hosp Infect.* 105, 337-8.

#### Trademarks:

QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx® (QIAGEN Group). Registered names, trademarks, etc. used in this document, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law. PROM-xxxx-001 02/21 © 2021 QIAGEN, all rights reserved.

#### Kontaktinformation

QIAGEN • Dr. Tobias Fatscher, Head of Clinical Sales • Tel. +49 173 9080079 • [tobias.fatscher@qiagen.com](mailto:tobias.fatscher@qiagen.com) • [qiagen.com](http://qiagen.com) | [QIAstat-Dx.com](http://QIAstat-Dx.com)

# Diagnostik bei COVID-19

## Zuverlässige und hochwertige Tests für aussagekräftige Ergebnisse

COVID-19 stellt die Gesellschaft und die Gesundheitssysteme weltweit vor ungeahnte Herausforderungen. Roche Diagnostics entwickelte in kürzester Zeit hochsensitive und -spezifische Diagnosemethoden, um SARS-CoV-2 schnell und zuverlässig nachzuweisen und damit einen wesentlichen Beitrag zur Bewältigung dieser globalen Krise zu leisten. Die Tests von Roche Diagnostics haben in allen Phasen der Infektion eine hohe Aussagekraft: Sie stellen eine akute Erkrankung fest, unterstützen die diagnostische Betreuung der Patienten und weisen durchgemachte Infektionen sowie den Impferfolg nach.

### Handelt es sich um eine akute Infektion?

Zum Nachweis einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 fokussiert sich die Teststrategie in Deutschland hauptsächlich auf die Tests mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Dieses Testverfahren gilt als Goldstandard für den Nachweis der akuten Infektion mit SARS-CoV-2. Bei Personen mit Verdacht auf eine Infektion zeigt die Untersuchung von Abstrichen aus dem Nasen-Rachen-Raum, ob tatsächlich eine Infektion vorliegt. Der Roche-PCR-Test basiert auf einem „Dual Target Design“, das zwei unabhängige virale Zielsequenzen des SARS-CoV-2 erkennt und damit auch zuverlässig ist, sollte eine der beiden Zielsequenzen mutieren. Auch die zuletzt berichteten, durch Mutation neu entstandenen UK- oder Afrika-Varianten haben keinerlei Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Roche-Tests.

### Syndromisches Testen

Der hochsensitive Multiplextest ist zum Einsatz auf den Hochdurchsatz-Systemen cobas 6800 und cobas 8800 bestimmt und weist sowohl SARS-CoV-2 als auch die nah verwandten Pan-Sarbecoviren zuverlässig und sehr spezifisch nach. Rechtzeitig zum Beginn der Grippesaison hat Roche einen weiteren PCR-Multiplextest auf den Markt gebracht, mit dem die Unterscheidung zwischen Influenza A, Influenza B und SARS-CoV-2 aus einer Probe möglich ist. Seit Januar bietet Roche mit dem Elecsys SARS-CoV-2-Antigen-Test einen Immunoassay zur Durchführung in medizinischen Laboren an,

mit dem der qualitative Nachweis des viralen Nukleokapsid-Proteins in Abstrichen aus dem menschlichen Nasopharynx (Nasen-Rachen-Raum) und Oropharynx (Mund-Rachen-Raum) in rund 20 Minuten möglich ist. Der Elecsys® SARS-CoV-2 Antigen-Test läuft auf allen cobas Immunchemie-Analysegeräten, die weltweit verfügbar sind. Diese vollautomatischen Systeme haben einen Durchsatz von bis zu 300 Tests pro Stunde, je nach Analysegerät. Mit dem SARS-CoV-2 Rapid Antigen-Test bietet Roche zudem einen Antigen-Schnelltest zum Einsatz am Point of Care an. Seit Februar liegt die Sonderzulassung durch das BfArM für den Antigen-Schnelltest als Laientest vor.

### Ist infiziert gleichbedeutend mit infektiös?

Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 dauert es einige Tage, in denen sich die Viren im Körper vermehren, die betroffene Person aber meist symptomfrei ist (siehe Abb., Phase 1). Es folgt eine exponentielle Wachstumsphase des Virus – ebenfalls meist ohne Symptome (Phase 2). Die Viruslast ist jetzt so hoch, dass in Phase 2 und 3 eine Virusübertragung möglich ist; Betroffene sollten isoliert werden, um eine Eindämmung der Übertragung zu gewährleisten. In der letzten Phase 4 hat das Immunsystem den Erreger durch die Bildung von Antikörpern fast vollständig bekämpft. Die Ansteckungsgefahr nimmt aufgrund der stetig sinkenden Viruslast kontinuierlich ab. Mithilfe von Antigen-Tests kann in den Phasen 2 und 3 der Infektion zeitnah im Labor oder am POC ermittelt werden, ob jemand infektiös ist und Personen isoliert oder geschützt werden müssen. Die Roche SARS-CoV-2 Antigen-Tests helfen dabei, infektiöse Menschen unmittelbar zu erkennen und sofort entsprechend zu reagieren. Gestützt durch die nationale Teststrategie kommen die Antigen-Tests vor allem in Pflegeheimen und Kliniken zum Einsatz, um Personal, Besucher, Patienten und Bewohner regelmäßig auf SARS-CoV-2 zu testen. Der laborbasierte Elecsys SARS-CoV-2 Antigen-Test bietet eine standardisierte Auswertung, automatische Datenübertragung und Dokumentation. Die Durchführung und Dokumentation der Testung mit POC-Schnelltests ist jedoch mit einem erheblichen

### Kontaktinformation

Bei Fragen zu unserem Produkt-Portfolio wenden Sie sich bitte an [mannheim.coronatest@roche.com](mailto:mannheim.coronatest@roche.com)



Zeitaufwand für das Personal verbunden. Die mit Unterstützung von Roche Diagnostics entwickelten Apps *Medicus SafePlay* und *DoctorBox SchnelltestToGo* entlasten das Personal durch einen digitalen Workflow. Mithilfe der Apps ist die dezentrale Dokumentation und Befundübermittlung im Anschluss an die SARS-CoV-2-Testung möglich. Beide Apps funktionieren nicht nur mit dem Test von Roche, sondern mit jedem SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest.

### Sind bereits Antikörper vorhanden?

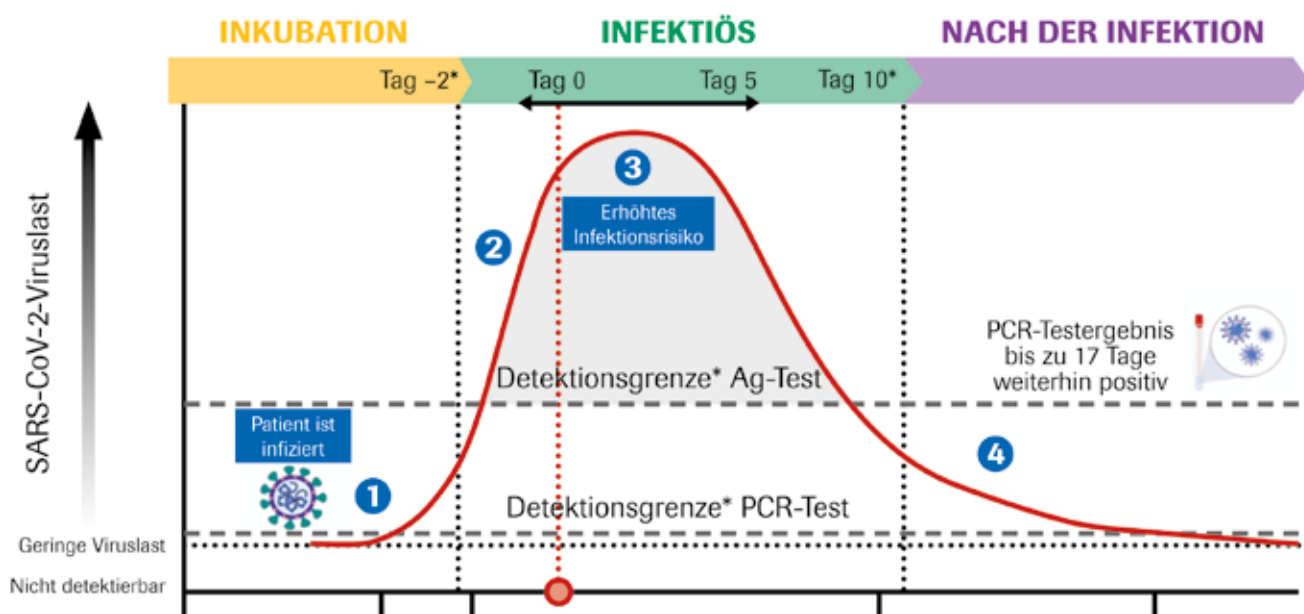
Vereinfacht gesprochen bildet der menschliche Organismus im Verlauf einer Infektion Antikörper, um die eingedrungenen Erreger zu bekämpfen. Der Elecsys Anti-SARS-CoV-2-Test und der Elecsys Anti-SARS-CoV-2-S-Test von Roche weisen als Immunoassays erregerspezifische Immunglobuline gegen Nukleokapsid- und Spike-Virusproteine nach. Während ein positives Ergebnis einen Kontakt zum Virus bestätigt, zeigt ein negatives Resultat das Fehlen einer Immunreaktion auf eine Infektion an. Wichtig ist der Zeitpunkt der Testung, insbesondere nach entsprechendem Infektionsverdacht, sodass eine wiederholte Testung empfehlenswert sein kann. Epidemiologisch sind Antikörpertests wichtige Werkzeuge zur Feststellung des Durchsechungsgrades einer Population und zur nachträglichen Ermittlung möglicher Übertragungswege, um diesen künftig durch geeignete Maßnahmen vorzubeugen. Auch bei der wissenschaftlichen Forschung zur Immunität, zu deren Dauer und zum Schutz durch gebildete Immunglobuline spielen Antikörpernachweise eine zentrale Rolle. Des Weiteren kann der Elecsys Anti-SARS-CoV-2-S-Antikörpertest eine wichtige Rolle bei der Cha-

rakterisierung einer impfstoffinduzierten Immunantwort spielen. Konkret zielt der Test auf Antikörper gegen die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des viralen Spike-Proteins. Diese Domäne ist für die Bindung an den Wirtszellrezeptor (ACE-2) verantwortlich, über den das Virus in die Wirtszelle eindringt. Die Mehrzahl der sich derzeit in Entwicklung befindlichen Impfstoffe zielt auf die Induktion einer Antikörperantwort gegen ebendieses Spike-Protein ab. Mit dem SARS-CoV-2 Rapid Antibody-Test ermöglicht Roche den patientennahen Nachweis einer Immunreaktion auf das Virus. Medizinische Fachkräfte ermitteln schnell und ohne Analysegerät vor Ort, ob die getestete Person bereits Antikörper nach einer natürlichen Infektion gebildet hat. Innerhalb von 10–15 Min. weist der Lateral-Flow-Immunoassay getrennt sowohl IgG als auch IgM nach. Als Probenmaterial dienen Vollblut, beispielsweise 20 µl Kapillarblut, Plasma oder Serum.

### Das Spektrum wächst – alles aus einer Hand

Roche hat seit Pandemiebeginn zwölf spezifische Tests zur COVID-19-Diagnostik entwickelt und bereitgestellt, um Gesundheitsdienstleister, Labore, Behörden und Organisationen zu unterstützen. Für die Behandlung schwersterkrankter COVID-19-Patienten sind CRP, D-Dimer, Interleukin-6 und Blutgasparameter weitere unverzichtbare labordiagnostische Werkzeuge. Roche arbeitet weiterhin mit Hochdruck an der Entwicklung von Testformaten, um Gesundheitssysteme weltweit beim Management der Pandemie zu unterstützen. Hier werden zeitnah weitere Lösungen zur Verfügung stehen.

## Typischer Krankheitsverlauf



\* Illustrative Darstellung, kann abweichen; Cevik et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1442/5910315>

Kontaktinformation

Roche Diagnostics Deutschland GmbH • Tel. +49 621 759-0 • [www.roche.de](http://www.roche.de)

**Loop-Amp am Point of Care**

Der direkte RNA-Nachweis kann auch am Point of Care in einem Zeitrahmen zwischen 20 bis 70 Minuten durchgeführt werden. Dafür werden sowohl PCR- als auch isothermale Verfahren eingesetzt. Multiplex ist schon bei allen Herstellern Standard. Außerdem können auch diese POC-Geräte mit der Labor-EDV vernetzt werden, sodass die Ergebnisse sofort an den richtigen Stellen zur Verfügung stehen.

Alle Verfahren haben eines gemeinsam: die schnelle, einfache Handhabung von in der Regel höchstens einer Minute (S. 47). Die größten Unterschiede liegen in der Nukleinsäureamplifikation und dem Nachweis der Amplifikate. Die PCR kann als Endpunktbestimmung (S. 43) oder als Real-time-Verfahren eingesetzt werden (S. 47, 51, 56). Die genauen Zeiten entnehmen Sie bitte den Herstellerangaben.

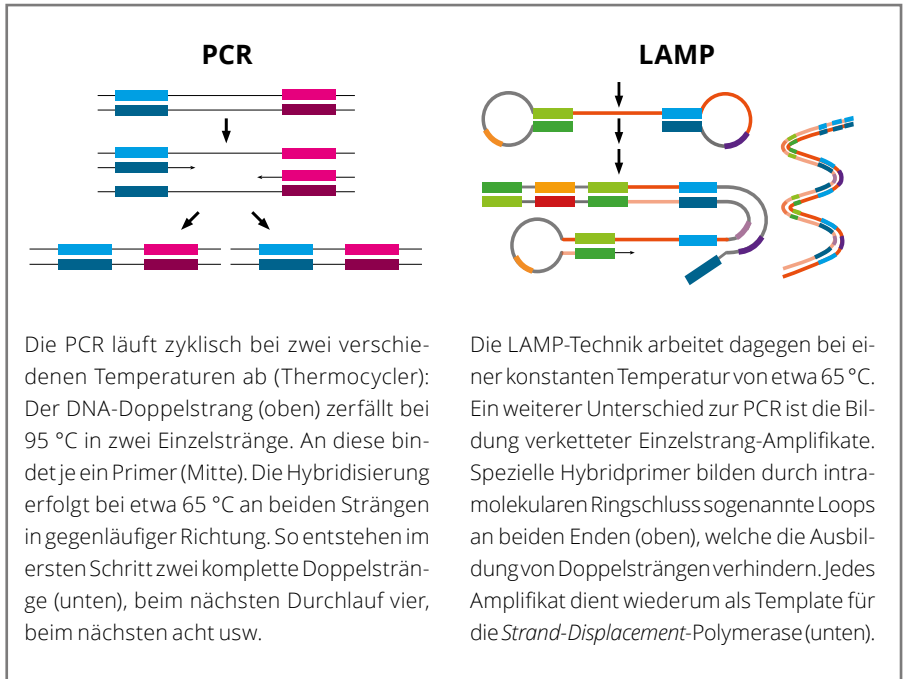


Abb. 2: Gegenüberstellung von einer Polymerase-Kettenreaktion und dem isothermalem Nukleinsäureamplifikationsverfahren (aus Trillium Diagnostik 2013 11(4):202).



**Lösungen zum Nachweis respiratorischer Erreger für jeden Laborbedarf**

Ganz gleich, ob Sie mit einem einzigen Test auf ein breites Erregerspektrum testen oder gezielt einzelne Pathogene schnell und automatisiert detektieren wollen – Luminex bietet für alle Bedürfnisse Ihres Labors effiziente Lösungen.

Unser „NxTAG Respiratory Pathogen Panel“ (RPP) + SARS-CoV-2 (ORF1ab und M-Gen) ermöglicht Ihnen den sicheren Nachweis von 23 Atemwegserregern in einem einzigen Well. Mit minimalem Arbeits- und Zeitaufwand können Sie flexibel 1–96 Patientenproben gleichzeitig messen.

**Vorteil: umfassende Ergebnisse bei gleichzeitiger Entlastung Ihres Laborpersonals**



Für den komplett automatisierten Nachweis einzelner Erreger steht das ARIES®-System, ein Realtime-PCR-basierter Vollautomat, zur Verfügung. Der komplette Test inklusive Nukleinsäureextraktion erfolgt in einer geschlossenen Kartusche. Sie können 12 Patientenergebnisse innerhalb von zwei Stunden generieren. Neben SARS-CoV-2 stehen u. a. Assays für Flu A/B + RSV und Bordetella pertussis/parapertussis zur Verfügung.

**Vorteil: sichere PCR-Testung bei minimaler „Hands-On“-Zeit auch ohne molekulardiagnostisches Labor**

Sie möchten mehr erfahren? Besuchen Sie unsere Website oder kontaktieren Sie Ihren Luminex-Vertriebsmitarbeiter.

**Kontaktinformation**

Luminex B. V. • Dr. Jörg Willuhn • Tel. +31 73 800 1900 • jwilluhn@luminexcorp.com • www.luminexcorp.com

## SARS-CoV-2-PCR – Sie haben die Wahl

### 1. RADI COVID-19 – SC2 oder Combo FLU/SC2 Detection Kits

- CE IVD
- Dauer 80 Minuten
- Ansatz in einer Kavität
- kompatibel mit gängigen PCR-Geräten



+ MasterMix  
+ Primer & Probe Mixture  
+ Extracted RNA

### 2. VITA PCR-System – Ergebnis in 20 Minuten



**1. Entnahme**  
Nasen- oder Rachenabstrich



**2. Lyse**  
Probe in Puffer übertragen, Virus-inaktivierung



**3. Transfer**  
Probe in ein Reaktionsgefäß pipettieren



**4. Start**  
PCR-Ergebnis in 20 Minuten



VitaPCR™ SARS-CoV-2 Test  
VitaPCR™ Flu A&B Test Kit  
VitaPCR™ SARS-CoV-2/FLU AB Combo Kit  
VitaPCR™ Flu/RSV Combo



[www.menarinidiagnostics.de](http://www.menarinidiagnostics.de)

A. MENARINI Diagnostics Deutschland – Division der BERLIN-CHEMIE AG  
Tel. +49 152 22506620 • [labordiagnostik@menarinidiagnostics.de](mailto:labordiagnostik@menarinidiagnostics.de)

## SARS-CoV-2-Detektion/Sequenzierung mit New England Biolabs (NEB)

NEB ist ein führender Hersteller von Forschungsreagenzien für die Molekularbiologie und Zulieferer für die Molekulare Diagnostik. Verlässliche Virusdetektion bietet Ihnen das SARS-CoV-2 Rapid Colorimetric LAMP Assay Kit oder das Luna SARS-CoV-2 RT-qPCR Multiplex Assay Kit. Die unerreichte Performance der Kits basiert auf unseren einzigartigen RTase-Technologien mit großen Vorteilen besonders im Hochdurchsatz.



Profitieren Sie bei der SARS-CoV-2-Sequenzanalyse auf Illumina- oder ONT-Plattformen von unseren bewährten ARTIC Protokollen bzw. NGS Library Prep Kits. IVD-Kit-Hersteller oder Diagnostiklabore beliefern wir gerne mit Sonderformulierungen.

Mehr unter [www.neb-online.de/covid19](http://www.neb-online.de/covid19)

### Kontaktinformation

New England Biolabs GmbH • Dr. Tanja Kautenburger  
[custom.de@neb.com](mailto:custom.de@neb.com) • [www.neb-online.de](http://www.neb-online.de)



## Messen Sie ausschließlich neutralisierende Antikörper und deren protektive Wirkung mit dem SARS-CoV-2 Surrogat Virusneutralisationstest

**cPass:** Die **einzige Impfkontrolle** für den großflächigen Einsatz, die tatsächlich den Grad der **hemmenden Wirkung der neutralisierenden Antikörper** gegen SARS-CoV-2 misst.

**cPass:** Der SARS-CoV-2 Surrogat Neutralisationstest im ELISA-Format

- mit hervorragender Übereinstimmung zum klassischen Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) und
- für jedes diagnostische Labor.

**cPass** zeigt Ihnen die **Wirkung der Impfung**.

Denn auf die Wirkung kommt es an, nicht nur auf den IgG-Titer.

Kann ebenso zur Bestimmung eines möglichen Schutzes vor COVID-19 nach einer SARS-CoV-2-Infektion verwendet werden.



### Kontaktinformation

medac GmbH • Dr. Reiner Ahrendt • Tel. +49 4103 8006-8024 • [cPass@medac.de](mailto:cPass@medac.de) • [www.cpass-medac.de](http://www.cpass-medac.de)

**Isothermale Nukleinsäure-amplifikation**

In unserer Produktübersicht sind auch einige Anbieter einer isothermalen Amplifikationsmethode vertreten, der sogenannten Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP, s. Abb. 2 und S. 37, 42, 51, 54). Auch hier wird nach der Nukleinsäureextraktion und -isolierung von der Erreger-RNA mithilfe einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase ein komplementärer DNA-Strang erzeugt. Für die isothermale Amplifikation wird eine Polymerase benötigt, die bei höheren Temperaturen aktiv ist, denn die isothermale Amplifikation läuft bei einer konstanten Temperatur von 65 °C ab. Außerdem ist es erforderlich, dass die Polymerase den Gegenstrang während der Amplifikation verdrängt. Die dritte Besonderheit betrifft die einge-

setzten Primer. Zum Einsatz kommen vier bis sechs Primer mit sechs bis acht Bindungsstellen auf der Ziel-DNA. Zwei der Primer hybridisieren mit sich selbst; sie bilden so genannte Loops, die sofort wieder neue Ansatzstellen für die Bildung von DNA-Strängen darstellen. Dadurch entstehen sehr schnell sehr viele Amplifikationsprodukte, deren Bildung wie bei der PCR verfolgt werden kann. Die rein qualitative Methode braucht weniger aufwändiges Equipment als die PCR und eignet sich deshalb besonders gut für den Einsatz am POC. Ein weiterer Zeitgewinn entsteht, wenn keine RNA-Extraktion erforderlich ist, wie das bei einem der Anbieter der Fall ist (S. 54).

**Testkits für bewährte Systeme**

Seit Kary Mullis und Michael Smith 1983 die PCR entwickelt haben, hat sich

die Methode unglaublich vielfältig entwickelt. Aber Nukleinsäureextraktion und -aufreinigung bilden nach wie vor die Basis. Dafür gibt es seit vielen Jahrzehnten bewährte Systeme, sowohl für die Probenvorbereitung als auch für die eigentliche Vervielfältigung der Nukleinsäuren, auf denen Testkits zahlreicher Hersteller laufen können. Die Testkits enthalten alle erforderlichen Primer, Sonden, Enzyme, Nukleotide, Reagenzien und Kontrollen. Unabhängige Kontrollen sind wertvolles Material, das in der aktuellen Produktübersicht nur von einem Anbieter vorgestellt wird (S. 42). Einige Hersteller sind dazu übergegangen, die Kits in lyophilisierter Form auszuliefern, was die Haltbarkeit und das Handling deutlich vereinfacht und auch einen deutlichen Schritt in Richtung Automatisierung darstellt.



Optimale PCR-Testleistung – auch mit den neuen Varianten!

**Gemeinsam durch die Pandemie  
PCR und Antikörper – Screening und Bestätigung**



**Real Time Multiplex RT-PCR-Tests zum Direktnachweis von SARS-CoV-2**

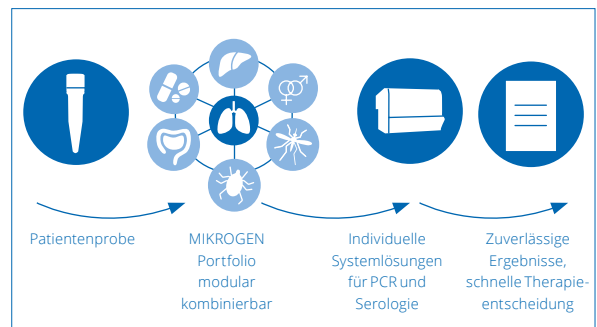
- ampliCube Coronavirus SARS-CoV-2**  
Screening SARS-Coronaviren (E-Gen), Bestätigung SARS-CoV-2 (ORF1a)
- ampliCube Coronavirus Panel**  
MERS-CoV, SARS-Coronaviren (inkl. SARS-CoV-2), Humane Coronaviren (NL63, OC43, 229E, HKU1)
- ampliCube Respiratory Flu & SARS-CoV-2**
- ampliCube Respiratory Flu & SARS-CoV-2 LC\***  
Influenza A, Influenza B, Screening SARS-Coronaviren (E-Gen), Bestätigung SARS-CoV-2 (ORF1a)  
\*Verwendung nur am Roche LightCycler® 480 II



**Serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2**

- recomWell SARS-CoV-2 IgG, IgA**  
Screeningassay im ELISA-Format für den Nachweis von IgG- bzw. IgA-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 in humanem Serum oder Plasma
- recomLine SARS-CoV-2 IgG**  
Screening- bzw. Bestätigungsassay im Streifen-Format zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 in humanem Serum oder Plasma

**Unser kompletter Automationsworkflow für Ihre individuellen Anforderungen in der PCR und Serologie**



**Kontaktinformation**

MIKROGEN GmbH • Christine Reichhuber • Tel. +49 89 54801-143 • reichhuber@mikrogen.de • www.mikrogen.de





## Sicheres Datenmanagement auch zu Pandemie-Zeiten

NEXUS / SWISSLAB unterstützt Labore durch maßgeschneiderte Lösungen zur SARS-CoV-2-Diagnostik in allen Prozessschritten:

- Mobile Datenerfassung der Laboraufträge und sichere Kennzeichnung der Proben mithilfe der NEXUS / LAURIS-APP



- IT-gestützter Workflow im Labor durch Integration von Analysenautomaten und spezielle Funktionen zur Testung von Poolproben
- Übermittlung der Testergebnisse aus NEXUS / SWISSLAB über die DEMIS-Schnittstelle direkt an die Server der Corona-Warn-App sowie an die Gesundheitsämter. Patienten können zudem ihre Resultate über das in NEXUS / SWISSLAB integrierte Befundportal NEXUS / CHILI einsehen.

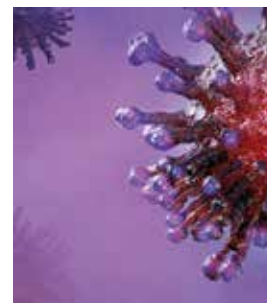
### Kontaktinformation

NEXUSAG • Guido Hetmainczyk • Tel. +49 172 3117569  
guido.hetmainczyk@nexus-ag.de • www.nexus-swisslab.de



## SARS-CoV-2: Nachweis, Forschung und Medikamentenentwicklung

- Automatisierte RNA-Extraktion im Bench-Top- und Hochdurchsatz-Format mit Maxwell®
- Reagenzien für PCR, qPCR und RT-qPCR
- RNasin® Plus Ribonuclease Inhibitor zum Schutz der RNA-Proben
- Reporter-Technologie für Virusforschung, Wirkstoffscreening und Impfstoffentwicklung
- Serologischer Antikörpertest basierend auf der Lumit™ Technologie
- Abwassermonitoring: Komplettlösungen für RNA-Aufreinigung und -Amplifikation



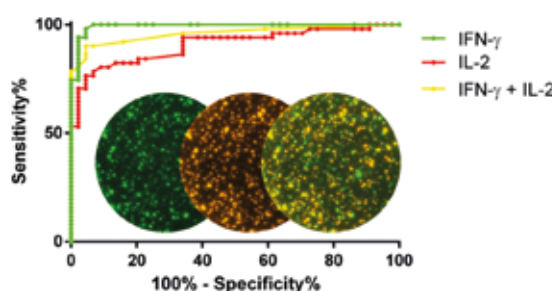
### Kontaktinformation

PROMEGA GmbH • Tel. +49 6227 6906-169  
katja.eppel@promega.com • www.promega.com/COVID19



## SARS-CoV-2: T-Zell-Diagnostik der nächsten Generation

Der Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie hat den weltweiten Fokus der Forschung, bedingt auch durch die Impfstoffentwicklung, auf die Immunreaktionen gegen SARS-CoV-2 gelegt. Es zeigte sich früh, dass die Serologie mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2 nicht der alleinige Hauptakteur gegen dieses Virus sein kann, sondern dass vor allem die zelluläre Immunität – und hier spezifische T-Zellen – eine große Rolle spielen. Dabei wird nicht nur das aktive Immungeschehen betrachtet, sondern auch die Bildung einer länger anhaltenden T-Zell-Immunität. Direkt aktivierte T-Zellen werden hauptsächlich durch die Freisetzung von Interferon-gamma (IFN-γ) detektiert, nachdem sie im Rahmen einer Infektion oder einer Impfung mit dem entsprechenden Virus-Antigen in Kontakt gekommen sind. Nach der Differenzierung proliferieren



ROC-Kurve des AID GmbH CoV-2-Epots  
Getestet wurden Proben von 51 COVID-19 Patienten und 44 Kontrollproben mit SARS-CoV-2  
Antigen Mix (AID GmbH) im 2-Farben-EliSpot (Epot)  
Interferon-gamma (IFN-γ, grün), aktive T-Zell Antwort: AUC (area under the curve) 0,9926  
Interleukin-2 (IL-2, rot), Memory T-Zell Antwort: AUC 0,9079  
Doppelt positive T-Zellen (gelb): AUC 0,9590

sie zu erregerspezifischen Gedächtnis-T-Zellen, die durch die Ausschüttung von Interleukin-2 nachgewiesen werden können.

Erst das Verhältnis dieser T-Zell-Populationen zueinander ergibt ein differenziertes Bild der Immunantwort und ermöglicht Aussagen über den Status der Immunität während und nach einer Infektion mit SARS-CoV-2. Die AID Autoimmun Diagnostika GmbH hat auf dieser wissenschaftlichen Basis einen Fluoreszenz-EliSpot entwickelt, um die

IFN-γ- und Interleukin-2-Reaktion sowie deren Co-Expression nach einer Infektion zu detektieren. Der AID Cov-iSpot ist der einzige CE-IVD-zertifizierte 2-Farben-EliSpot-Assay, mit dem aktive funktionelle und Memory-Immunzellen als Reaktion auf SARS-CoV-2 parallel nachgewiesen und interpretiert werden können.

### Kontaktinformation

AID GmbH • Tel. +49 7434 9364-0 • info@aid-diagnostika.com • www.aid-diagnostika.com

## Nukleinsäureamplifikation im Hochdurchsatz

Mehrere Firmen stellen in dieser Tabelle ihre Vollautomaten für den Virusnachweis im Hochdurchsatz vor (S. 48, 55, 57). Dabei wird mit einer Ausnahme die klassische PCR als Methode zum Nachweis von mindestens zwei voneinander unabhängigen Zielsequenzen eingesetzt. Eine Variante der PCR (S. 57) verwendet die sogenannte 3Basen-Technologie, bei der vor Extraktion und Amplifikation in einer chemischen Desaminierung Cytosin in Uracil umgewandelt wird. Der ursprünglich aus vier verschiedenen Basen aufgebaute RNA-Strang setzt sich nur noch aus drei unterschiedlichen Basen zusammen. Anschließend erfolgt eine Standard-Probenvorbereitung und Real-time-PCR. Laut Hersteller erhöht die 3Basen-Technologie die Homologie zwischen den Sequenzen und vermindert falsch-positive Signale durch Kreuzkontaminationen. Der Hersteller liefert nicht nur Geräte für den mittleren bis hohen

Durchsatz, sondern garantiert die Lieferung aller erforderlichen Komponenten.

Syndromisches Testen ist besonders in der Wintersaison eine gute Methode, um zwischen den respiratorischen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen zu differenzieren. Es stehen die verschiedensten Nachweiskombinationen zur Verfügung, beispielsweise für SARS-CoV-2 und Influenza A/B oder das respiratorische Synzytial-Virus (RSV). Die Auswahlmöglichkeiten umfassen sogar die Erkennung von 23 unterschiedlichen Erregern, darunter auch Bakterien (S. 43). Der Nachweis ist auch am POC (S. 43, 51) möglich. Einen guten Überblick über die Assays zu diesem Thema bietet die „Tabelle respiratorischer Erreger“ auf unserer Webseite.

### Varianten, die uns treffen

Wie bereits eingangs erwähnt haben nicht nur wir uns weiterentwickelt, sondern auch das Virus. Mittlerweile sind einige *variants of concern* (VOC), wie

sie vom Robert Koch-Institut genannt werden, aufgetaucht, die nach dem Land ihrer Erstentdeckung benannt sind (s. Tab. 2). Sie sind aus unterschiedlichen Viruslinien entstanden und besitzen die verschiedensten Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs). Eine Mutation haben aber alle gemeinsam: eine Mutation, die sich durch eine bessere Bindung an den ACE-2-Rezeptor auszeichnet, über den das Virus in die menschlichen Zellen gelangt. Dadurch hat sich die Infektiosität dieser Varianten erhöht. Das RKI berichtet bereits von einer abnehmenden Wirksamkeit der neutralisierenden Antikörper, was wiederum zu einer Abnahme des Impferfolgs führen kann [2]. Assays zum Nachweis der Wirksamkeit neutralisierender Antikörper haben wir bereits auf Seite 51 vorgestellt.

In Verbindung mit den neuen Virusvarianten entstand der Ruf nach regelmäßigem *whole genome sequencing* in kürzeren Zeitabständen. Zwei Firmen sind in dieser Übersicht vertreten, die Produkte



## Wenn's drauf ankommt — eazyplex® SARS-CoV-2

**Die beste Kombination aus Sensitivität, Spezifität und Schnelligkeit!**

Nutzen Sie die optimale Kombination aus der innovativsten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik und dem anwenderfreundlichen Format des eazyplex® Systems. Mit dem eazyplex® SARS-CoV-2 erhalten Sie das Ergebnis ohne RNA-Extraktion direkt aus UTM/VTM, eSwab-Medium oder trockenen Tupfern innerhalb von 25 Minuten. Das portable Gerät führt Sie mit seiner intuitiven Software durch die Testung. Die Probenkontrolle informiert Sie über die Abstrich-Qualität. Die automatisch generierte



Tabelle liefert eindeutige Ergebnisse. Maximale diagnostische Sicherheit erhalten Sie durch die duale Testung des WHO-empfohlenen Targets „N-Gen“ und des ORF8-Gens.

eazyplex® ist eine sich dynamisch entwickelnde Produktplattform.

**Nutzen Sie diese hochinnovative Nachweismethode auch für Ihre Diagnostik!**

Lyophilisiert, gebrauchsfertig, Lagerung und Anwendung bei Raumtemperatur direkt am Arbeitsplatz.

### Kontaktinformation

AmplexDiagnostics GmbH • Tel. +49 8073 91693-50 • support@eazyplex.com • www.eazyplex.com



# Ist Ihr Labor fit für die Zukunft?

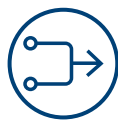
Die vollautomatisierten NeuMoDx 96 und NeuMoDx 288 (oben abgebildet) Kraftpakete bieten:



**Intuitiver 3-Schritt-Workflow**  
Einfachste Handhabung auf dem Markt, reduzierte Hands-on-Zeit und minimaler Trainingsaufwand



**Echter Random Access**  
Kontinuierliches Laden von Proben; bis zu 30 IVD Assays können parallel bearbeitet werden – ganz ohne Batching



**IVD & LDT parallel bearbeiten**  
Nahtlose Integration von IVD- und LDT\*-Tests im gleichen Workflow



**Reagenzien sofort einsatzbereit**  
Proprietäre NuDry Teststreifen Reagenzien und Verbrauchsmittel sind ohne Rekonstitution sofort einsatzbereit und bei Raumtemperatur stabil – im Lager oder auf dem Gerät



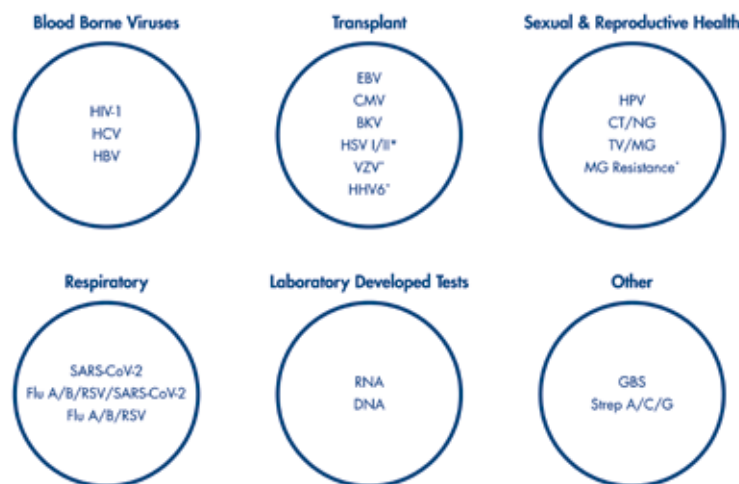
**Hoher Probendurchsatz**  
Der NeuMoDx 288 kann bis zu 340 Proben in einer 8-Stunden-Schicht abarbeiten. Der NeuMoDx 96 schafft bis zu 145 Proben in der gleichen Zeit



**Ultraschnelle Einblicke**  
Ergebnisse für die meisten Assays sind in einer Stunde verfügbar – inklusive echter STAT-Funktionalität

\*LDT: Laboratory-developed Test oder In-house-Test

Zusätzlich zu den SARS-CoV-2 und Flu A/B/RSV/SARS-CoV-2 Assays bietet das NeuMoDx System ein umfassendes Assay-Portfolio:



\*Coming soon

For up-to-date licensing information and product-specific disclaimers, see the respective QIAGEN/NeuMoDx kit handbook or user operator manual. QIAGEN handbooks and user manuals are available at [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com) or can be requested from QIAGEN Technical Services (or your local distributor) or [www.neumodx.com/client-resources](http://www.neumodx.com/client-resources).

**Trademarks:** QIAGEN®, Sample to Insight®, NeuMoDx® (QIAGEN Group). Registered names, trademarks, etc. used in this document, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law. PROM-17972-001 02/21 © 2021 QIAGEN, all rights reserved.

### Kontaktinformation

QIAGEN • Dr. Dominik Pörtl, Head of Clinical Sales • Tel. +49 173 946 4472 • [dominik.poertl@qiagen.com](mailto:dominik.poertl@qiagen.com) • [neumodx.com](http://neumodx.com) | [go.qiagen.com/neumodx](http://go.qiagen.com/neumodx)

für das *next generation sequencing* anbieten (S. 48, S. 52).

Mittlerweile haben auch die Anbieter der Nukleinsäureamplifikations-Verfahren reagiert und bieten eine Variantentestung an (S. 2 und S. 40). Weitere namhafte Hersteller ziehen nach. Die PCR-Reaktionen (s. S. 2) weisen bereits die fünf auffälligsten Mutationen im Spike-Protein nach

und ordnen diese den neuen Varianten zu. Allerdings haben diese Assays zum Zeitpunkt der Drucklegung noch den Status *research use only* (RUO). Die CE-IVD-Zertifizierung ist zum Teil für Ende März angekündigt (S. 2). Der Hersteller hat das Multiplex-Verfahren so weiterentwickelt, dass echtes Multiplexing in einem Kanal stattfinden kann. 🌸

**Literatur**

1. PEI-Institut (Jan. 2021): Mindestkriterien für SARS-CoV-2 Antigentests im Sinne von § 1 Abs. 1 Satz 1 TestVO: Antigenschnelltests.
2. SARS-CoV-2-Varianten: Evolution im Zeitraffer. Dtsch. Ärztebl. 2021; 118(9): A-460/B-388.
3. Veröffentlichung des RKI (23.02.2021). SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten.

**Informationen 24/7**

Auftrillium.de besteht bereits seit Beginn der Pandemie eine Tabelle mit den verfügbaren und relevanten Testsystemen und Assaykits zum Nachweis von SARS-CoV-2, das Einverständnis der Firmen vorausgesetzt. Seitdem wird diese Liste regelmäßig aktualisiert. Diese Liste erweitern wir jetzt um eine virtuelle Industrieausstellung, in der jede Firma ihre Produkte ausführlich, beispielsweise mit Filmen oder Informationen zum Download, vorstellen kann. Über den nebenstehenden QR-Code gelangen Sie zur virtuellen Industrieausstellung.



*Ich danke Herrn Jonas Heisterkamp für die Zusammenstellung der Tabelle und die fachliche Unterstützung bei der Recherche.*



*Dr. Gabriele Egert  
Mitglied der Redaktion*



CE IVD In-Vitro-Diagnostikum

**Abklärung von respiratorischen Symptomen – jetzt mit dem Multiplex-Assay Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV**

**Ihre Anforderung**

- Schnelle Erkennung und Unterscheidung von **SARS-CoV-2, Influenza** und **RSV**, die alle mit ähnlichen Symptomen auftreten
- Effektive Triage und **Patientenmanagement**
- Risikobewertung für Patienten und Personal bei der Wiederaufnahme medizinischer Verfahren
- Identifizierung von **Co-Infektionen** während der respiratorischen Saison
- Aktuelle Influenza- und SARS-CoV-2-Therapien benötigen einen eindeutigen Nachweis für den entsprechenden Erreger

**Die Lösung**

- Simultaner Nachweis von SARS-CoV-2, Influenza A & B und RSV in bereits **25 Minuten\***
- Optimierung der Kapazität des GeneXpert® Systems durch Kombination mehrerer Assays
- Zuverlässige Ergebnisse mit nur einer Probenentnahme zu jeder Zeit
- **Standardisierung** der Ergebnisse im Zentrallabor und den patientennahen Teststellen

\*Für positive Ergebnisse bei der alleinigen Durchführung von SARS-CoV-2; bei Testung auf alle vier Erreger hat der Assay eine Laufzeit von ca. 36 Minuten.

**Bestellnummer: XPCOV2/FLU/RSV-10**

**Ihr Vorteil**

- COVID-19-Patienten werden mit schnellen Ergebnissen versorgt, um die **Sicherheit** ihrer Angehörigen und der Gemeinschaft zu gewährleisten
- Unterstützung von Krankenhäusern bei der effektiven Verwaltung begrenzter Ressourcen
- Beschleunigung von Arbeitsabläufen in den Laboratorien
- Unterstützung durch **bedarfs-gerechte, zeitnahe und genaue** Ergebnisse



**Kontaktinformation**

Cepheid GmbH • Tel. +49 2151 3280 050 • kundenservice@cepheid.com • www.cepheid.com/coronavirus





Syndromische PCR-Testung für respiratorische Erreger

## FlexStar® – schnelle und flexible ready-to-use PCR-Lösungen

### Simultane Testung mehrerer Pathogene

Syndromisches Testen: Nachweis verschiedener Erreger in einem Testansatz

### Universeller Enzym-Mix

Ein Amplifikation Mix zur Kombination mit verschiedenen Detection Mixes

### Weniger Zeit – mehr Ergebnisse

Bis zu 96 PCR-Ergebnisse pro Real-Time-PCR-Cycler in nur 60 Minuten

### Flexible Anwendung

Für den automatisierten und manuellen Einsatz: mit dem AltoStar® AM16 oder anderen Workflows und geeigneten Real-Time-PCR-Geräten

**In Kürze: weitere Panels verfügbar, z. B. Gastrointestinal**



### FlexStar® Detection Mixes

Zum schnellen und spezifischen Nachweis von SARS-CoV-2, Influenzaviren und RSV

Kombi-Assays für SARS-CoV-2 / FLU



### FlexStar® SARS-CoV-2 Type & FLU Detection Mix 1.5

### FlexStar® FLU Type & SARS-CoV-2 Detection Mix 1.5

### FlexStar® RSV Detection Mix 1.5



#### Kontaktinformation

altona Diagnostics GmbH • Tel. +49 40 5480676-0 • info@altona-diagnostics.com • www.altona-diagnostics.com  
www.coronavirus-altona-dx.com



## Genetic Signatures' 3base™ technology offers high throughput syndromic testing EasyScreen™ Respiratory Pathogen Detection Kits

Atemwegserreger – diagnostische EasyScreen™ Produkte	
Cat # *	Beschreibung
RP012, CE-IVD	<b>EasyScreen™ SARS-CoV-2 Detection Kit</b> M-gene and N-gene
RP014, CE-IVD pending	<b>EasyScreen™ SARS-CoV-2 Respiratory Plus Detection Kit</b> SARS-CoV-2 M-gene and N-gene, FluA, FluB, RSV, Rhinovirus, HMPV
RP007, CE-IVD	<b>EasyScreen™ Respiratory Pathogen Detection Kit</b> FluA, Rhinovirus, FluB, RSVAB, Human Metapneumovirus, Parainfluenza 1/3, Enterovirus, Parainfluenza 2, B. pertussis/B. parapertussis, M. Pneumoniae and Adenovirus
RP003, RUO	<b>EasyScreen™ Coronavirus Detection Kit</b> Coronavirus HKU-1, OC43, NL63/229E
RP009, RUO	<b>EasyScreen™ Atypical Respiratory Detection Kit</b>

\*Aktuellste Informationen zum Registrierungsstatus in Ihrem Land erhalten Sie von Ihrem lokalen Ansprechpartner

### Genetic Signatures – Lösungen für Ihr Labor

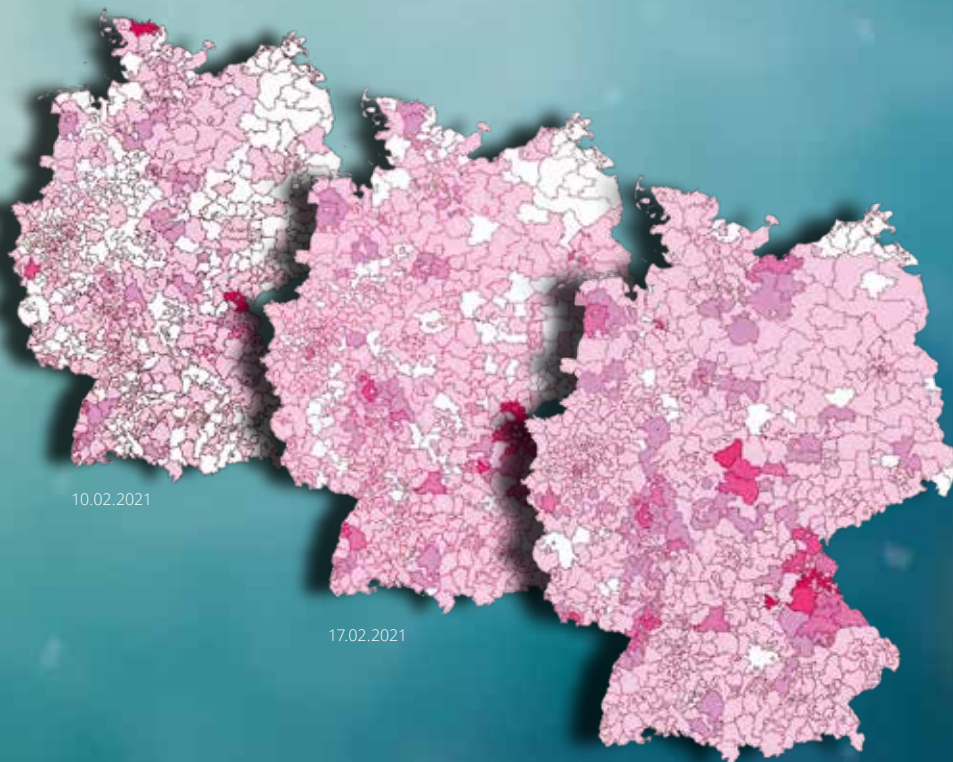
- End-to-End-Testing für Hochdurchsatz-Workflow bei Gewährleistung der kontinuierlichen Versorgung mit allen notwendigen Materialien
- Zwei Plattformen, GS1-HT und GS-1000 für Laboratorien mit mittlerem und hohem Probendurchsatz
- Syndromisches Testen in vielfachen Konfigurationen
- Einfacher Workflow, minimale Hands-on-Zeit
- Proben-Rückverfolgbarkeit und LIMS-Integration
- Standardisierte Probenverarbeitung vielfältiger Probenotypen (respiratorisch, gastrointestinally, STI, AMR u. a.)

### EasyScreen™ Detection Kits – die Vorteile der 3base™-Technologie

- Erhöhung der Sequenz-Homologie
- Angereicherte Schmelztemperaturen in der qPCR optimieren die Effizienz der Multiplex-Echtzeit-PCR
- Keine Kreuzreaktionen mit der nativen 4base-Sequenz
- Reduziertes Risiko von Kreuzkontaminationen und falsch-positiven Signalen
- Sensitivitätssteigerung ohne Durchsatzminderung
- Prozess-/endogenous Kontrollen in jedem Assay
- Reduzierte Anfälligkeit für neuartige Variationen der Pathogensequenz, der mögliche Effekt einer genetischen Drift auf Sensitivität/Spezifität des Assays wird gemindert

SARS-CoV-2

# N501Y auf dem Vormarsch



10.02.2021

17.02.2021

03.03.2021



„Und vierteljährlich grüßt das Murmel-  
tier“ – fast zwangsläufig. Denn auch unsere  
Zeitschrift kommt am Thema COVID-19  
wohl auf absehbare Zeit nicht vorbei.

Im Sommer war unser Schwerpunkt die  
Transfusionsmedizin, im Winter die Hä-  
mostaseologie. Aber stets gab es reichlich  
Anknüpfungspunkte zu aktuellen Fragen  
rund um Corona: Besteht ein erhöhtes  
Übertragungsrisiko durch Blutprodukte?  
Die Antwort war: nein. Beeinflusst das  
Virus die Blutgerinnung? Die Antwort  
lautete: ja, und wie!

Überspitzt könnte man sogar sagen:  
COVID-19 ist in erster Linie eine syste-  
mische Vaskulitis, die eine disseminierte  
Mikrothrombosierung auslöst (S. 60 ff.).  
Viele – wenn auch längst nicht alle – Phäno-  
mene lassen sich vor diesem Hintergrund  
erklären, etwa die erschwerte Passage von  
O<sub>2</sub> aus den Lungenalveolen ins Blut und von  
CO<sub>2</sub> zurück in die Alveolen, die Gefähr-  
dung durch Herzinfarkt und Nierenver-  
sagen oder auch die große Bedeutung der  
D-Dimer-Bestimmung für die Vorhersage  
der Erkrankungsschwere.

Um diesen grundsätzlichen Fragen ge-  
nügen Raum geben zu können, haben wir  
SARS-CoV-2 diesmal zum Schwerpunk-  
thema von Trillium Diagnostik gemacht.  
Ein „gemischtes Doppel“ aus München  
erläutert auf den nächsten acht Seiten in ge-  
bürender Tiefe die pathophysiologischen  
Grundlagen und klinischen Implikationen  
der Krankheit: Rosina Ehmman und Lutz  
Gürtler aus der Sicht der Virologie, Sabine  
Siegert und Christopher Poremba aus Sicht  
der Pathologie. Trotzdem bleiben Fragen  
offen, die zu Beginn der redaktionellen Vor-  
bereitungzeit noch nicht absehbar waren.  
Zu nennen wäre hier vor allem die routine-  
mäßige Erkennung neuer Virusvarianten.  
Ende 2020 war das ein eher akademisches  
Thema für Virologen und Epidemiologen,  
aber inzwischen bestimmen Mutationen  
den Pandemieverlauf und konterkarie-

ren viele Gegenmaßnahmen. Eine eilig  
verordnete Strategieänderung des BMG  
hin zu mehr Sequenzierungen erwischte  
die Labore kalt, denn auf so aufwendige  
Untersuchungen waren nur wenige Spe-  
zialisten vorbereitet.

Wissenschaft und IVD-Hersteller rea-  
gierten erfreulich prompt mit Amplifika-  
tions-basierten Verfahren, die bekannte  
Varianten – etwa die britische, südafri-  
kanische oder brasilianische – sicher und  
schnell erkennen. Deren gemeinsames  
Merkmal ist die Mutation N501Y, bei der  
die Aminosäure Asparagin (N) in Position  
501 des Spike-Proteins durch ein Tyrosin  
(Y) ausgetauscht ist.

Unser Redaktionsmitglied Andreas Am-  
brosh aus Regensburg hat Erfahrungen  
mit einer Schmelzpunkt-Analyse gesam-  
melt und festgestellt: Innerhalb weniger  
Wochen entwickelte sich an seinem Haus  
die britische Variante zum dominierenden  
Erreger. Bei diesem einfach durchführ-  
baren Verfahren wird im Anschluss an  
die konventionelle RT-PCR (RT = Reverse  
Transcription) die amplifizierte DNA noch  
einmal erhitzt und das Aufschmelzen des  
Doppelstrangs über eine Farbstofffrei-  
setzung verfolgt. Liegt eine Mutation  
vor, verschiebt sich der Schmelzpunkt in  
charakteristischer Weise. Auch mittels  
Multiplex-PCR, isothermaler Amplifi-  
kation oder Massenspektrometrie lassen  
sich derartige Untersuchungen inzwischen  
routinemäßig durchführen.

Unser Bild illustriert auf anschauliche  
Weise den Selektionsvorteil, den N501Y  
dem Virus offenbar bietet. Zwischen Mitte  
Februar 2021 und Anfang März nahm die  
Zahl der weißen Flecken in Deutschland  
ab. Bis Sie, liebe Leserinnen und Leser, die-  
ses Heft aufschlagen, dürfte die Karte wohl  
durchgängig rot sein.

*Prof. Dr. Georg Hoffmann*  
*Herausgeber*

## Nicht in Stein gemeißelt

Gastkommentar

In einem Punkt sind sich unsere Autoren einig: Wohl noch nie in der Menschheitsgeschichte hat die Wissenschaft in so kurzer Zeit so viele fundamentale Erkenntnisse über eine neuartige Krankheit generiert. Über diesen rasanten Wissenszuwachs berichten auf den folgenden Seiten Virologen, Pathologen, Mikrobiologen und Laborärzte, die sich täglich mit COVID-19 auseinandersetzen und über COVID-19 belesen. Und doch müssen wir trotz all unserer Bemühungen um höchst mögliche Aktualität bei Redaktionsschluss feststellen, dass wir als Printmedium mit dem Tempo der Pandemie nicht Schritt halten können.

Als wir beispielsweise gerade berichten wollten, dass Reinfektionen mit CoV-2 in der Regel symptomarm verlaufen, erschien in Lancet ein Bericht, wonach die erste Infektionswelle in der brasilianischen Millionenmetropole Manaus zu einer überraschend hohen Durchseuchung von rund drei Vierteln der Bevölkerung geführt hatte, dass aber trotzdem – allen Hoffnungen auf eine Herdenimmunität zum Trotz – die zweite Welle dort viel mehr Menschenleben forderte als die erste.

Ähnliches gilt für das Auftreten neuer Virusvarianten, die Verfügbarkeit neuer Impfstoffe und vieles mehr, worüber wir hier berichten. Somit ist nur eines in diesen unsicheren Zeiten sicher: Das Virus wird uns auch weiterhin überraschen und immer wieder vor Augen führen, dass keine noch so fundamentale Erkenntnis der Wissenschaft in Stein gemeißelt ist. Wenn Sie in kürzeren zeitlichen Abständen auf dem neuesten Stand bleiben möchten, empfehlen wir Ihnen deshalb zusätzlich zur Lektüre dieser Zeitschrift unseren Newsletter, den Sie unter [www.trillium.com](http://www.trillium.com) bestellen können.

Prof. Dr. Georg Hoffmann, Herausgeber

## Pathogenese von SARS-CoV-2

# Was wir bisher wissen

Rosina Ehmann und Lutz Gürtler

*Die Forschung zu SARS-CoV-2, das im Dezember 2019 erstmals in China beschrieben wurde, läuft immer noch auf Hochtouren. Der große Wissenszuwachs zur Pathogenese des Virus hilft dabei, die (Begleit-)Diagnostik, Prävention und Therapie stetig zu verbessern.*

**Schlüsselwörter:** COVID-19, Immunreaktion, Mutationen, Laborbefunde

SARS-CoV-2 ist, nach SARS-CoV und MERS-CoV, ein weiterer zoonotischer Erreger aus der Gattung Betacoronaviren, der von Fledermäusen als Reservoirwirt erfolgreich Eingang in die menschliche Population gefunden hat. Die Rolle von potenziellen Zwischenwirten wie dem Schuppentier wird aktuell intensiv erforscht und ist noch nicht hinreichend geklärt.

Das von SARS-CoV-2 im Menschen induzierte Krankheitsgeschehen manifestiert sich als primär respiratorische Infektion und wurde von der WHO mit „COVID-19“ bezeichnet. Nach der Erstbeschreibung in China im Dezember 2019 verbreitete es sich innerhalb weniger Monate über die gesamte Welt mit über 100 Millionen labor diagnostisch bestätigten Infektionen und über 2,5 Millionen Toten (Statistik der WHO, Stand Februar 2021).

Das Infektionsgeschehen um SARS-CoV-2 dokumentiert eindrücklich, wie Forschung und Medizin in gemeinsamer globaler Anstrengung auf Pandemien antworten können. Sehr schnell wurden Gesamtgenomsequenzen zur Verbesserung

der molekularen Diagnostik auf öffentlich zugänglichen Plattformen publiziert, Manifestationsformen des Krankheitsbildes bei verschiedenen Patientengruppen beschrieben und vielfältige Therapieregime auf ihre Wirksamkeit und ihren Nutzen hin untersucht.

### Lebenszyklus von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein von einer Lipidmembran umhülltes Virus mit einem einzelsträngigen RNA-Genom von ca. 30 kB. Das auf der Partikeloberfläche befindliche virale Spike-Protein vermittelt die Bindung an empfindliche Wirtszellen hauptsächlich über das Protein ACE2 (*angiotensin converting enzyme type 2*) als Rezeptor. Über Clathrin-vermittelte Pinozytose werden SARS-CoV-2-Partikel mithilfe der Aktivität von Serinproteasen in die Zelle aufgenommen, der Replikationszyklus im Zytoplasma ausgelöst und reife Nachkommenviren durch Lyse der Zelle freigesetzt [1]. Das Ausmaß der Virusproduktion im Wirt ist abhängig von der Reaktion des Immunsystems und den Charakteristika



verschiedener SARS-CoV-2-Stämme. Der Gewebetropismus erstreckt sich vor allem auf empfängliche Zelltypen des oberen und unteren Respirationstraktes [2]. Darüber hinaus wurde die Fähigkeit zur Replikation auch in einem großen Spektrum von Zelltypen anderer Gewebe nachgewiesen, unter anderem im Darm, im zentralen Nervensystem, in Leber, Niere, Herz und den Blutgefäßen (v. a. Endothelzellen).

Der Nachweis gelingt am besten aus Sputum und tiefen Nasopharynx-Abstrichen, wo SARS-CoV-2-Konzentrationen von bis zu  $10^{12}$  Genomkopien/ml detektiert werden können [3, 4]. Virämien sind zwar dokumentiert (v. a. bei schweren Verläufen), jedoch nicht die Regel. Bei milden Verläufen ist nur sehr selten Virus im Blut nachweisbar [4, 5].

### Immunreaktion gegen SARS-CoV-2

Die Ausprägung der Immunantwort des Wirtes mit Auswirkungen auf Krankheitsverlauf und -schwere ist abhängig von zahlreichen Faktoren des Wirtes wie Alter, Geschlecht, Ethnie und T-Lymphozyten-Funktion sowie vom Virusstamm und dessen Charakteristika (Infektiosität, Pathogenität). Je jünger ein Infizierter, umso besser ist dessen Immunreaktion, die sich in ausreichend hohen, gut neutralisierenden IgG-Konzentrationen messen lässt und in einer effektiven T-Zellantwort mündet [6]. Bei älteren Infizierten ist die gebildete Anti-SARS-CoV-2-IgG-Konzentration höher als bei jüngeren, aber die neutralisierende Kapazität ist meist geringer und die T-Zellantwort weniger effektiv. Die messbaren Antikörper-Spiegel im Blut vermindern sich bei jungen Rekonvaleszenten nach ca. 3 Monaten, bei älteren erst nach ca. 6 Monaten. Männer neigen im Vergleich zu Frauen zur Bildung höherer Antikörper-Spiegel [7]. Wie dies im Zusammenhang mit der tendenziell höheren Sterblichkeit von Männern bei COVID-19 im Gegensatz zu Frauen steht [8], ist noch nicht geklärt.

Da SARS-CoV-2 Makrophagen nicht effizient infiziert, sind sogenannte ADE-Effekte (*antibody dependent enhancement*) zu vernachlässigen [9].

Reinfektionen mit SARS-CoV-2 nach überstandener Erstinfektion sind mehrfach beschrieben worden. Typischerweise war in diesen Fällen die Erstinfektion mild und führte zu einer kaum messbaren IgG-Produktion. Die Zweitinfektion durch einen anderen SARS-CoV-2-Stamm kann von asymptomatisch bis schwer symptomatisch verlaufen und ist dann mit einer gut messbaren Immunantwort (IgG und IgM) verbunden [10]. Eine sehr starke Immunantwort kann die Pathogenität von SARS-CoV-2 erhöhen, weswegen am Anfang der Epidemie das verabreichte Hydroxychloroquin teils zu einer geringeren Mortalität führte [11].

Spezifische endemische Infektionsmuster sind bei vielen Coronaviren bekannt. Sie zeichnen sich durch eine Selektion hin zu niedrigpathogenen Virusstämmen mit einer effizienten Unterdrückung der Immunantwort aus. Infektionskreisläufe entstehen dann durch eine Reinfektion solcher Individuen mit schwindender Immunität, durch einen Eintrag antigenetisch anderer

Virusstämme oder eine Infektion immunologisch naiver Individuen [12]. Dauerausscheider können grundsätzlich eine Rolle spielen, sind bei SARS-CoV-2 aber bisher nicht von Bedeutung.

### SARS-CoV-2-Mutanten/-Varianten

SARS-CoV-2 ist als RNA-Virus einer ständigen Evolution unterworfen. Aufgrund der besonderen Biologie von Coronaviren mit einem außergewöhnlich großen Genom besitzen Vertreter dieser Familie in ihrem Replikationskomplex jedoch gewisse Korrekturmechanismen, die zum Erhalt des Genoms notwendig sind [13]. Coronaviren zeichnen sich deshalb grundsätzlich durch eine etwas niedrigere Mutationsneigung aus als andere RNA-Viren wie z. B. Influenzaviren. Dennoch ist das Auftreten neuer Varianten bei SARS-CoV-2 durch seinen Wirtswechsel und die weltweite Verbreitung in einer zuvor naiven Wirtspopulation vorhersagbar und auch dokumentiert.

Bereits einen Monat nach den ersten Meldungen des SARS-CoV-2-Ausbruchs in Wuhan tauchte in China und Taiwan ein Virus mit einer Deletion im ORF8 (Delta382) auf, was zum Funktionsverlust

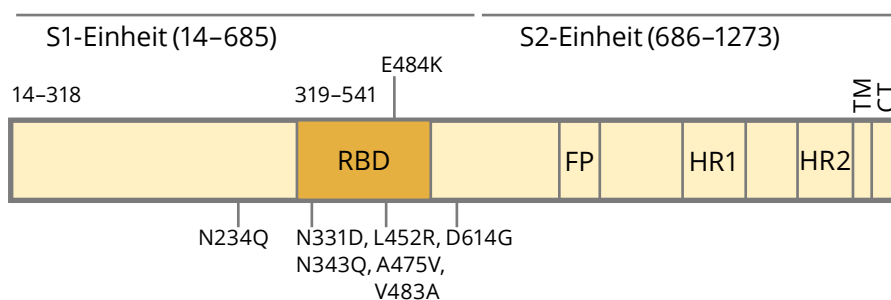


Abb. 1: Struktur des SARS-CoV-2-Spike(S)-Proteins. Die Zahlen geben die Position der Aminosäuren im Protein wieder. Grafik: L. Gürtler, adaptiert nach [22–23].

#### Abkürzungen:

RBD = Rezeptorbindedomäne (319–541); FP = Fusionspeptid (788–806); HR1 = Heptapeptid-Wiederholungssequenz 1 (912–984); HR2 = Heptapeptid-Wiederholungssequenz 2 (1163–1213). TM = Transmembrandomäne (1213–1237); CT = Zytoplasmadomäne (1237–1273).

#### Mutationen:

N331D und N343Q: keine Glykosylierung, reduzierte Infektiosität  
D614G: erhöhte Infektiosität  
N234Q, L452R, A475V, V483A: Resistenz gegen monoklonale Antikörper  
E484K: führt zu einer ca. 5-fachen Verminderung der Bindung neutralisierender Antikörper, die über die jetzigen Impfstoffe erzeugt werden.

des zugehörigen viralen Proteins führte [14]. Die Mutation Delta382 beeinträchtigt zwar nicht die Replikation des Virus, moduliert jedoch die Interaktion mit der Immunantwort des Wirtes. Das durch ORF8 kodierte virale Protein spielt eine Rolle in der Suppression der IFN-Antwort. Das Delta382-Virus führt damit zu einem mildereren Verlauf der Infektion mit reduzierter Todesrate, aber dennoch zu einer messbaren Immunantwort [15].

Eine weitere Variante mit bedeutender Verbreitung ist das D614G-Virus (Austausch von Asparaginsäure gegen Glycin im Spike-Protein). Durch diese Mutation in der RBD (Rezeptorbindedomäne) des Spike-Proteins weist es eine gesteigerte Infektiosität auf, was sich auch deutlich in einer hohen Kompetitivität und Verdrängung anderer Virusstämme wie dem Wildtyp auszeichnet [16]. Auswirkungen dieser Mutation auf die Pathogenität werden sehr kontrovers diskutiert und sind noch nicht abschließend geklärt.

Gegen Ende 2020 traten weitere Varianten und Mutationsmuster wie „B.1.1.7“ oder das Nerz-assoziierte „Cluster 5“ auf, die ebenfalls eine hohe Kompetitivität und Neigung zum Verdrängen anderer Virusstämme besitzen. In Manaus, Brasilien, zirkuliert derzeit das sog P1-Virus, das wie die britische Variante D614G trägt. Weitere Mutationen wie etwa N501Y, E484K und D839Y scheinen eine leichtere Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch und wohl auch schwerere Verläufe zu bedingen, denn P1 hat in Brasilien zu einer massiven zweiten Infektionswelle mit stark steigender Zahl an Infizierten und Toten geführt. Das Monitoring solcher ständig neu auftretenden Virusvarianten ist essenziell, um Veränderungen im Verhalten des Virus in Bezug auf die Epidemiologie, die Pathogenese und die Antigenität mit Auswirkung auf die Effizienz von Vakzinen beurteilen zu können. Nur mit diesem Wissen können im Bedarfsfall Interventions-

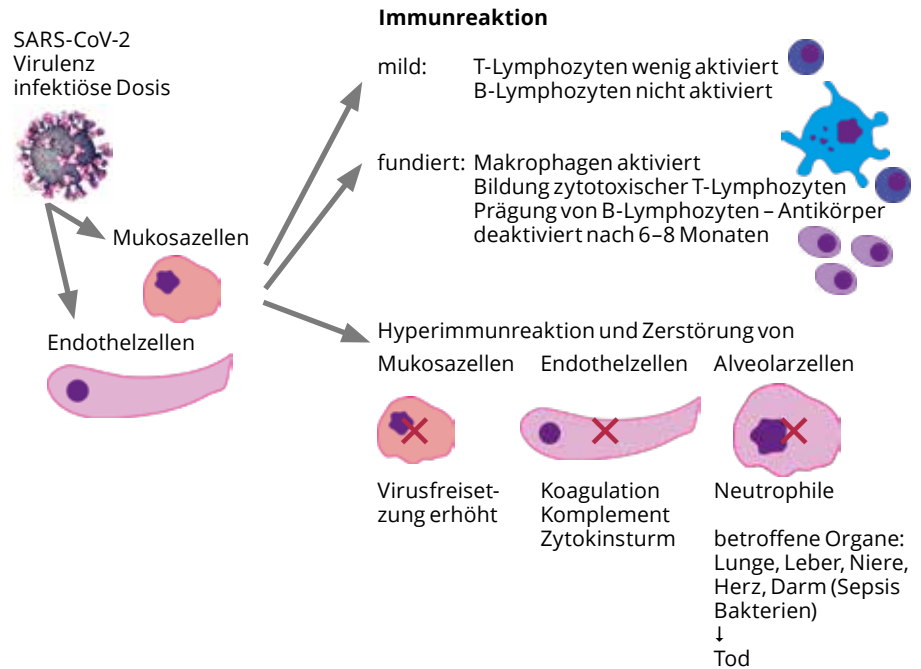


Abb. 2: Pathogenese von SARS-CoV-2.

mechanismen angepasst oder Impfstoffe moduliert werden.

**Endothelschädigung**

Die durch SARS-CoV-2 verursachte Endothelzellschädigung erklärt zum einen anschaulich die Manifestationsbreite in verschiedenen Organsystemen bei schweren COVID-19-Verläufen. Außerdem ist sie die Grundlage der beobachteten Pathologie bei COVID-19-Pneumonien. Mit fortschreitender Schädigung der Endothelien wird Blutplasma in die Alveolen gepresst und durch Enzyme, z. B. von neutrophilen Granulozyten, zur Gerinnung gebracht, was die Sauerstoffversorgung einschränkt oder ganz verhindert. An der Endothelschicht der Kapillaren haften Zellen wie Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und dendritische Zellen sowie Gerinnungsfaktoren wie vWF (von-Willebrand-Faktor), FVII und Fibrinogen [17, 18]. Daher resultiert aus der Vermehrung von SARS-CoV-2 sowohl eine intravasale Koagulation, die durch die D-Dimer-Bestimmung gemessen werden kann, als auch eine Zytolyse, die den Plasmaaustritt be-

schleunigt und die intravasale Gerinnung noch zusätzlich steigert. Viele verstorbene Patienten haben nicht erkannte intravasale Thrombosen [19], was die Bedeutung der Gerinnungsüberwachung bei Infizierten unterstreicht. Vorgeschädigte Gefäße, die bei Hochdruck und Diabetes vorliegen, aggravieren den Plasmaaustritt und die intravasale Gerinnung [20].

**Klinische Manifestation**

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann völlig asymptomatisch oder mit dem Bild einer schweren Pneumonie tödlich verlaufen. Nach einer Inkubationszeit von zwei Tagen bis zu drei Wochen (Median fünf Tage) ist das häufigste Symptom Fieber, gefolgt von Entzündungen im Respirationstrakt mit (trockenem) Husten und Atemnot bei 75 %, aber auch Affektion des Gastrointestinaltrakts bei 20% der Patienten. Ein auffällig häufiges Symptom ist eine Anosmie (60 %), vergleichsweise selten kommt es zu Herzbeschwerden oder Nierenversagen und neurologischen Störungen (jeweils etwa 10 %). Auch Thromboembolien wurden bei ca. 10% der an COVID-19 Verstorbenen gefunden [11,

19]. Je länger eine schwere Infektion dauert, umso häufiger treten Bakterien aus dem Darmlumen aus, verbunden mit entsprechenden präseptischen Zeichen. Klinisch kann das Auftreten der COVID-19-Krankheit bei vielen Patienten kaum von einer Influenza unterschieden werden.

### Typische Laborbefunde

Wie bei anderen viralen Infektionen auch sind Lymphopenie und Thrombocytopenie typische Parameter. Im Plasma sind die Spiegel von CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 erhöht, auch bei nicht sichtbarer Leberbeteiligung häufig ALT und AST. Je höher die D-Dimer-Konzentration ist, umso ausgeprägter ist die Spaltung von Fibrin als Zeichen der Makro- und Mikrothrombosierung sowie gegebenenfalls einer intravasalen Gerinnung. Die Thromboplastinzeit ist häufig verlängert, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöht.


Virale RNA ist über die PCR vor allem aus Sputum oder Nasenrachenabstrichen verlaufsabhängig für etwa 20 bis 30 Tage nachweisbar, teilweise noch länger. Virusnachweise gelingen auch aus Stuhl, jedoch nicht aus Urin und nur in Ausnahmefällen aus Blut [3, 4]. Wie oben beschrieben können auch bei asymptomatischer Infektion hohe Mengen an SARS-CoV-2-RNA im Nasopharynx nachgewiesen und ausgetrennt werden. Kinder scheiden nicht mehr Virus aus als Erwachsene.

Überraschenderweise korreliert die Menge an nachgewiesener RNA nicht mit der Infektiosität eines Patienten. Durch Anzuchtversuche konnte gezeigt werden, dass immunkompetente Individuen nur ca. 10 Tage lang infektiöses Virus ausscheiden, wobei die Menge infektiöser Partikel gegen Ende der Krankheit sehr stark abfällt. Der Nachweis von RNA außerhalb infektionsfähiger Viruspartikel gelingt oft noch Wochen später. SARS-CoV-2 in Faeces spielt keine epidemiologische Rolle, da die Isolation von vermehrungsfähigem Virus bisher

nur äußerst selten und nur in geringsten Mengen gezeigt werden konnte [4].

### Impfstoffe

Durch die enormen Anstrengungen der Medizin- und Forschungswelt sind eine Vielzahl von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 in der Entwicklung oder bereits zugelassen. Diesem für die Beherrschung der Pandemie überaus wichtigen Thema widmet sich ein eigener Beitrag in dieser Ausgabe (s. S. 71 f.).

Wie nach Infektion mit SARS-CoV-2 aus der reaktiven IgG-Produktion zu ersehen ist, nimmt selbst eine hohe Antikörperantwort über Monate ab. Die bisher zugelassenen Impfstoffe basieren daher auf einem Regime mit zwei Impfungen im Abstand von drei bis vier Wochen zum Aufbau eines effizienten Impfschutzes [6]. Nach dem bisherigen Erkenntnisstand der Immunreaktion [21] und aufgrund fehlender Langzeiterfahrungen ist es möglich, dass eine dritte Impfung im Abstand von 6 bis 12 Monaten zum Erreichen einer lang andauernden Immunität notwendig sein kann. Die Anpassung von Vakzinen in regelmäßigen Abständen in Analogie zur jährlichen Grippeimpfung ist möglich und abhängig von der Entwicklung des Virus in der menschlichen Population in Zukunft. 

### Literatur

- Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Chu H et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020; 1(1): e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5).
- Pan Y et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411–412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4).
- Wölfel R et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809):465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- Trypsteen W et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLOS Pathogens* 2020; 16(10): e1009037. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009037>.
- Poland GA et al. SARS-CoV-2 immunity: review and application to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*

2020; 396: 1595–1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).

7. Robbiani et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020; 584: 437–442. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>.

8. Jin JM et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.

9. Lee WS et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1185–1191. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-00789-5>.

10. Iwasaki A. What reinfection means for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(1): 3–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30783-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30783-0).

11. Wiersinga WJ et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis and treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *J Am Med Ass* 2020; 324: 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

12. Corman VM et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018; 100: 163–188. <https://doi.org/10.1016/bs.avir.2018.01.001>.

13. Denison MR et al. Coronaviruses: an RNA proof-reading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Bio*. 2011; 8(2): 270–279. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.15013>.

14. Su YCF et al. Discovery and Genomic Characterization of a 382-Nucleotide Deletion in ORF7b and ORF8 during the Early Evolution of SARS-CoV-2. *mBio* 2020; 11(4): e01610-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01610-20>.

15. Young BE et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 396: 603–611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31757-8).

16. Korber B et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020; 182: 812–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>.

17. Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 432–442. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.1>.

18. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelium dysfunction. *Cells* 2020; 9: 1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>.

19. Wichmann D et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; M20-2003. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.

20. Ackermann M et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

21. Isho B et al. Persistence of serum and saliva antibody response to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020; 5(52): eabe5511. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>.

22. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020; 182: 1264–1294.

23. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 1141–1149.

Dr. Rosina Ehmann  
Institut für Mikrobiologie  
der Bundeswehr, München  
[rosinaehmann@bundeswehr.org](mailto:rosinaehmann@bundeswehr.org)

Prof. Dr. Lutz G. Gürtler  
Max von Pettenkofer-Institut München  
[lutz.guertler@gmx.de](mailto:lutz.guertler@gmx.de)

## Histopathologische Befunde bei COVID-19

# Spiegel einer komplexen Systemerkrankung

Sabine Siegert und Christopher Poremba

*Histopathologische Untersuchungen belegen, dass COVID-19 nicht nur das respiratorische System und das Gerinnungssystem, sondern auch zahlreiche andere Organe betrifft. Da die Patienten bei schweren Verläufen häufig zusätzlich an Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz leiden, müssen bei der Bewertung der Ergebnisse Veränderungen, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen sind, von denjenigen, die durch die Grunderkrankung verursacht wurden, abgegrenzt werden.*

**Schlüsselwörter:** DAD, Thrombosen, akuter Nierenschaden, lymphozytäre Myokarditis, Vaskulitis, Plazenta

Im Dezember 2019 wurde in Wuhan, Provinz Hubei, China ein bislang unbekanntes Coronavirus als Auslöser schwerer Lungenentzündungen identifiziert. Es wurde „Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2“ (SARS-CoV-2) und die dadurch ausgelöste Infektion „COVID-19“ genannt.

Im Vergleich zu den zur gleichen Familie gehörenden (Beta-)Coronaviren SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) und MERS (Middle Eastern Respiratory Syndrome), die zu den Epidemien 2002–2003 bzw. 2012 führten, hat SARS-CoV-2 zwar eine niedrigere Mortalität (2,3 % versus 9,5 % bei SARS und 34,4 % bei MERS), und bei den meisten Patienten eine mildere klinische Symptomatik, jedoch ein wesentlich höheres Reproduktionspotenzial ( $R_0$  2–2,5 versus 1,7–1,9 bei SARS und  $< 1$  bei MERS). Weiterhin besitzt es eine 10–20-fach höhere Affinität für ACE2 [1], das als Eintrittspforte in die Zelle dient, als SARS. Dies sind wohl die Ursachen dafür, dass diese Erkrankung sich bereits nach wenigen Monaten zu einer globalen Pandemie mit weltweit bislang knapp 106 Mio. Infizierten und über 2,3 Mio. Todesfällen (Stand 7.2.2021) entwickelt hat.

Obwohl der überwiegende Anteil der Infizierten eine milde klinische Symptomatik zeigt, müssen dennoch 20 % in stationäre Behandlung, davon werden im Verlauf der Erkrankung etwa 20 % intensivpflichtig. Die Mortalität dieser Patienten wiederum beträgt dann erschreckende 50–80 % [2]. Niemals in der neueren Geschichte sah sich unser Gesundheitssystem einer größeren Herausforderung gegenüber, und obwohl man in der Zwischenzeit viel über das neue Virus weiß, sterben weiterhin zahlreiche Menschen daran.

Histopathologische Untersuchungen im Rahmen von Obduktionen an COVID-19 Verstorbenen oder Organ-Biopsien Erkrankter zeigen, dass es sich hier bei Weitem nicht nur um eine Erkrankung des respiratorischen Systems, sondern um eine komplexe Systemerkrankung handelt, die auch zahlreiche andere Organe in unterschiedlichem Schweregrad betrifft. Außerdem zeigt die Erkrankung COVID-19 einige Besonderheiten, die sie von anderen Virusinfektionen unterscheidet.

### Respiratorisches System

Studienübergreifend zeigten die Lungen aller Patienten das Bild eines diffusen

alveolären Lungenschadens (DAD) mit hyalinen Membranen, teils frisch, teils bereits im organisierten Stadium (vgl. Abb. 1 und 2). Auffällig war weiterhin eine Hyperplasie von Pneumozyten vom Typ 2, z. T. mit virustypischen zytopathischen Veränderungen und Bildung multinukleärer Riesenzellen, sowie fokal auch eine Plattenepithelmetaplasie in den Alveolarräumen. In einem Teil der Fälle wurde auch ein chronisches interstitielles Entzündungsinfiltrat gesehen [2–5]. Ein identisches Entzündungsbild wurde auch bei SARS 2002–03 beschrieben.

Interessant ist allerdings die Beobachtung, dass bei Patienten, die bereits kurz nach stationärer Aufnahme an COVID-19 verstarben, nicht selten ein diffuser alveolärer Lungenschaden gesehen wurde, der sich schon im Organisationsstadium befand. Dies wurde bei SARS erst nach einer Hospitalisierungsphase von mindestens 10 Tagen diagnostiziert.

Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob die Lungenschädigung bei COVID-19 möglicherweise bereits im asymptomatischen Stadium im Sinne einer direkten Virus-Zytotoxizität beginnt und der später auftretende DAD Ausdruck einer



überschießenden Immunreaktion sein könnte [4].

Im Vergleich mit Lungen von an Influenza A (H1N1) Verstorbenen konnte eine weitere Studie zeigen, dass die Lungen von an COVID-19 Verstorbenen elektronenmikroskopisch schwere Endothelschäden und eine signifikant vermehrte pathologische Angiogenese aufwiesen [6].

Häufig wurde auch eine schwere Tracheobronchitis mit aphtösen Ulcera gesehen, die nicht im Zusammenhang mit künstlicher Beatmung oder einer bakteriellen Superinfektion stand und somit wohl als direkt Virus-assoziiert zu werten ist. Der immunhistochemische Nachweis von Spike-Protein als auch der Nachweis von RNA des SARS-CoV-2 nicht nur in der Lunge, sondern auch in den Zellen des respiratorischen Epithels von Trachea und Bronchien stützt diese These [2–4]. Der elektronenmikroskopische Nachweis von Viruspartikeln in diesen Zellen wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

### Gerinnungssystem

Ein weiterer Hauptbefund der feingeweblichen Untersuchungen an COVID-19-Patienten sind multiple Thrombosen in kleinen und größeren Blutgefäßen. Obwohl Mikrothromben eine typische Komponente eines DAD jedweder Ursache darstellen, scheinen sie bei einer COVID-19-Infektion wesentlich häufiger und ausgedehnter vorzukommen und treten dabei nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organen wie Niere, Leber, Herz, Zentralnervensystem und Skelettmuskulatur auf [2–5]. Dies lässt auf eine Virus-assoziierte Hyperkoagulabilität schließen, die den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflusst. Bei den Patienten werden regelmäßig deutlich erhöhte Werte von D-Dimer und FDP (fibrinogen degradation products) gemessen, ein

D-Dimer-Wert von  $> 1\mu\text{g/ml}$  korreliert in Studien mit einer schlechteren Prognose bzw. einem fatalen Verlauf [5, 7]. Interessanterweise konnte man auch bei Patienten unter Antikoagulations-Therapie in über 80 % Mikrothromben, in knapp 50 % auch Thromben in größeren Blutgefäßen nachweisen [3]. Ein kürzlich publiziertes Erklärungsmodell geht von zahlreichen Faktoren aus, die zur Thrombogenese beitragen könnten: Über eine direkte Infektion von Endothelien und Typ-2-Pneumozyten über ACE2 kommt es zur Barrierestörung und erhöhten Permeabilität der alveolokapillären Membran. Dies führt zur Aktivierung von Thrombozyten und diversen Immunzellen wie T-Lymphozyten, Neutrophilen und Monozyten, zur überschießenden Ausschüttung inflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF $\alpha$ , und in der Folge zur Thrombenbildung [7]. In größeren Fallserien konnten bei knapp der Hälfte gezielt untersuchter COVID-19-Patienten auch prothrombotische Antiphospholipid-Antikörper nachgewiesen werden [8].

Ob der Entstehungsmechanismus der Thromben in größeren Blutgefäßen derselbe ist, ist nicht bekannt.

Somit handelt es sich hier um eine immun-inflammatorische Koagulopathie, die sich sowohl morphologisch als auch in den klinischen/laborchemischen Parametern von der Sepsis-induzierten DIC unterscheidet.

Ähnliche Beobachtungen wurden bereits bei anderen Viruserkrankungen gemacht, sodass bisher unklar ist, ob diese Koagulopathie typisch für SARS-CoV-2 ist oder die gemeinsame Endstrecke einer überschießenden Immunantwort bei schweren Virusinfektionen generell darstellt.

### Abgrenzung zu Komorbiditäten

Bekanntermaßen sind ein Alter  $> 60$  Jahre, männliches Geschlecht und Komorbiditäten, allen voran Diabetes, Hypertonus, COPD und chronische Niereninsuffizienz, die Hauptrisikofaktoren für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion. Bei über 70 % der intensivpflichtigen Patienten liegt mindestens eine dieser Risikokonstellationen vor. Insofern muss bei der Bewertung der Histopathologie von Organen Verstorbener oder von Biopsien Erkrankter sorgfältig zwischen pathologischen Veränderungen unterschieden werden, die auf die Grunderkrankung

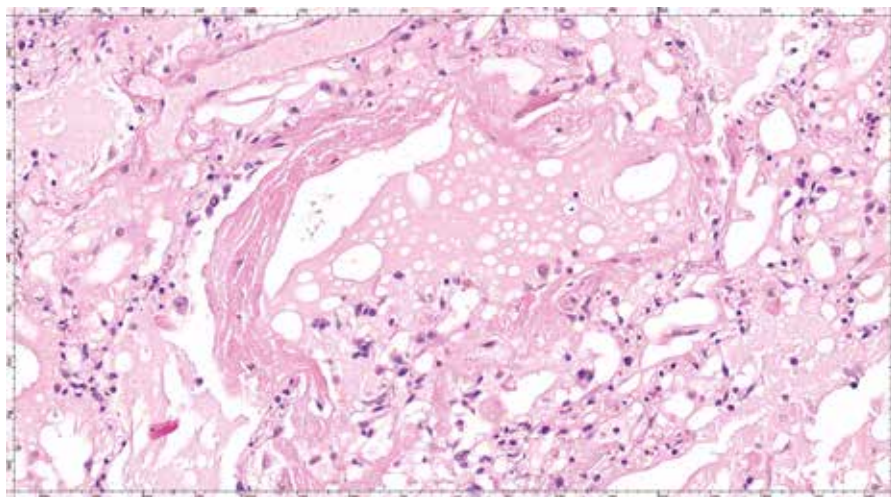


Abb. 1: Frischer diffuser alveolärer Lungenschaden mit intraalveolärem Ödem und hyalinen Membranen (Abbildungsquelle: DeRegCOVID).

zurückzuführen sind, und solchen, die im Rahmen der Virusinfektion entstanden sind.

### *Veränderungen der Niere*

Das gilt z. B. für die Untersuchung des Nierengewebes. Das Auftreten eines akuten Nierenschadens (AKI) ist ein häufiges Phänomen bei COVID-19-Patienten: 5–50 % der hospitalisierten und bis zu 2/3 der intensivpflichtigen Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung eine akute Nierenschädigung bis hin zur Dialysepflichtigkeit. In großen Studien stellt die AKI einen unabhängigen ungünstigen Prognosefaktor bzgl. Mortalität und Länge des Krankenhausaufenthaltes dar [9, 10].

Neben Arteriosklerose und diabetischer Nephropathie als Folge der Grunderkrankungen war der Hauptbefund sowohl nach Obduktion als auch in Biopsien eine akute Schädigung des proximalen Tubulus mit Verlust des Bürstensaums, Vakuolisierung des Epithels, Dilatation des Lumens und Nekrosen mit Ablagerung von Kernschutt oder pigmentierten Zylindern im Tubuluslumen. Weiterhin wurde eine chronische interstitielle Entzündung und fokale segmentale Glomerulosklerose mit Kollaps der Glomeruli gesehen. Weiterhin gehörte

wieder eine thrombotische Mikroangiopathie zu den Befunden [2, 4, 5, 9, 10].

In der Literatur wird derzeit diskutiert, ob die genannten Veränderungen auf eine direkte Zytotoxizität des Virus auf das Tubulusepithel zurückzuführen sein können. Dafür spräche, dass sowohl Endothelien als auch Tubulusepithelien und Podozyten reich an ACE2 und Transmembran-Serin-Protease-2 sind und somit eine ideale Eintrittspforte für das Virus darstellen. Auch konnte immunhistochemisch das SARS-CoV-2-Spike-Protein und mittels rT-PCR auch die Virus-RNA in den Tubuluszellen nachgewiesen werden. Einzelne Studien beschreiben auch den Nachweis Virus-typischer Partikel in der Elektronenmikroskopie [4], was von anderer Stelle bezweifelt wird, da es offenbar ultrastrukturell zahlreiche sog. „Mimics“ für diese gibt. Andererseits können diese Befunde sowohl Ausdruck der allgemeinen Störung der Hämodynamik und Zytokinausschüttung bei schwerem Krankheitsverlauf als auch Folge von Arzneimittel-Gabe oder Rhabdomyolyse sein.

### *Veränderungen des Herzens*

Die histopathologischen Befunde am Herzen erwiesen sich zumeist als unspezi-

fisch. Am häufigsten wurden eine interstitielle Fibrose und eine Kardiomyozyten-Hypertrophie beobachtet, die wohl in erster Linie auf die oben beschriebenen Grunderkrankungen zurückzuführen sind. Nur bei einzelnen Patienten wurde eine lymphozytäre Myokarditis beschrieben, die Virus-assoziiert sein kann und auch bei anderen Viruserkrankungen vorkommt [2, 4, 5, 11].

### *Veränderungen der Haut*

Je länger sich klinisch tätige Ärzte in aller Welt mit der Erkrankung COVID-19 auseinandersetzen, desto mehr rückt auch unser größtes Organ in den Fokus: die Haut. Im Rahmen einer COVID-19-Infektion werden bei bis zu 20 % der Patienten unterschiedlichste pathologische Hautveränderungen beschrieben. Etwa die Hälfte tritt gleichzeitig mit systemischen Krankheitssymptomen auf, einige erst im Rahmen eines schweren Verlaufs. Es werden jedoch auch Hautveränderungen bei asymptomatischen Patienten beobachtet, sodass es sich hierbei auch um eine Erst- oder auch die einzige Manifestation von COVID-19 handeln kann.

Die häufigste Hautmanifestation mit etwa 40 % sind sogenannte Chilblain-Lupus-artige Veränderungen an den Akren. Histologisch zugrunde liegt eine lymphozytäre Vaskulitis mit Endothelschwellung, fibrinoiden Nekrosen und Mikrothromben. Weiterhin werden leukozytoklastische Vaskulitiden beschrieben, die sich als makulopapulöse Exantheme manifestieren (etwa 20 %). Derartige Veränderungen können allerdings auch als Nebenwirkung verschiedener Medikamente auftreten und sind somit nicht zwangsläufig direkt der Virusinfektion zuzuordnen. Und es manifestiert sich auch die bereits beschriebene immun-inflammatorische generalisierte Vaskulopathie mit Mikrothromben und

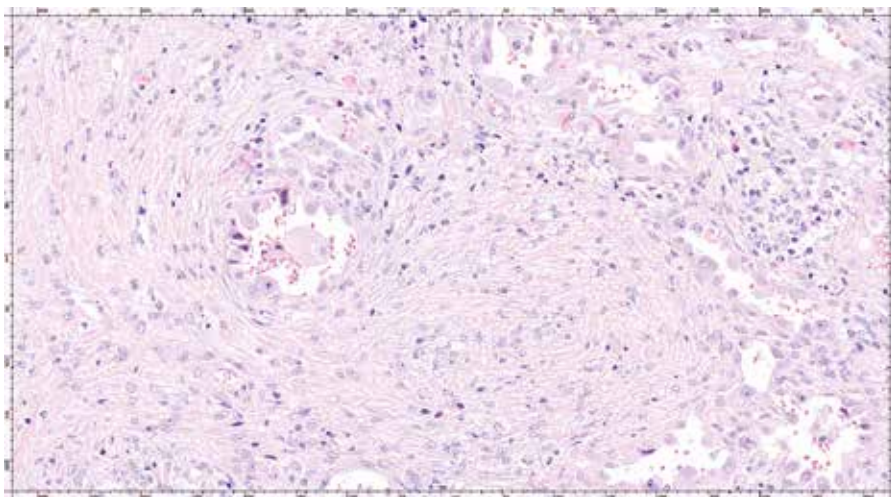


Abb. 2: Diffuser alveolärer Lungenschaden im Organisationsstadium mit Fibroblastenproliferaten und Pneumozyten-Aktivierung (Abbildungsquelle: DeRegCOVID).

konsekutiver Gefäßschädigung in Form einer Livedo racemosa (etwa 5 %) [12–14].

### Veränderungen der Plazenta

Ein weiterer Aspekt, den wir aus der Vielzahl an Organmanifestationen bei COVID-19 herausgreifen möchten, sind die histopathologischen Veränderungen an der Plazenta. Eine kürzlich veröffentlichte Studie verglich Plazenten von SARS-CoV-2-positiven und negativen Schwangeren im 3. Trimenon [15]. Die SARS-CoV-2-positiven Frauen waren zu über 50 % asymptomatisch, weitere etwa 35 % zeigten milde Krankheitssymptome und etwa 15 % einen schweren Verlauf. Ihre Plazenten zeigten im Vergleich zu denen der SARS-CoV-2-negativen Frauen signifikant häufiger Zeichen einer maternalen/fetalen Malperfusion wie Villus-Agglutination, subchoriale und intervillöse Thromben, Chorangiome und Infarkte. Offenbar schien dies aber keinen Einfluss auf den perinatalen Schwangerschaftsverlauf zu haben: Das Plazentengewicht und das Verhältnis von Plazenta- zu fetalem Gewicht befand sich in beiden Gruppen zwischen der 10. und 90. Perzentile. Es wurden weiterhin keine Unterschiede in den beiden Gruppen bzgl. Frühgeburtlichkeit, Notwendigkeit einer Sectio und Apgar-Index der Neugeborenen festgestellt. Alle Neugeborenen waren negativ für SARS-CoV-2.

### Offene Fragen

Bei allem Wissen, das im letzten Jahr über das Virus SARS-CoV-2 quasi in Rekordzeit angesammelt werden konnte, bleibt doch die wichtige Frage, warum immer noch so viele Menschen daran versterben bzw. warum die schweren

Krankheitsverläufe trotz kompetentester und technisch aufwändiger intensivmedizinischer Betreuung weiterhin eine so hohe Mortalität aufweisen. Die histopathologischen Befunde spiegeln wider, dass es sich bei COVID-19 offenbar um eine komplexe Systemerkrankung handelt, bei der zahlreiche unterschiedliche Pathomechanismen ineinandergreifen. Störungen des Immunsystems und der Blutgerinnung, ein systemisches Entzündungsgeschehen mit entsprechender überschießender Zytokinausschüttung triggern auf unterschiedlichste Art und Weise das Krankheitsgeschehen und treffen häufig auf bereits durch Vorerkrankungen geschädigte Organe.

Eine weitere Frage, die sich stellt, ist, ob es sinnvoll sein könnte, bereits ab einem positiven Testergebnis – mit oder ohne Symptome – medikamentös in das Krankheitsgeschehen einzugreifen, da es ja Hinweise dafür gibt, dass z. B. Veränderungen in der Lunge bereits im asymptomatischen Stadium beginnen.

Trotz der großen Hoffnungen, die in die Impfung gegen SARS-CoV-2 gesetzt werden, wird COVID-19 zunächst weiterhin eine große Herausforderung bleiben und sicherlich den Ehrgeiz aller medizinischen Fachrichtungen anfachen, diese Erkrankung noch besser zu verstehen. 🌸

### Literatur

1. Beyerstedt S et al. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2-infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>.
2. Sekhawat V et al. COVID-19 autopsies: conclusions from international studies. *Diagnostic Histopathology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.11.008>.
3. Borczuk A et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Modern Pathology* 2020; 33: 2156–2168. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>.

4. Bradley B et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020; 396: 320–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2).

5. Vasquez-Bonilla W et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 105: 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07023>.

6. Ackermann M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

7. Colling M et al. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular medicine* 2020. 25(5): 471–478 <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.

8. Zuo Y et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Science Translational Medicine* 2020; 12(570): eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.

9. Pineiro G et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Nephrology* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00918-7>.

10. Rohn H. COVID-19 und die Niere. *Der Gastroenterologe* 2020; 15:471–476. <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00484-1>.

11. Babapoor-Farrokhran S et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences* 2020; 253: 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>.

12. Daneshgaran G. et al. Cutaneous Manifestation of COVID-19: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00558-4>.

13. Gómez M. et al. Leukocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2-PCR in Skin Biopsy. *BMJ Case Rep* 2020; 13:e238039. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238039>.

14. Zylka-Menhorn V. THEMA: COVID-19-Pandemie – Auch die Haut reagiert. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(24): [26]. <https://doi.org/10.3238/PersDerm.2020.06.12.06>.

15. Smithgall M et al. Third trimester placentas of SARS-CoV-2-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* 2020; 77(6): 994–999. <https://doi.org/10.1111/his.14215>.



Dr. med. Sabine Siegert

Prof. Dr. med. Christopher Poremba

Pathologie München-Nord

poremba@pathologie-muenchen.de



Deutsches Register für COVID-19-Obduktionen

# Von den Toten für die Lebenden lernen

Peter Boor, Ruth Knüchel-Clarke und Saskia von Stillfried

Autopsiebefunde tragen seit vielen Jahren dazu bei, klinische Krankheitsbilder zu verstehen. Im Deutschen Register COVID-19-Obduktionen sollen deutschlandweit möglichst alle Obduktionsfälle von an COVID-19 Erkrankten erfasst werden. Es dient damit als zentrale Vermittlungsstelle für die Datenanalyse und ist das elektronische Rückgrat des Deutschen Forschungsnetzwerks für Autopsien in Pandemien.

**Schlüsselwörter:** Pathogenese, SARS-CoV-2, DeRegCOVID, RWTH Aachen, BDP, GDP, DEFEAT PANDEMIcs

Die Obduktion hat nach wie vor eine wichtige Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese von Infektionskrankheiten und deren Verlauf. Beispiele sind nicht nur der Ausbruch des Marburgvirusfiebers und in jüngerer Zeit HIV, sondern auch SARS und MERS. Hier haben Au-

topsiebefunde dazu beigetragen, klinische Krankheitsbilder zu verstehen, und damit auch therapeutische Konzepte beeinflusst.

Die Zahl der COVID-19-infizierten Menschen steigt sowohl in Deutschland als auch global weiter an. Trotz der großen Anstrengungen, die Krankheit besser zu

verstehen, ist immer noch vergleichsweise wenig über die Pathogenese der Krankheit, ihre Ausbreitung im menschlichen Körper oder ihre Auswirkungen auf die jeweiligen Organe und Zellen bekannt. Obduktionen von COVID-19-infizierten Verstorbenen sind sehr gut geeignet, um diese

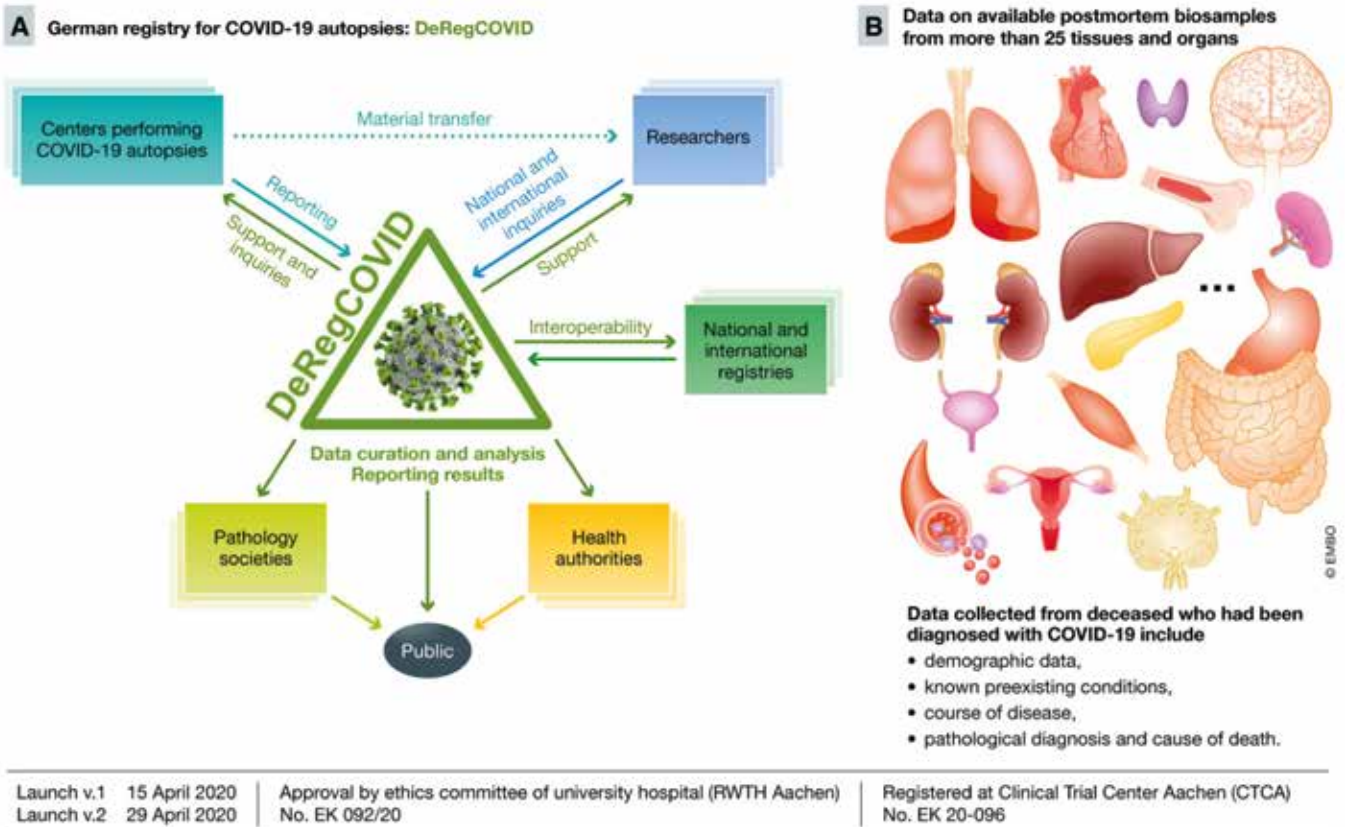


Abb. 1: Aufgaben und Ziele des Deutschen Registers für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID). Quelle: [6].



Fragen zu beantworten. Letztlich können die dadurch gewonnenen Erkenntnisse und das gesammelte Material auch dazu beitragen, die Therapie der Patienten zu verbessern. Wie im Beitrag von Siegert & Poremba (siehe Seite 64 ff.) gezeigt, wird intensiv an der Erforschung der Pathogenese von COVID-19 anhand von Obduktionen gearbeitet. Frühe Studien aus COVID-19-Obduktionen, viele davon aus Deutschland, deuteten auf mögliche wichtige Pathomechanismen hin, wie z. B. der häufige Nachweis von Mikrothromben. Dies unterstreicht den potenziell großen medizinisch-wissenschaftlichen, aber auch den gesellschaftlichen Wert dieser Untersuchungen. Eine frühzeitige, vereinte Öffentlichkeitsarbeit insbesondere der pathologischen Fachgesellschaften für die Durchführung von Obduktionen machte den medizinischen Fachkreisen, den deutschen Gesundheitsbehörden und der breiteren Öffentlichkeit die wichtige Rolle der Obduktion als ein unverzichtbares Instrument zum Verständnis der Pathophysiologie von COVID-19 im Besonderen – und neu auftretender Krankheiten im Allgemeinen – deutlich.

### DeRegCOVID


Um Daten möglichst aller Obduktionen und des verfügbaren Materials in Deutschland zentral und koordiniert zu sammeln, hat das Institut für Pathologie der Universitätsklinik RWTH Aachen (Leitung: Prof. Knüchel-Clarke) ein zentrales Register für COVID-19-Obduktionen eingerichtet ([www.DeRegCOVID.ukaachen.de](http://www.DeRegCOVID.ukaachen.de)). Das Register sammelt die Daten, wertet sie zentral aus und dient auch als Vermittlungsplattform für Forschungsanfragen. Das Register ist offen für alle interessierten Zentren und bietet Unterstützung bei allen Fragen zu COVID-19-Obduktionen und damit verbundenen Forschungsprojekten (Abb. 1). Viele universitäre, aber auch

viele außeruniversitäre Zentren aus ganz Deutschland sind bereits aktive Teilnehmer des Registers und es wurden bereits mehrere Forschungsvorhaben unterstützt [1–5].

Das Register wurde mit der Unterstützung des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V. (BDP) und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) aufgebaut und wurde vor kurzem mit dem Register der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN; CNS-COVID-19) fusioniert. Derzeit gibt es keine andere Initiative, die Daten aus Obduktionen sammelt. Das Register ergänzt damit die Bemühungen, umfassende COVID-19-Patientenregister und -Datensammlungen in ganz Deutschland und Europa zu etablieren. Es ist das erste zentralisierte nationale Register von COVID-19-Obduktionen weltweit.

### DEFEAT PANDEMIcs

Für eine zukünftige harmonisierte, systematische, validierte und hochwertige Aufarbeitung der COVID-19-Pandemie sowie zur Vorbereitung auf zukünftige Pandemien wurde das DEutsche Forschungsnetzwerk für AuTopsien in PANDEMIen gegründet (DEFEAT PANDEMIcs). Das Ziel dieses Netzwerks ist, eine systematische, strukturierte, harmonisierte, umfassende und schnelle Analyse von epidemiologischen Daten, Befunden und Gewebeproben aus Obduktionen während der COVID-19-Pandemie und bei zukünftigen Pandemien oder Epidemien auf bundesweiter Ebene zu implementieren und zu verbessern. In diesem Zusammenhang ist DeRegCOVID die zentrale und nachhaltige Datenplattform, Informationsvermittler und damit das elektronische Rückgrat des DEFEAT PANDEMIcs Netzwerks. Diese nachhaltigen Strukturen werden uns bei der

gemeinsamen Bewältigung der aktuellen Pandemie sowie zukünftiger Epi- und Pandemien helfen. 

### Literatur

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. (2020) Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120–128, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
2. Boor P, Hartmann A (2020) [Late Breaking Session Pathology and COVID-19 Report]. *Pathologe*, doi: 10.1007/s00292-020-00882-w.
3. Fuest M, Boor P, Knuechel R et al. (2020) Post-mortem conjunctival and nasopharyngeal swabs in SARS-CoV-2 infected and uninfected patients. *Acta Ophthalmol*, doi: 10.1111/aos.14559.
4. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C et al. (2020) Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Front Immunol* 11:587517, doi: 10.3389/fimmu.2020.587517.
5. Nicolai L, Leunig A, Brambs S et al. (2021) Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J Thromb Haemost*, doi: 10.1111/jth.15179.
6. Von Stillfried S, Bulow RD, Rohrig R et al. (2020) Autopsy registry can facilitate COVID-19 research. *EMBO Mol Med* 12:e12885, doi: 10.15252/emmm.202012885.



Prof. Dr. med. Peter Boor (korresp. Autor)  
Institut für Pathologie und Medizinische  
Klinik II (Nephrologie und Immunologie),  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
[pboor@ukaachen.de](mailto:pboor@ukaachen.de)



Prof. Dr. med. Ruth Knüchel-Clarke  
Institut für Pathologie, Universitäts-  
klinikum der RWTH Aachen



Dr. med. Saskia von Stillfried  
Institut für Pathologie, Universitäts-  
klinikum der RWTH Aachen



VIRTUELLE  
PATHOLOGIETAGE

PATHOLOGY MATTERS

8.-12. JUNI 2021

# VIRTUELLE PATHOLOGIETAGE DER DGP 2021

 Frühbucherfrist: 28. April 2021

## THEMENSCHWERPUNKTE

- » News zu Leitlinien und Klassifikationen
- » Update COVID-19
- » Innovationen in der Pathologie
- » „What´s new“ – Molekularpathologie
- » Digitale Lehre in der Pathologie
- » DGP-Arbeitsgemeinschaften
- » IAP-Weiterbildungskurse  
(Zuschnitt, GI, Nierenzellkarzinome)

[WWW.VIRTUELLE-PATHOLOGIETAGE.DE](http://WWW.VIRTUELLE-PATHOLOGIETAGE.DE)

## Immunreaktion und Impfung bei COVID-19

# Überlegungen zur Schutzdauer

Lutz Gürtler

*Als Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion werden vorwiegend Antikörper gegen die Rezeptor-bindende Domäne des S1-Teils des Spike-Proteins, das Nukleokapsid und die Chymotrypsin-ähnliche Protease gebildet. Die T-Zell-Reaktion richtet sich neben der S1-Domäne und M-, N- und ORF-Protein-Epitope in stärkerem Ausmaß auch gegen die S2-Domäne, was eine Erklärung für den mildereren Verlauf bei Kindern sein könnte.*

**Schlüsselwörter:** RBD, ADE, Antibody Dependent Enhancement, Hyperimmun-Rekonvaleszenten-Plasma

Vier humane Coronaviren, alpha-229E und NL63, beta-OC43 und HKU1, sind bekannt, die in der Population seit Jahrzehnten zirkulieren und die Symptome einer allgemeinen winterlich-saisonalen Erkältung verursachen. Diese umhüllten Coronaviren sind weltweit verbreitet und stellen keine ernsthafte Bedrohung dar, da schwere Krankheitsverläufe hier äußerst selten sind. Die Erstinfektion läuft im Kindesalter ab. Dabei befallen und vermehren sich die Viren auf der Schleimhaut mit Symptomen im oberen Respirationstrakt, in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Reinfektionen kommen solange vor, bis schließlich eine Immunität vorhanden ist, die im Erwachsenenalter bei Immunschwäche durchbrochen werden kann [1, 2].

An ihre Spezies adaptierte Coronaviren finden sich bei den meisten Säugetieren. 2002 wurde das aus Fledermäusen stammende SARS-CoV-1 in China und 2012 das bei Kameliden verbreitete MERS-CoV auf der arabischen Halbinsel als zoonotisch übertragener Erreger beim Menschen entdeckt. Beide Viren verursachen einen aggressiveren Krankheitsverlauf mit tödlichem Ausgang bei etwa 10 % bzw. 30 % der Infizierten. Auch Reinfektionen mit

tödlichem Ausgang wurden berichtet, sind aber selten.

Coronaviren mutieren und rekombinieren wie andere Viren auch [1]. SARS-CoV-2 ist seit Ende 2019 bekannt, seit Frühjahr 2020 weltweit verbreitet und ist altersabhängig in der Jugend wenig pathogen. Die stimulierte Immunantwort lässt bei Erstinfektion nach wenigen Monaten nach.

### Virus und Immunreaktion

Spike-Protein-Antikörper lassen sich normalerweise nach ca. drei Wochen bis zu zwei bis drei Monate lang nachweisen; in seltenen Fällen können sie nicht nachgewiesen werden. Die Titer fallen erheblich ab, wenn keine Reinfektion erfolgt [2].

Neutralisierende Antikörper werden gegen die rezeptorbindende Domäne (RBD) der S1-Einheit des Spike-Proteins (S) gebildet, ferner hochtitrige Antikörper gegen das Nucleocapsid (N). Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG werden gegen das S- und N-Protein gebildet, auch gegen die Chymotrypsin-ähnliche Protease. Gegen M- und E-Protein werden kaum Antikörper generiert. IgG können bei der Mehrzahl der Infizierten etwa zwei Wochen nach Symptombeginn nachgewiesen

werden und persistieren am längsten. Wie lange neutralisierende Antikörper vor Reinfektion schützen, ist nicht bekannt; teils traten Reinfektionen schon nach zwei bis fünf Monaten auf [4, 5]. IgG-Titer zwischen weiblichen und männlichen Infizierten sind nicht unterschiedlich [5].

### Antibody Dependent Enhancement

Eine Antikörper-abhängige Steigerung der Reaktion gegen virale Komponenten, also eine Hyperimmunreaktion, wird kurz als ADE (antibody dependent enhancement) bezeichnet. Diese Form der Pathogenitätssteigerung ist vom Denguevirus bekannt und tritt auf, wenn der Titer und die Avidität der vorhandenen Antikörper nicht ausreichen, um das Virus schnell zu neutralisieren. Bei der ADE lagern sich immunkomplexierte Viren an die Endothelschicht an und führen durch Komplement-Aktivierung zur Schädigung des Endothels sowie Haemorrhagie [6]. Es wurde diskutiert, dass eine ADE-Reaktion bei unzureichender Erst-Immunantwort auf die Infektion des SARS-CoV-2 auftreten könnte. Bisher gibt es hierfür keinen Anhaltspunkt: Auch nach Impfung bei mehr als 50 Millionen Erwachsenen und sehr geringer Exposition mit dem SARS-

Tab. 1: Derzeit verimpfbare Vakzine.

Hersteller	Immunogen	Status der Zulassung
BioNTech-Pfizer	mRNA BNT162b2	zugelassen EU, USA
Moderna	mRNA	zugelassen USA, EU
Astra-Zeneca/Oxford	Adenovirus-Protein S, AZD 1222	zugelassen in vielen Ländern
Sinopharm	inaktiviertes Virus	zugelassen China, BBiBP-CorV
Gameleya	Adenovirus-Protein S	Phase III, zugelassen Russland, GAM-Covid-VAC
Can Sin Biologics	Adenovirus5-Protein S	Phase III, China
Jansen, Johnson & Johnson, Belgien	Adenovirus26-Protein S	zugelassen USA
Novavax	CoV 2373, inaktiviert	Phase III, UK, Mexiko

CoV-2 ist diese Reaktion bisher nicht beobachtet worden [6].

### Hyperimmunglobulin aus Rekonvaleszenten-Plasma

Um die Todesrate von Schwerkranken zu senken, wurden Plasma-Präparate hergestellt. Entscheidend für die positive Wirkung ist der Titer neutralisierender Antikörper, der noch nicht standardisiert werden konnte. Ferner ist ein Cocktail von vier monoklonalen Antikörpern verfügbar, dessen Wirkung bisher nur an Einzelpersonen getestet wurde.

### Zelluläre Immunität

Die T-Zell-Immunreaktion richtet sich gegen die S1-Domäne des Spike-Proteins, die auch die RBD enthält, und weiterhin gegen M-, N- und einige ORF-Protein-Epitope. Bei Patienten mit schwer verlaufender COVID-19-Krankheit fehlte eine schnelle Antikörper-Reaktion gegen die RBD. Die Reaktion gegen den S2-Anteil des Spike-Proteins fällt stärker aus, da eine strukturelle Homologie mit den saisonalen Coronaviren besteht [5]. Diese effiziente T-Lymphozyten-S2-Kreuzreaktion ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern asymptomatisch oder milder verläuft. Die T-Zell-Immunität persistiert länger, als Antikörper nachweisbar sind. Wie lange

diese T-Zell-Reaktivität andauert, ist nicht bekannt. Die Reinfektionen zeigen, dass die Dauer teils kurz ist. Beim SARS-CoV-1, das eine stärkere Krankheit auslöst, waren noch 20 Jahre nach Infektion Gedächtnis-T-Zellen nachweisbar [5].

Die zelluläre Immunantwort wird auch von den Mutationen im SARS-CoV-2 beeinflusst. Das Virus Delta 382 bedingt eine geringere Pathogenität [7], Viren mit der Mutation G614 aus USA und seine britischen, südafrikanischen oder brasilianischen Verwandten weisen eine höhere Pathogenität verbunden mit einer gesteigerten Übertragbarkeit auf [8]. Zunächst betrafen die aufgetretenen Mutationen nicht die RBD-Region, sodass der Immunschutz, der über anti-RBD induziert wurde, nicht eingeschränkt ist. Dass dies in Zukunft so bleibt, ist allerdings keineswegs gesichert.

### Impfstoffe und Impfstrategie

Nachdem sich das SARS-CoV-2 seit 2019 innerhalb weniger Monate weltweit verbreitet hat, auf die erste Infektionswelle eine zweite folgte und eine dritte sehr wahrscheinlich ist, ist der Druck, Impfstoffe zu entwickeln, die neutralisierende Immunität erzeugen, äußerst groß. Grundsätzlich zu unterscheiden sind zwei Entwicklungsstrategien: rekombinante Proteine, die in Vektoren generiert wurden, und voll syn-

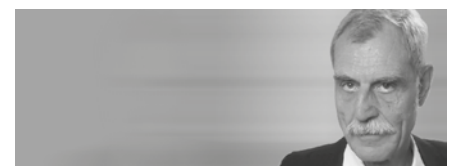
thetische mRNA-Präparationen, welche die Bildung eines trunkierten Spike-Proteins mit der RBD in Muskel- und Abwehrzellen an der Einstichstelle induzieren.

Inzwischen wurden bereits über 100 Impfstoffe entwickelt, von denen allerdings bei Redaktionsschluss nur wenige zugelassen waren. Die Vakzine, die in Deutschland aussichtsreich verimpft werden können, sind in Tab. 1 ohne Anspruch auf Vollständigkeit zusammengestellt.

Da die Impfung gegen SARS-CoV-2 in Deutschland freiwillig ist und Kleinkinder ausgeschlossen sind, ist mit maximal 50 Millionen impfbereiten Personen zu rechnen, die etwa im Juli oder August 2021 zumindest einmal durchgeimpft sein könnten. Schutz vor Infektion auch durch neu auftretende Varianten bleibt allerdings eine dauerhaft angestrebte Forderung, so dass uns die Frage der Wiederauffrischung ähnlich wie bei der Influenzaimpfung womöglich noch lange beschäftigen wird. 🌸

### Literatur

1. Su S et al. *Trends Microbiol* 2016; 24(6): 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
2. Poland GA, et al. *Lancet* 2020; 396: 1595–1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).
3. Wölfel R et al. *Nature* 2020; 581: 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
4. Iwasaki A. *Lancet Infect Dis* 2020; 21(1): 3–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30783-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30783-0).
5. Brüssow H. *Environm Microbiol* 2020; 22: 4895–4908. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15302>.
6. Halstead SB und Katzelnick L. *J Infect Dis* 2020; 222: 1946–1950. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>.
7. Young BE et al. *Lancet* 2020; 396: 603–611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31757-8).
8. Baric RS. *N Engl J Med* 2020; 383: 2684–2686. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2032888>.



Prof. Dr. Lutz G. Gürtler  
Max von Pettenkofer-Institut, LMU München  
[lutz.guertler@gmx.de](mailto:lutz.guertler@gmx.de)



## Post-COVID-19-Syndrom bei Kindern

# Ursache (noch) ungeklärt

Andreas Ambrosch

*Kinder und Jugendliche können nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion an einem multisystemischen Entzündungssyndrom erkranken: Es ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, gastrointestinale Symptome und kann mit einer eingeschränkten Dysfunktion des linken Herzventrikels einhergehen. Die Pathogenese ist unbekannt, jedoch zeigen sich Parallelen zum Kawasaki-Syndrom, einer systemischen Entzündung kleiner Arterien.*

**Schlüsselwörter:** PMIS, Kawasaki-like Disease, CRP, IL-6, PCT, Troponin, NT-proBNP, Gerinnungsaktivierung

Nach den bislang vorliegenden Daten aus Studien sind Kinder und Jugendliche bei Infektionen durch SARS-CoV-2 im Hinblick auf Klinik (z. B. Notwendigkeit zur Sauerstoffgabe) und Letalität weniger betroffen als Erwachsene [1–3]. Ein Teil der Verläufe ist asymptomatisch (bis über ein Drittel), nur vereinzelt mussten Kinder überhaupt wegen schwerer Symptomatik stationär versorgt werden (Ausnahme Kinder mit Trisomie 21), letale Verläufe sind sehr selten (populationsbasierte Daten aus China zur Letalität: 2,2 % bei Erwachsenen vs. 0,002 % bei Kindern/Jugendlichen < 19 Jahren) [4].

Im Verlauf der Pandemie sind jedoch Cluster von Kindern in Europa und den USA aufgetreten, die eine Toxic-Shock-Symptomatik bzw. Zeichen von inkomplettem Kawasaki-Syndrom gezeigt haben. Die Symptomatik

**Definition Kawasaki-Syndrom:** akute, fieberhafte, systemische Erkrankung, die durch Entzündungen (nekrotisierende Vaskulitis) der kleinen und mittleren Arterien gekennzeichnet ist. Zusätzlich ist eine systemische Entzündung in vielen Organen vorhanden. Die Ursache ist unbekannt; man vermutet eine infektiöse Entstehung, die durch eine erbliche Grundlage begünstigt wird. Das Kawasaki-Syndrom betrifft vor allem Kleinkinder [5] unter 5 Jahren.

trat zwischen Woche 2 und 4 nach akuter SARS-CoV-2-Infektion auf.

### Definition vom Post-COVID-Syndrom bei Kindern

Nach dem Auftreten von ersten Clustern dieses kindlichen Entzündungssyndroms haben verschiedenen Organisationen (u. a. die WHO) Kriterien bestimmt [6], nach denen dieses Syndrom – das als pädiatrisches multisystemisches inflammatorisches Syndrom (PMIS), Kawasaki-like Disease oder multisystemisches, inflammatorisches Syndrom bei Kindern (MIS-C) bezeichnet wird – identifiziert werden kann.

Conditio sine qua non ist eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion (Nachweis per PCR oder Serologie) bei Personen ≤ 19 Jahren. Des Weiteren muss ein fieberhaftes Krankheitsbild bestehen (Fieber ≥ 3 Tage) mit Nachweis von erhöhten Entzündungsmarkern (z. B. CRP, PCT) in Verbindung mit mindestens zwei der folgenden klinischen Symptome/laborchemischen Parameter (Abb. 1):

- Konjunktivitis (bilateral)
- mukokutane Entzündungszeichen (Erythem/Exanthem)
- Hypotension/Schocksymptomatik

- Zeichen einer myocardialen Dysfunktion (oder erhöhtes Troponin/NT-proBNP)
- Zeichen einer Koagulopathie (erhöhte D-Dimere/pathologische PT/PTT)
- akute gastrointestinale Symptomatik (Diarrhoe/Erbrechen oder abdominelle Schmerzen)

Darüber hinaus muss eine Infektion mit Staphylokokken oder Streptokokken ausgeschlossen werden.

### Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild

Bislang sind etwa ein halbes Dutzend Fallstudien zum Thema PMIS publiziert, die 15 bis 58 Fälle beschreiben. In einer Metaanalyse aus diesen Fallstudien wurden insgesamt 182 Fälle ausgewertet [7]. Die Untersuchungen stammen aus Frankreich, England und der Schweiz; das Durchschnittsalter der jungen Patienten beträgt ca. 9 Jahre (DD.: Kawasaki-Syndrom, meist Kinder < 5 Jahre), 81 % der Patienten hatten Antikörper gegenüber SARS-CoV-2, 37 % waren noch positiv in der RT-PCR. Die häufigste Symptomatik waren persistierendes Fieber (80 %) und eine gastrointestinale Symptomatik (90 %). Schwerwiegend war sicherlich

die Tatsache, dass 70 % der Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion des Herzens zeigten, während nur 9 % eine respiratorische Symptomatik aufwiesen; 74 % der Patienten mussten auf einer Intensivstation behandelt werden.

Eine Übersicht über auffällige Laborparameter finden Sie in Tab. 1.

In einer weiteren Fallstudie (n = 35) wurden Fälle von PMIS beschrieben, bei denen akutes Herzversagen aufgetreten war [8]. In einem Drittel der Fälle war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Aufnahme unter 30 %, 80 % benötigten medikamentöse, inotrope Unterstützung, 28 % der Fälle mussten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt werden.

Bei den oben beschriebenen Studien handelt es sich um Auswertungen, die bei hospitalisierten Patienten durchgeführt wurden. Es sind überwiegend schwere Verläufe. Man muss jedoch vermuten, dass die Anzahl der Post-COVID-Syndrome bei Kindern deutlich höher ausfällt, da die meisten Fälle einen blanden Verlauf

nehmen und ambulant versorgt werden. Um hier einen besseren Überblick zu bekommen, müssten populationsbasierte Untersuchungen durchgeführt werden.

### Pathogenetisches Modell

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen werden als Immunantwort auf eine akute SARS-CoV-2-Infektion neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper gegenüber einer ganzen Reihe von Spike-1-Proteinen gebildet; die Anlagerung von Antikörpern an Viruspartikel steigert generell auch deren Aufnahme in die Zellen (via Fc-Stück des Immunglobulins an den entsprechenden Fc-Rezeptor von Immunzellen). Die neutralisierenden Antikörper jedoch haben eine protektive Wirkung gegenüber einer Zellinfektion durch SARS-CoV-2 und führen letztendlich zu einem blanden Infektionsverlauf. Nicht-neutralisierende Antikörper hingegen scheinen lediglich die Aufnahme von Viruspartikeln in die Zellen zu steigern (Antibody-dependent Enhancement, ADE), haben jedoch keine neutralisieren-

de Wirkung; Patienten, die überwiegend nicht-neutralisierende Antikörper bilden, könnten daher einen schwereren Verlauf zeigen. Die Ursachen für eine solche „Imbalance“ der humoralen Immunantwort sind bislang nicht bekannt [7].

In einer Bayern-weiten Studie aus Regensburg an Kindern < 14 Jahre (<https://www.we-care.de/focokiba>) konnten tatsächlich Kinder mit durchgemachter COVID-19- und PMIS-Symptomatik ausgemacht werden, die auffällig niedrige Titer an neutralisierenden AK aufwiesen [9].

### Therapeutische Optionen

Da bislang die Pathogenese von PMIS ungeklärt ist, existiert auch keine kurative Therapie. In den diversen Studien wurden Therapien mit Immunglobulinen und Corticosteroiden durchgeführt, des Weiteren erhielt ein Teil der Patienten eine antikoagulatorische Behandlung. Obgleich die Minderheit der Patienten respiratorische Symptome aufwies, war bei einem Drittel der Patienten eine mechanische Beatmung notwendig. Im Mittel waren PMIS-Pati-

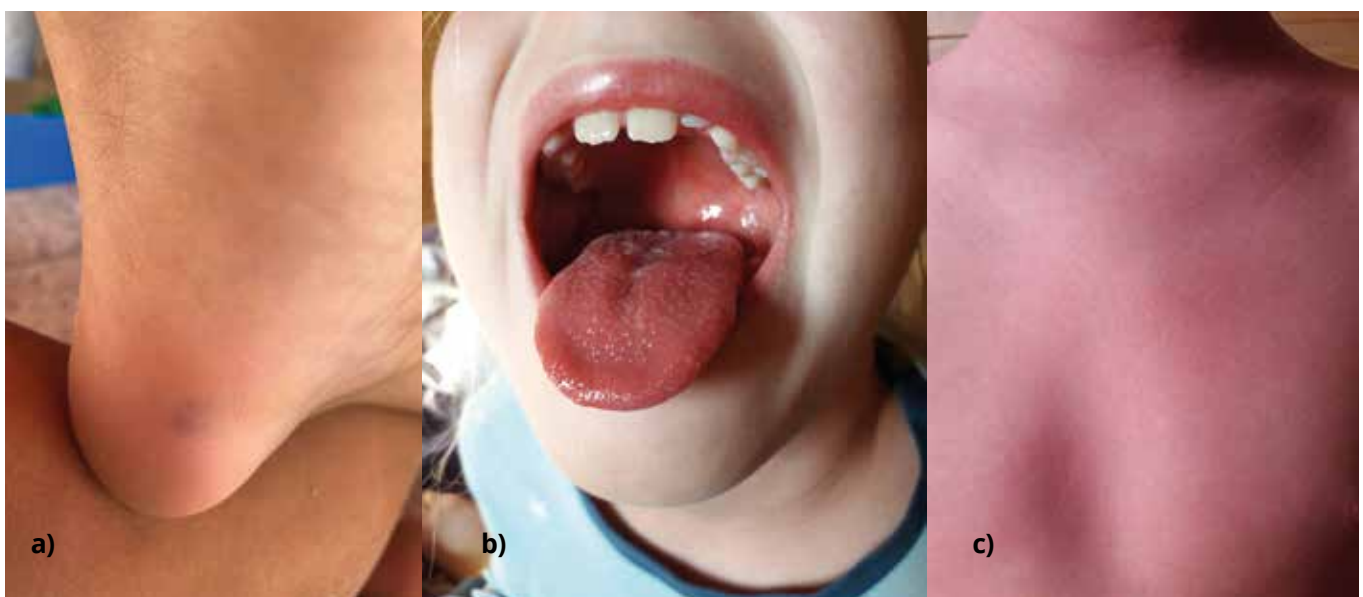


Abb. 1: Hautveränderungen bei PMIS: a) Einblutung an der Ferse, b) Enanthem, c) Exanthem im Bereich des Oberkörpers. Die Fotos wurden dem Autor freundlicherweise von Dr. med. Stephan Gerling, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Regensburg, an der Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg zur Verfügung gestellt.

Tab. 1: Auffällige Laborparameter bei Kindern mit PMIS [7].

Laborparameter	Mittelwert	Referenzgrenze
<b>Entzündungsmarker</b>		
C-reaktives Protein (CRP)	210 mg/l	≤ 5 mg/l
Interleukin 6 (IL-6)	139 pg/ml	≤ 50 pg/ml
Procalcitonin (PCT)	36 ng/ml	≤ 0,05 ng/ml
<b>Kardiale Marker</b>		
Troponin	60 ng/l	14 ng/l
NT-ProBNP	6.526 pg/ml	86 pg/ml
<b>Marker der Gerinnungsaktivierung</b>		
D-Dimere	3.588 ng/ml	500 ng/ml

enten mit schweren Verläufen 10,66 Tage hospitalisiert.

Aufgrund der ausgeprägten Entzündungsreaktion mit multiplem Organbefall erscheint es wichtig zu sein, Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln: „Overall, our patients are doing well, and this is not a cause for panic – but a message to be vigilant“ (Dr. Vazquez, Yale Medicine [10]). 🌸

## Literatur

1. Zheng G et al. *Pediatr Pulmonol* 2020. 55(9): 2419-2426. <https://doi.org/10.1002/ppul.24921>.
2. Ludvigsson JF. *Acta Paediatr* 2020. 109(6): 1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
3. Tagarro A et al. *JAMA Pediatr* 2020: e201346. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>. Epub ahead of print.
4. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chin J Epidemiol* 2020. 41(2): 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
5. *Kawasaki-Syndrom*. Abgerufen am 27.01.2021, von <https://de.wikipedia.org/wiki/Kawasaki-Syndrom>.

6. WHO. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent temporally related to COVID 19*. (2020 20. Mai). Abgerufen am 27.01.2021, von <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

7. Zou H et al. *Int J Infect Dis*. 2021. 102: 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.145>.

8. Belhadjer Z et al. *Circulation* 2020. 142(5): 429-436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.

9. Busch et al. Unveröffentlichte Daten.

10. Macmillan C. *Rare inflammatory syndrome affecting kids may be related to COVID-19*. (2020 15. Mai). Abgerufen am 27.01.2021, von <https://www.yalemedicine.org/news/pm-is-covid-kids>.



Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Ambrosch  
Mitglied der Redaktion

[andreas.ambrosch@](mailto:andreas.ambrosch@barmherzige-regensburg.de)

[barmherzige-regensburg.de](http://barmherzige-regensburg.de)

**DGIM** Deutsche  
Gesellschaft für  
Innere Medizin

# 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

17. - 20. April 2021, Digital-Kongress

Von der Krise lernen

Erstmals vollständig  
**DIGITAL**

## Vorsitzender der DGIM 2020/2021 und Präsident des 127. Kongresses

Prof. Dr. med. Sebastian Schellong  
2. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum Dresden

## DGIM – Kongress-Team 2021

Dr. med. Christian Stelzner (Kongresssekretär),  
Dr. med. Cornelia Dostal,  
Dr. med. Christoph Spranger, Dresden  
Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle,  
Frankfurt/Main  
Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover

## Kongress-Sekretariat

Ulrike Gerk, Silvia Hirt  
[dgim2021@klinikum-dresden.de](mailto:dgim2021@klinikum-dresden.de)

## Leitthemen:

- Weniger ist mehr
- Gefäße verbinden
- Geschlechterunterschiede in der Inneren Medizin
- Schnittstelle Psychosomatik
- Wandel der Behandlungsziele
- Wie lernt man Innere Medizin?

[www.kongress.dgim.de](http://www.kongress.dgim.de)

## Hauptsponsor

Springer Medizin

## Veranstalter & Kongressagentur

**m:con**  
VISION INTO CONVENTIONS

### Unsere Partnerverbände

Innovationsmanagement in der Medizin ist eine Herausforderung, die nur in Kooperation mit Partnern zu meistern ist. Die nachfolgend aufgeführten Verbände informieren uns stets über aktuelle Themen aus ihren Fachgebieten und tragen zur Verbreitung ihrer Botschaften durch Verbandsabonnements und Verteilung auf Fachtagungen bei.

- ALM Akkreditierte Labore in der Medizin e. V.
- Ärztliches Qualitätslabor e. V.
- BDL Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V.
- BDP Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.
- BIO Deutschland e. V.
- BNLD Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e. V.
- DELAB e. V.
- DGfI Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V.
- DGKL Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.
- Diagnostik Net-BB Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e. V.
- DIW-MTA Deutsches Institut zur Weiterbildung für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin e. V.
- Forum MedTech Pharma e. V.
- GMDS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.
- GSEV German Society for Extracellular Vesicles
- IGLD Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin und Durchflussszytometrie e. V.
- IZB Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie
- saarland.innovation&standort e. V.
- SULM Schweizerische Union für Labormedizin
- VBU Vereinigung Deutscher Biotechnologie-Unternehmen
- VDPGH Verband der Diagnostica-Industrie e. V.



### 7. Mitteldeutsche Laborkonferenz – onlinebasiert

Vom 15.–16. April 2021 findet die 7. Mitteldeutsche Laborkonferenz in komplett virtueller Form statt (s. S. 78). Nachdem der ursprüngliche Termin im Frühjahr 2020 abgesagt werden musste, wird die Konferenz nun als onlinebasierte Veranstaltung live aus Dresden ausgestrahlt. Die Veranstaltung bietet eine interessante Themenauswahl – vom Austausch über tägliche Routineuntersuchungen und aktuelle analytisch-methodische Entwicklungen bis zu neuen Technologien. So möchten wir u. a. auf die Sondersession „COVID-19 Update: Aktuelles klinisches Management“ verweisen. Eine Anmeldung ist ab sofort möglich. Weitere Details finden Sie auf <https://mitteldeutsche-laborkonferenz.de/>. Wir freuen uns auf Ihre Anmeldung.

Geprägt vom Optimismus möchten wir weiterhin auf das als Präsenzveranstaltung geplante **Treffen der Sektionen** unserer Fachgesellschaft hinweisen. Der persönliche Kontakt und der Austausch zu wissenschaftlichen Themen ist ein wesentlicher Bestandteil der inhaltlichen Arbeit der DGKL. Diese Möglichkeit war in den vergangenen Monaten leider aufgrund der äußeren Umstände auf ein Minimum beschränkt. Das Treffen soll vom 17.–18. Juni 2021 im Rosengarten, Mannheim, erfolgen, wo die Mitglieder der Kompetenzfelder und Sektionen der DGKL ihre Arbeit präsentieren und mit den Teilnehmern vor Ort diskutieren. Weitere Details dazu folgen in Kürze auf der Homepage der DGKL.

*Karin Stempel, Geschäftsführerin  
stempel@dgkl.de*

### Die Akkreditierten Labore in der Medizin in Zeiten der Pandemie

Über 50 Pressekonferenzen, mindestens ebenso viele Datenabfragen bei einem Großteil der ALM-Mitgliedslabore und weiteren fachärztlichen Laboren aus dem ambulanten und stationären Bereich – und gefühlt täglich ein Dutzend Anfragen von Journalist\*innen: Die Akkreditierten Labore in der Medizin – ALM e. V. – sind seit Beginn der Pandemie im März vergangenen Jahres mehr denn je gefragter Ansprechpartner in Selbstverwaltung, Politik, Wissenschaft und den Medien. Die Corona-Pandemie fordert nicht nur Gesundheitswesen und Gesellschaft, sondern auch die Geschäftsstelle des ALM e. V. und ganz besonders auch die Vorstände des fachärztlichen Berufsverbandes sowie die Mitglieder und die Mitarbeiter\*innen in den Laboren. So haben die fachärztlichen Labore ihre SARS-CoV-2-PCR-Kapazitäten sofort aufgebaut – und wöchentlich ausgebaut. Und sie waren und sind während der gesamten Zeit der Pandemie ein verlässlicher Partner und Garant dafür, dass die pandemische Lage gut eingeschätzt und weitestgehend eingedämmt werden konnte. Nach nun fast 40 Millionen geleisteten SARS-CoV-2-PCR-Tests und etlichen Überstunden und Schichten am Wochenende bleibt zu hoffen, dass nach der Pandemie jeder weiß, dass eine gute labormedizinische Versorgung sehr wohl den Unterschied macht.

*Cornelia Wanke, Geschäftsführerin  
c.wanke@alm-ev.de*



## Rekordfinanzierung und hohe Erwartungen an die Politik

Die Erwartungen der deutschen Biotechnologiebranche an die Politik sind hoch. Das ergab die jährliche Trendumfrage von BIO Deutschland. Die Einschätzung der aktuellen und zukünftigen Geschäftslage ist weitgehend stabil, kaum Veränderung sind bei den Plänen zur Beschäftigung und Investitionen in Forschung und Entwicklung zu sehen. Die meisten Unternehmen führen ihre Situation nicht auf die Corona-Krise zurück. Rund 60 Prozent gaben an, dass ihre Geschäftslage nicht durch die Pandemie beeinflusst sei, 40 Prozent spürten die Pandemie 2020 hingegen im Guten oder im Schlechten. Für 2021 gehen 30 Prozent der Befragten davon aus, dass die Pandemie einen Einfluss auf die Geschäftslage haben wird. Sehr deutlich von den Vorjahren wich die Einschätzung des aktuellen und zukünftigen politischen Klimas ab. 53 Prozent hielten das Klima 2020 für gut (2019: 28 Prozent), 58 Prozent gehen davon aus, dass es sich im Jahr 2021 verbessern wird (2019: 20 Prozent). Mit über drei Mrd. Euro eingeworbenen Finanzmitteln über die Börse und Venture Kapital erreichten die deutschen Biotechnologie-Unternehmen einen neuen Rekord, wobei die zwei Impfstoffentwickler BioNTech und CureVac rund die Hälfte des Kapitals für sich verbuchen konnten.

*Dr. Claudia Englbrecht  
englbrecht@biodeutschland.org*

## Sonderkonjunktur für die LifeScienceResearch-Industrie

Die Fachabteilung Life Science Research (FA LSR) im Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) stellt erste Marktdaten für das Jahr 2020 vor: In Partnerschaft mit der Grundlagenforschung zum Coronavirus SARS-CoV-2 sowie durch Unterstützung von Entwicklung und Produktion der zur Pandemiebewältigung erforderlichen Diagnostika, Therapeutika und Impfstoffe erzielten die im VDGH vertretenen LSR-Unternehmen im Jahr 2020 ein Umsatzwachstum von 22,3 Prozent. Rekordumsätze des vierten Quartals 2020 mit einem Wachstum der Consumables um 44,8 Prozent und der Geräte um 38,5 Prozent spiegeln den enormen Bedarf an LSR-Produkten in Zeiten der Pandemie wider. „Nachdem im Jahr 2019 der Umsatz um 1,6 Prozent zurückging, ist das eine ermutigende Nachricht für die Life-Science-Forschungsunternehmen“, sagt VDGH-Vorstandsmitglied und Vorsitzender des Ausschusses LSR-Marktforschung im VDGH, Dr. Peter Quick. Das Pandemiejahr 2020 ist ein Ausnahmejahr für die LSR-Industrie. „Die LSR-Firmen haben in einem Kraftakt ihre Produktion massiv hochgefahren“, so Quick. „Die Fertigung für COVID-19-relevante Produkte wurde in Deutschland um das 18fache gesteigert. Quick verweist auf die erheblichen Investitionen in Personal und den Ausbau von Produktionskapazitäten.

*Gabriele Köhne  
koehne@vdgh.de*

## DiagnostikNet|BB

NETZWERK DIAGNOSTIK BERLIN-BRANDENBURG e.V.



## COVID-19-Schnelltests: DiagnostikNet-BB unterstützt valide Testungen von zu Hause

Breit angelegte Massentests, Schnelltests, Selbsttests sollen den Weg ins „normale Leben“ noch in der Pandemie ermöglichen. Aber falsche Probenentnahme führt zu falschen Ergebnissen. Mit „HOME-Dx“ wird die qualifizierte Probenentnahme beim Testen zu Hause garantiert und verlässlich dokumentiert. Dies ist wichtig, da die falsche Probenentnahme eines der wesentlichen Probleme bei der mangelnden Zuverlässigkeit von Testergebnissen ist. HOME-Dx ist das jüngste Mitglied einer umfassenden Projektfamilie zur Lösung diagnostischer Probleme bei der Pandemiebewältigung. Bisher wurden fünf vom Institut für Molekulare Diagnostik und Bioanalytik (IMDB) initiierte Projekte durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit Fördergeldern in Höhe von insgesamt 3 Millionen Euro ausgestattet:

- VALIDATE-Dx: ermöglicht das Bereitstellen qualifizierten Probenmaterials
- EPI-Dx: ermöglicht die Analyse des Virusgenoms und des dazugehörigen menschlichen Genoms

- TRAVEL-Dx: ermöglicht Schnelltests auf Nukleinsäurebasis
- BEAD-Dx: ermöglicht Multiparameter-Tests für eine existierende Plattform
- DIRECT-Dx: liefert neue Antikörper zur Steigerung der Sensitivität von Antigentests

Mit PEPTIDE-Dx wurde ein erstes Projekt mit eigenen Mitteln bereits abgeschlossen. Es ermöglicht das Erfassen individueller Epitop-Mustern von Patienten aus verschiedenen Krankheitsstadien und bildet den Ausgangspunkt für die Entwicklung sensitiverer Schnelltests mittels peptidischer Antigene.

Prof. Dr. Frank Bier, Vorstandsmitglied im DiagnostikNet-BB und Direktorium IMDB: „COVID-19-Diagnostik liefert uns die Blaupause für die Zukunft. Im IMDB werden wir die mobile und digitale Diagnostik weiterentwickeln, wie wir es gerade mit HOME-Dx zeigen. Unsere Mitglieder stärken das im internationalen Wettbewerb, und wir alle sind für zukünftige Epidemien besser gerüstet.“

*Prof. Frank Bier | Direktorium IMDB | f.bier@diagnostiknet-bb.de*



## Geschützt fortbilden...

**DELAB-Fachseminar ADM**  
**07./08.06.21 in Mainz**  
Kommunikation für  
Labormarketing/-außendienst

**NEU: DELAB-  
Fachseminarreihe  
MANAGEMENT**  
**Modul I für leitende MTLA**  
**15./16.06.21 in Mainz**  
Managementgrundlagen

**DELAB-Fachtagung**  
**30.06./01.07.21 in Mainz**  
Labor aktuell, Infektiologie,  
Digitalisierung

**Details auf...**  
**[www.DELAB.de](http://www.DELAB.de)**



## Online-Veranstaltung „Patientennahe Sofortdiagnostik – Intensivierung“

Auch wenn das Jahr 2021 pandemiebedingt wieder turbulent begonnen hat, blicken wir vom DIW-MTA voll Zuversicht auf ein neues Jahr mit einem lehrreichen Seminarangebot. Um unseren Teilnehmenden und Dozierenden Planungssicherheit zu bieten, findet der Kurs „Patientennahe Sofortdiagnostik – Schwerpunkt Intensivierung“ vom 19.–21.04.2021 online via ZOOM statt.

Ebenso wie die Präsenzveranstaltung zeichnet sich der online durchgeführte Kurs durch den intensiven Dialog zwischen Dozierenden, Teilnehmenden und VertreterInnen der Industrie aus. Der so lebendige persönliche Austausch kommt auch in der online durchgeführten Variante des Kurses nicht zu kurz! Zudem bietet eine virtuell durchgeführte Industrieausstellung den Teilnehmenden und Herstellern die Möglichkeit, sich über die technischen Neuerungen im Feld zu informieren und auszutauschen. Die Anmeldung zu dem Kurs erfolgt wie gewohnt über unsere Kommunikationsplattform Stud.IP ([studip.diw-mta.de/](http://studip.diw-mta.de/)).

Weitere Informationen erhalten Sie unter  
[info@diw-mta.de](mailto:info@diw-mta.de) oder Tel. +49 30 338 440 64



**15.–16. April 2021**  
onlinebasierte Veranstaltung  
LIVE aus Dresden

## 7 MITTELDEUTSCHE LABORKONFERENZ

### Schwerpunkte 2021

- Massenspektrometrische Diagnostik
- Gerinnung
- Durchflusszytometrie-Diagnostik
- Entzündung – Entzündliche Erkrankungen
- QM in der Labormedizin
- Metabolismus
- Biobanking



**Verlag**

**Trillium GmbH  
Medizinischer Fachverlag**

Geschäftsführer:  
Dipl.-Kfm. Martin Hoffmann  
Prof. Dr. med. Georg Hoffmann  
Jesenwanger Str. 42 b, 82284 Grafath  
Tel. 08144 93905-0, Fax -29

**Trillium Diagnostik  
Zeitschrift für interdisziplinäre Medizin**

ISSN 2198-1310, Druckauflage 11.000  
Erscheinungsweise vierteljährlich

Preis pro Heft: 12,00 € (inkl. ges. USt. und Versandkosten)  
Jahresabo: 38,00 € (inkl. ges. USt. und Versandkosten)

**Marketing & Vertrieb**

Michaela Schwalbe  
michaela.schwalbe@trillium.de

**Produktion & Gestaltung**

Christina Hoffmann (Grafik)  
christina.hoffmann@trillium.de

Manuela Steinert (Produktionsleitung)  
manuela.steinert@trillium.de

**Druck**

BluePrint AG  
www.blueprint.de

**Redaktion**

Prof. Dr. Georg Hoffmann (gh)  
Herausgeber (V. i. S. d. P.)  
georg.hoffmann@trillium.de

Dr. Sabine Ramspott (sr)  
Chefredakteurin  
sabine.ramspott@trillium.de

Dr. Gabriele Egert (ge)  
Redaktionsleitung Innovation & Markt  
gabriele.egert@trillium.de

Linn-Kristin Adler und  
Susanne Hoffmann  
Schlussredaktion

**Ressortleitung**

**Labormedizin**

Prof. Dr. Rudolf Gruber (rg)  
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

**Mikrobiologie**

Priv.-Doz. Dr. Andreas Ambrosch (aa)  
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

**Pathologie**

Prof. Dr. Christopher Poremba (cp)  
Pathologie München-Nord

**Fachbeirat**

Priv.-Doz. Dr. Norbert Ahrens  
Klinikum der Universität Regensburg

Prof. Dr. Dr. Arnold von Eckardstein  
Universitäts-Spital Zürich

Priv.-Doz. Dr. Beniam Ghebremedhin  
Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Dr. Michael Groß  
Science Writer, Oxford

Prof. Dr. Lutz G. Gürtler  
Max von Pettenkofer-Institut München

Prof. Dr. Kai Gutensohn  
Hamburg

Dr. Dr. Anton Hartinger  
Städt. Klinikum München GmbH, MEDIZET

Prof. Dr. Walter Hofmann  
Städt. Klinikum München GmbH, MEDIZET

Prof. Dr. med. Stefan Holdenrieder  
Deutsches Herzzentrum München

Prof. Dr. Peter Hufnagl  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

FH-Prof. Dr. Marco Kachler  
FH Kärnten, Biomedizinische Analytik

Prof. Dr. Erich Kasten  
MSH Hamburg, Abt. Neuropsychologie

Dr. Hanns-Georg Klein  
Zentrum für Humangenetik und  
Laboriumsdiagnostik (MVZ) München

Dr. Hans-Jürgen Kolde  
Consulting Diagnostics, Biomedicine,  
Lifesciences, Seefeld-Hechendorf

Harald Maier  
InnKlinikum Altötting und Mühldorf

Dr. Carl Thomas Nebe  
Hämatologie-Labor Mannheim

Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth  
Vinzenz von Paul Kliniken Stuttgart

Dr. Norbert Ostendorf  
St. Franziskus-Hospital, Münster

Dr. Engelbert Precht  
epr-bio Consulting, Riemerling

Prof. Dr. Udo Reischl  
Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. Ulrich Sack  
Universitätsmedizin Leipzig

Priv.-Doz. Dr. Friedrich-Wilhelm Tiller  
Bavaria Health Center München

Prof. Dr. Torsten Tonn  
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gGmbH

Prof. Dr. Michael Vogeser  
LMU München, Institut für Klinische Medizin

Dr. med. Zsuzsanna Wolf  
Krankenhaus Barmherzige Brüder München

Weitere Mitglieder unseres Fachbeirats finden Sie unter: [www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/fachbeirat.html](http://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/fachbeirat.html)

**Trillium Online**

Unter [www.trillium.de](http://www.trillium.de) finden Sie ein Bestellformular sowie Mediadaten mit Auflage, Verteiler, Preisen und Themenvorschau. Im Archiv stehen ältere Beiträge zum Lesen bereit.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion gestattet.

Firmen- und Produktbezeichnungen sind auch dann geschützte Namen, wenn dies nicht explizit vermerkt ist.

Autorenbeiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder.



**Bitte senden Sie mir 4 x jährlich Trillium Diagnostik gegen Jahresrechnung:**

(38 € pro Jahr inkl. Versandpauschale und gesetzlicher Umsatzsteuer, weitere Angebote finden Sie im Internet unter [www.trillium.de](http://www.trillium.de))

\_\_\_\_\_  
Firma Titel, Vorname, Nachname

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer PLZ, Ort

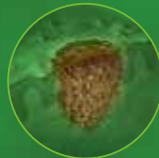
\_\_\_\_\_  
Telefon und E-Mail (für evtl. Rückfragen) Datum, Unterschrift

# ÜBERLEBENSERWARTUNG NEU DEFINIERT

mit KEYTRUDA® als Schlüssel für immer mehr Indikationen!



NSCLC<sup>c, d, j, k</sup>



Melanom<sup>a, b</sup>

**Q6W**  
400 mg

**Q3W**  
200 mg

**Mehr Flexibilität mit KEYTRUDA® in der Monotherapie**



cHL<sup>e</sup>



Urothelkarzinom<sup>f, g</sup>



HNSCC<sup>h, i, m</sup>



Nierenzellkarzinom<sup>l</sup>

www.keytruda.de



**KEYTRUDA®**  
Pembrolizumab, MSD

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

## KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen:

**a** mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom; **b** zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; **c** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥ 50%) ohne EGFR- oder ALK-allele-positive Tumormutationen; **d** zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC (TPS ≥ 1%) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-allele-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben; **e** beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV); oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn auto-SZT nicht in Frage kommt; **f** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 10 bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten in der Erstlinie; **g** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **h** beim rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥ 50%) und fortschreitender Krebserkrankung während/nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **i** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

## KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen:

**j** mit Pembrexid und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-allele-positive Tumormutationen; **k** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; **l** mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms; **m** mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

## KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Wirkstoff:** Pembrolizumab **Zus.: Arzneil. wirts. Bestandt.:** 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50%) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pembrexid u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1%) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw. die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50%) u. einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt.; Melanom d. Auges. Anamnese. bek. immunvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m. aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis; d. system. Kortikoidbehandl. erfordert; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität); d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohli. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSZT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat. ≥ 65 J. Pat. m. rezidivierendem od. refraktärem klassischem HL, für die aus and. Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemother. eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei allo-HSZT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Leberparenchyserkrankung als Komplik. beobachtet). **Zusätzl. bei rezidiertem Stadium-III-Melanom, fortgeschrittenem RCC, Erstlinienbehandl. bei NSCLC u. Erstlinienbehandl. bei HNSCC:** Pat. ≥ 75 J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. **Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren:** Nutzen u. Risiko e. Komb. mit Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monother. abwägen. **Nebenw.:** Monother. **Sehr häufig:** Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpfung; Asthenie; Ödeme; Fieber. **Häufig:** Pneumonie. Thrombozytopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank. **Selten:** Immuntrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiocytoze. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Myokarditis. Dünndarmparperforat. TEN; SJS; Erythema nodosum. Sjögren-Syndrom. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** **Sehr häufig:** Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Kopfschm.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpfung; Asthenie; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank. **Selten:** Immuntrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiocytoze. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Myokarditis. Dünndarmparperforat. TEN; SJS; Erythema nodosum. Sjögren-Syndrom. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** **Sehr häufig:** Hypertyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndr.; Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpfung; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Akutes Nierenvers.; Nephritis; Ödeme; grippähn. Erkrank.; sichtenoid Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Sjögren-Syndrom. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. mit NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis.

## Verschreibungspflichtig.

## Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande  
Lokaler Ansprechpartner:  
MSD Sharp & Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

**MSD**  
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38  
Fax 0800 673 673 329  
E-Mail infocenter@msd.de

RCN: 000019399-DE

DE-KEY-00295

Stand: 11/2020a