



Point of Care-Tests in der Labordiagnostik

Bericht über die Fortbildungsveranstaltung der BNLD in Hildesheim am 13/14. Oktober 2000

Die 4. Hildesheimer Fortbildung der Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD) im Rahmen der Reihe „Laborleitung und Management“ nutzten 25 BNLD-Mitglieder und andere Interessenten, um sich mit diesem aktuellen Thema zu befassen.

In der wie immer gemütlichen Atmosphäre dieser historischen Stadt schraubte der Gastgeber, PD Dr. Norbert Gässler, in seiner Begrüßung mit dem bekannten Bild der „Harnschau“ aus dem 18. Jahrhundert einerseits und der Gegenüberstellung der Leichtigkeit des heutigen Online-Banking andererseits die Erwartungen an das Thema "Point of Care-Tests" (POCT) sehr hoch.

Am Anreisetag um 18⁰⁰ hielt Herr Dipl.Ing. O. Sonntag (München, Ortho-Clinical Diagnostics) den Einführungsvortrag mit dem provozierenden Thema: „Sind Blutuntersuchungen am Patientenbett auch Laboruntersuchungen?“

Die Laboratoriumsdiagnostik unterliegt einer dramatischen Veränderung. Heute können Analysensysteme nicht nur den analytischen Prozess, der nur einige wenige Minuten dauert, durchführen, sondern sind auch in der Lage, den präanalytischen Teil, die Validierung der Befunde, die Prozeßsteuerung und die Lagerung der Proben zu übernehmen. Die steigenden Kosten sind verantwortlich für einen Rückgang der Anforderungen und die Auflösung einzelner Laboratorien. Auch in der Diagnostika-Industrie bleiben diese Veränderungen nicht ohne Auswirkungen, der Zusammenschluss von Firmen ist die Folge. Jedes Labor ist zu einer Optimierung seiner Leistungen (manchmal als "Konsolidierung" bezeichnet) gezwungen, oder aber es droht die Übernahme durch ein größeres Labor.

Der Einsender eines Laborauftrages stellt seit einigen Jahren zunehmend die Frage nach der Schnelligkeit der Resultatmitteilung; im amerikanischen Sprachgebrauch hat sich das Wort „turn-around-time“ (TAT) eingepreßt. Hierunter versteht man die Zeitdauer von der Entnahme einer Patientenprobe bis zur Ergebnisübermittlung an

den Einsender. Der präanalytische Prozess, die eigentliche Analyse, die Qualitätskontrolle, die Validierung und der Befundausdruck sind Stationen des langen Weges einer Probe. Der Kliniker ist in diesen Ablauf nur zu Beginn (Entnahme der Probe) und am Ende (Befundmitteilung) eingebunden. Für Außenstehende ist daher häufig unklar, warum es so lange dauert bis ein Analysenergebnis erstellt ist.

Anders bei den POCT-Messgeräten: Ein Tropfen Blut wird entnommen und kann sofort untersucht werden. Das Ergebnis ist in wenigen Minuten auf dem Display abzulesen. Keine Kalibration - keine Qualitätskontrolle - Präanalytik? - keine Probenvorbereitung, um nur einige Punkte zu nennen, die anscheinend nicht mehr nötig sind. Es stellt sich die Frage, ob diese Resultate auch zuverlässig sind. Da der Anwender das Ergebnis selbst auf dem Display ablesen kann, können aus seiner Sicht keine Fehler aufgetreten sein. Das Ergebnis kann mit zwei Stellen nach dem Komma angegeben werden. Folglich kann man mit einem kleinen Blutglucose-Messgerät "viel genauer" messen. Hier liegt die große Gefahr dieser (einfachen) Analytik: die Messergebnisse werden unkritisch übernommen. Treten Werte auf, die dem Kliniker unplausibel erscheinen, wird letztlich eine neue Probe des betreffenden Patienten in das Labor geleitet, um eine Überprüfung vorzunehmen.

Nach dem Abendessen erarbeiteten die Teilnehmer bis nach 23⁰⁰ in einer Round Table Diskussion einen Fragenkatalog mit Punkten zu Vorteilen und Risiken von POCT. Dieser Fragenkatalog war Grundlage für die Abschlussdiskussion am Ende der Tagung. Information hierzu im Online Forum auf unserer Homepage www.bnld.de.

Unter der Moderation von PD. Dr. Gässler eröffnete Frau Dr. Dorothea Pfeiffer (Fa. BST, Bio Sensor Technologie GmbH, Berlin) den 2. Tag. im Vortragsraum des St. Bernward Krankenhauses mit dem Thema „Biosensoren“. Nachdem L. Clark 1962 erstmals die Kombination einer „Biokomponente“ (GOD-Lösung) mit

einem „Transduktor“ (Sauerstoffelektrode) als Patent niedergelegt hatte, gab es in den Folgejahren zahlreiche Veröffentlichungen und Patente über diese Technologie. Als Rezeptorkomponente wurden neben einzelnen Enzymen auch gekoppelte Enzymsysteme, Mikroorganismen oder Gewebeschnitte verwendet. Die damit hervorgerufenen biochemischen oder biophysikalischen Effekte wurden mit elektrochemischen, optischen, piezoelektrischen oder thermometrischen Verfahren erfasst.

Der kommerzielle Erfolg setzte deutlich später ein: seit den 80iger Jahren gibt es "stand-alone"-Glucoseanalytoren für das Labor, am Ende dieses Jahrzehnts standen Blutgasanalytoren für die Intensivstation und das Labor zur Verfügung, und die ersten Einweg-Glucosestreifen auf der Basis eines Biosensors der Firma Medisense wurden angeboten.

Der Markt für Biosensorik-Produkte ist damit als progressiv zu bezeichnen, die Erwartungshaltung von vor 25 Jahren konnte aber bis heute nicht erfüllt werden. Das Problem liegt in der Überschätzung der Technologie bzw. - bei allen anerkannten Vorzügen von Bioelementen - in der Unterschätzung der spezifischen Grenzen biologischer Systeme. Deshalb ist es erforderlich, Biosensoren entsprechend ihrem jeweiligen zukünftigen Einsatzfeld optimal zu entwickeln und auszuwählen. Diese Entwicklung ist immer ein Kompromiss zwischen 1. Sensitivität, 2. Spezifität, 3. Messzeit, 4. Lebensdauer und 5. Messbereich. Für jeden dieser Schwerpunkte gibt es zahlreiche Hilfsmittel, die geeignet sind, einen guten Kompromiss herbeizuführen. Solche „Kompromisslösungen“ sind seit 25 Jahren im klinischen Labor hilfreiche analytische Systeme.

Die heutigen Entwicklungen gehen besonders in die Richtung einer dezentralen Diagnostik. Man versucht, mobile Systeme mit höchster Qualität anzubieten. Weiterhin wird an der Verwirklichung der nicht-invasiven Analytik weltweit intensiv gearbeitet. Eine besondere Erwartungshaltung hat sich jedoch gegenüber den „Bio-Chips“ aufgebaut. Die nächsten 10 Jahre werden zeigen, wie die dazu erforderlichen Erkenntnisse und Methoden im Interesse der Gesellschaft nutzbringend eingesetzt werden.

„Bio-Chips“ war das nächste Thema, das von Dr. Andreas Rühlmann (Waldbronn, Agilent Technologies) fachkundig vorgetragen wurde.

Seit ihren allerersten Anfängen war die Molekularbiologie eine Disziplin, die neue Anstöße gab und revolutionäre Methoden entwickelte, die zu einer Wissensexplosion führten, die noch vor wenigen Jahrzehnten für unvorstellbar galt. Die Entwicklung der Molekularbiologie ist vergleichbar mit derjenigen in der Computer- und Informationstechnik. Automation, miniaturisierte Flüssigkeitstransportsysteme und Nanostrukturen, drei

weitere wissenschaftliche Meilensteine, werden nun miteinander kombiniert, um eine neue wissenschaftliche "Superfamilie" zu gründen, deren Entwicklungsprodukte unter dem Namen "BioChips" zusammengefasst werden. BioChips sind, ähnlich wie Mikrochips, miniaturisierte analytische Geräte von hohem Durchsatz, die eine Sonde, beispielsweise eine Nukleinsäure enthalten (z.B. DNA chips) beziehungsweise eine Protein- oder Gewebematrix oder Mikroflüssigkeitskanäle, die Trennungsschritte ermöglichen, PCR-Reaktionen oder sogar vielstufige chemische Reaktionen. Derartige BioChips sind bereits dabei, Einzug in klinische Laboratorien zu halten, und sie werden einen ungeheuren Einfluss haben auf neue diagnostische Verfahren zur Genotypisierung oder für das drug monitoring. Die Fortschritte bei der Genotypisierung, Sequenzierung und dem Vergleich von Sequenzen (Polymorphismen) erlauben so im Rahmen pharmakogenetischer Untersuchungen, Art und Dosis von Medikamenten individueller an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen. Trotz dieser beeindruckenden und wirklich aufregenden Entwicklung auf dem Gebiet der BioChips ist eine ständige, auch kritische Betrachtung dieser Methoden unbedingt erforderlich.

Prof. Dr. W.G. Wood (Düsseldorf, INSTAND) berichtete über „Biotix/Trockenchemische Verfahren“. Biotix sind vorportionierte Reagenzien, die auf einem Träger befestigt sind und in trockener Form vorliegen. Die speziellen „Trockenchemie-Ringversuche“ ergeben vergleichbar gute Ergebnisse wie in der Nasschemie. Dagegen sind die Blutzucker-Geräte chargenabhängig mit Vollblut kalibriert; sie messen nicht die tatsächliche Glukosekonzentration von z.B. wässrigen Kontrollen. Bei Ringversuchen müssen deshalb gerätespezifische Kontrollen verwendet werden. Die Ringversuchs-Voranstalter sind noch auf der Suche nach einem geeigneten Kontrollblut. Eine echte Qualitätskontrolle ist zur Zeit nur durch Vergleichsmessungen an Vollblutproben mit dem Labor möglich. Es ist sinnvoll, die Überwachung der Qualitätskontrolle der POCT-Geräte in die Hand des Labors zu legen, weil beispielsweise das Pflegepersonal auf der Station den Umgang mit den Geräten als lästig findet. Sie sind meist nicht motiviert, Kleinigkeiten wie Kalibrierchips ernst zu nehmen. Dies ist teilweise verständlich, weil sie viele andere Aufgaben haben und der Stationsarzt ebenfalls nicht gewillt ist, die Verantwortung und Durchführung zu übernehmen! Falsche POCT-Werte führen jedoch zu erhöhten Kosten durch falsches Handeln!

Den Abschluss des Vormittagprogramms bildete das Referat von Prof. Dr. H. Schlebusch (Tübingen) „POCT und Labor“ oder „POCT oder Labor“? Seit einigen Jahren nimmt in Kliniken und Ambulanzen die Zahl der Analysen, die nicht mehr im Zentrallaboratorium oder ggf. in einem eigenen Notfalllabor, sondern direkt am Patientenbett oder in unmittelbarer räumlicher Nähe zum Patienten durchgeführt werden, kontinuierlich zu. Dafür hat sich der Begriff "POCT" durchgesetzt, wobei

unter dem "Point of Care" besondere Funktionseinheiten, wie z.B. Allgemein- und Intensivstationen, Operations- und Kreißsäle, aber auch Ambulanzen oder Notaufnahmeeinheiten verstanden werden. Als Charakteristika des POCT gelten: Patientennahe Durchführung vorwiegend quantitativer oder halbquantitativer Bestimmungen ohne Probenvorbereitung und Pipettierschritte, Verwendung von „Ready-to-use“ Reagenzien zusammen mit speziellen, einfach zu bedienenden Messgeräten. War das POCT zunächst fast ausschließlich auf Blutzuckerbestimmungen beschränkt, so hat sich das Spektrum möglicher Untersuchungen in den letzten Jahren stark ausgeweitet. Dazu gehören: Glucose/HbA1c, Hämoglobin/Hämatokrit, pH-Wert, Blutgase, Lactat, Elektrolyte, Gerinnungsdiagnostik, Cholesterin, Triglyceride, Harnstoff, Infarkt-Marker und Drogenscreening. Weitere Analyte für die Anwendung im Krankenhaus, aber auch in anderen Bereichen, sind in Vorbereitung.

Man verspricht sich von POCT eine Reihe von Vorteilen:

- rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse
- in manchen Fällen einfachere Probengewinnung (Kapillarblut)
- Wegfall des Proben transports
- geringere präanalytische Fehler bei instabilen Analyten
- größere Annehmlichkeiten für den Patienten
- Zufriedenheit bei den Ärzten und Schwestern

Diese Vorteile müssen gegenüber möglichen Nachteilen und Risiken abgewogen werden:

- kritiklose Einführung von Tests ohne ausreichende Überprüfung
- systematische Unterschiede zu den Ergebnissen des Zentrallabors
- Belastung von laborfremdem Personal (z.B. Pflegepersonal und Ärzte)
- Fehler durch mangelnde Übung des Personals
- unzureichende Qualitätskontrolle
- unzureichende Dokumentation der Ergebnisse
- höhere Kosten

Durch geeignete Maßnahmen kann ein Teil dieser Risiken wenigstens prinzipiell minimiert werden. Die Entscheidung, ob und für welche Analyte POCT eingeführt wird, sollte von einem kompetenten Gremium sorgfältig abgewogen werden. Sie ist im wesentlichen von den klinischen und organisatorischen Anforderungen und der Laborsituation des einzelnen Krankenhauses abhängig. Objektive Kriterien für eine Entscheidungsfindung existieren bislang nicht. Bei positiver Entscheidung muss ein Verantwortlicher benannt werden (aus fachlichen Gründen im allgemeinen der Laborleiter), dem ggf. weitere POCT-Beauftragte (z.B. eine erfahrene MTA) zur Seite stehen und folgende Aufgaben wahr-

nehmen: Entscheidungen über Verfahren und Instrumentierung, Ausbildung des Personals, Organisation der Dokumentation, Organisation der Qualitätssicherung, Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten, Beratung bei auftretenden Problemen. Eine klare Zuordnung von Verantwortlichkeiten ist aus rechtlichen Gründen ratsam.

Ein besonderes Problem stellt die Qualitätskontrolle des POCT dar :

- es ist im allgemeinen schwierig, die am POCT beteiligten Ärzte und Schwestern zur regelmäßigen Durchführung, Dokumentation und Auswertung der Qualitätskontrolle zu motivieren
- ein Kontrollsystem für Vollblutanalysen existiert bislang nicht
- die Qualitätskontrolle herkömmlicher Art führt bei der Verwendung vorgefertigter Reagenzienträger zu hohen Kosten
- eine Funktionskontrolle der Geräte reicht allein jedoch nicht aus
- die Qualitätssicherung kann ggf. durch regelmäßige Vergleichsmessungen zwischen POCT und Zentrallaboratorium erfolgen, wobei Vollblutproben verwendet werden müssen.

Generell ist festzuhalten, dass es für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse des POCT keine Kompromisse geben darf. Eine Qualitätssicherung durch ein „Total Quality Management“ ist anzustreben.

Die Nachfrage nach Point of Care-Testverfahren wird in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Einer der Gründe ist der zunehmende Druck zur Rationalisierung und Zentralisierung von Laboruntersuchungen, der POCT als „Ausweg“ erscheinen lässt, wenn z.B. Ergebnisse in kürzester Zeit zur Verfügung stehen müssen oder bei Anforderungen außerhalb der regelmäßigen Arbeitszeit. Das Laboratorium darf sich dieser Entwicklung nicht verschließen sondern ist aufgefordert, sie aktiv mitzugestalten.

Nach einem kurzen Mittagsimbiss übernahm Dr. Walter Bauersfeld die Moderation. Herr Dronka (Fernwald, Bayer-Vital) leitete von der Theorie zu Praxis über. Er demonstrierte ein System, das Blutgas-, CO-Oxymetrie-, Elektrolyt- und Lactat-Bestimmung modular kombiniert. Die gleichen Sensoren, automatische Aspiration, Gerinnsel fänger und die Selbstkalibration machen das System sehr anwenderfreundlich.

Daneben wurde ein POCT-Gerinnungsgerät gezeigt, das neben Quick und PTT auch die Konzentration von niedermolekularem Heparin messen kann.

Die Dokumentation der Messwerte und die Qualitätskontrolle in der Point of Care-Diagnostik sind ein noch weitgehend ungelöstes Problem, das während der Tagung immer wieder angesprochen wurde. Das von

Herrn Dronka in einem Erfahrungsbericht vorgestellte „Rapid-Link“-System bietet hier eine überzeugende Ergänzung. Mit einer gemeinsamen, weitgehend standardisierten Schnittstelle für alle POCT-Geräte zum Netz mit Laborrechner, Microsoft SQL-Datenbank, Microsoft NT und zentraler Qualitätskontrolle wird dieses oder ein analoges System in Zukunft unverzichtbar sein, wenn POCT eingesetzt wird..

Zur Eröffnung der Diskussion demonstrierte Dr. Bauersfeld an unveröffentlichten, hauseigenen Daten das Zeitverhalten eines Routinelabors. Die oft genannten Zeitprobleme eines Zentrallabors mögen in großen Einrichtungen bestehen, in den Dimensionen eines Kreiskrankenhauses existieren sie offenbar nur dann, wenn das Labor baulich ausgelagert oder an die Peripherie gedrängt wurde. "In POCT, Faster is Better - Maybe", dieser Satz zierte das Titelblatt von Heft 4, *Clinical Chemistry* (2000). In seinem Editorial (*Clin. Chem.* 46 (4), 441-442, [2000]) nahm M. G. Scott hierzu Stellung (vgl. auch J. H. Nichols et al., *Clin. Chem.* 46 (4), 543-550 [2000]) und kam zu dem Ergebnis, dass die Notwendigkeit für POCT stets eine lokale Einzelentscheidung darstellt. Andererseits wird POCT als Ersatz

für ein Labor vor Ort diskutiert und von niedergelassenen Großlaboratorien angeboten. Ein Blick auf die Preise von Originalangeboten, die als Auszug vorgestellt wurden, zeigte jedoch die Unwirtschaftlichkeit solcher Strategien. Dr. Bauersfeld hatte damit eine lebhafte Diskussion provoziert, in der auch der erstellte Fragenkatalog teilweise abgearbeitet werden konnte. (vgl. Online-Forum auf der Homepage der BNLD).

Es war eine gelungene Veranstaltung auf sehr hohem wissenschaftlichem Niveau, die sicher manchen veranlasst hat, sich beispielsweise noch eingehender mit der Biochip- oder der Sensor-Technologie zu befassen. Die Teilnehmer konnten viele - auch praktische - Anregungen für die eigene Arbeit mit nach Hause nehmen. Nach dieser 4. Fortbildung ist zu hoffen, dass die BNLD weiterhin solche Veranstaltungen durchführt, nicht zuletzt um die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Teilnehmern unterschiedlicher Fachrichtungen zu fördern. Es bleibt dem Kollegen Gässler und Frau Mühlstein (Sekretariat) für die ausgezeichnete Organisation und den Referenten für ihre engagierten Beiträge zu danken.

F.-J. Schott