

Biomarker im Kommen: Dank neuer diagnostischer Tests lassen sich Erkrankungen wie Herzinfarkt früher und sicherer erkennen. Dazu werden etwa Blutproben im Labor analysiert (unten rechts).



beginn nachweisbar, erreicht nach etwa 20 Stunden das Maximum und normalisiert sich nach ein bis zwei Wochen wieder.

Bislang gibt es keinen Test, der so präzise ist wie der von Siemens und verdächtige Anstiege der Troponin-I-Konzentration derart eindeutig anzeigt. Der Troponin-I-Ultra Assay auf dem ADVIA Centaur war weltweit die erste vollautomatische Analyseverfahren, die die aktuellen Leitlinien der Expertengruppen am American College of Cardiology Committee in Washington, D.C. und in der European Society of Cardiology erfüllte. Dank seiner Sensitivität vermeidet der Test Mehrfachmessungen, die bei unklaren Ergebnissen oftmals erforderlich sind. Das spart Zeit und Kosten. Laut Dr. Till Neumann, Oberarzt der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Essen, lassen neue Troponin-Tests mit einer hohen Sensitivität erwarten, dass entsprechende grenzwertige Befunde seltener auftreten – und damit dem Troponin im klinischen Alltag eine noch klarere Aussage zukommt.

Troponin-I-Ultra ist ein erfolgreiches Beispiel für die Entwicklung neuer Biomarker, mit denen man im Labor künftig Krankheiten früher erkennen oder genauer diagnostizieren will. Für eine Untersuchung muss man dem Patienten Blut abnehmen. Das ist oft weit weniger aufwendig und damit schneller und billiger als eine Untersuchung mit bildgebenden Verfahren. Die Entwickler sind deshalb bestrebt, das Maximum aus solchen Labortests herauszuholen, sie immer

präziser und aussagekräftiger zu machen. Troponin-I-Ultra ist vor allem in der Notfallmedizin von Bedeutung – bei Herzinfarktpatienten.

**Hormone aus dem Herzen.** Doch letztlich will man eine Krankheit erkennen, ehe sie gefährlich oder gar lebensbedrohlich wird. Dies leistet der BNP-Test, der auch im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen zum Einsatz kommen kann. Er weist das B-Typ Natriuretisches Peptid, kurz BNP, nach, einen weiteren Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen. BNP ist ein Hormon, das bei Herzleistungsschwäche in der lin-

aus dem Ruhrgebiet auf das Risiko hin untersucht, an einer Herz-Kreislaufschwäche zu erkranken. Die Studie ergab, dass der heute angenommene Grenzwert von 100 Pikogramm pro Milliliter – ein Pikogramm ist ein Billionstel Gramm – überdacht werden sollte. In Zukunft sollten spezifische alters- und geschlechtsassoziierte Grenzwerte definiert und angewandt werden, was die Diagnostik von allerersten Herzmuskelschädigungen einen guten Schritt voranbringen könnte. „Sowohl der Nachweis von Troponin als auch die Konzentration von BNP sind heutzutage wichtige Parameter in der

### Biomarker weisen Schädigungen des Herzmuskels nach – auch wenn andere Untersuchungen ergebnislos sind.

ken oder rechten Herzkammer gebildet und abgesondert wird. BNP-Tests sind bereits seit mehreren Jahren im Einsatz, und „haben sich als sehr sinnvoll erwiesen, um Erkrankungen zu erkennen, wenn sonst noch keine klaren Symptome auftreten“, sagt Alan Burkhardt, bei Siemens Healthcare in Tarrytown, USA, für die Entwicklung derartiger Tests zuständig. Die prognostische Aussagekraft des BNP-Tests bestätigte auch die an der Universitätsklinik Essen durchgeführte Heinz-Nixdorf-Recall-Studie zur Früherkennung von Herzerkrankungen. In dieser Studie wurden fast 5.000 Männer und Frauen

Kardiologie. Mit dem Troponin-I-Ultra- und dem BNP-Assay verfügen wir über Tests sowohl für die Akutmedizin als auch für die Früherkennung von Herz-Kreislaufkrankungen“, so Burkhardt.

**Bluttest statt Leberbiopsie.** Der ELF-Test (ELF: Enhanced Liver Fibrosis) wiederum wurde entwickelt, um Leberfibrosen früh zu erkennen und den Krankheitsverlauf zu verfolgen. Leberfibrosen entstehen beispielsweise, wenn das Organ durch Virenbefall geschädigt ist, aber auch bei Alkoholmissbrauch oder Stoffwechselerkrankungen. Dabei verhärtet sich das Leber-

# Kleinste Blutmengen

Die genaue Diagnose von Krankheiten wie Krebs ist oft sehr komplex und langwierig. Doch nun gibt es etliche Tests, mit denen sich Erkrankungen schnell und sicher im Labor diagnostizieren lassen. Häufig reicht dafür schon eine kleine Menge Blut.

Der Mann fühlt sich elend, als er in die Notaufnahme eingeliefert wird. Er schnappt nach Luft. Ihm ist übel. Nur im Sitzen kann er das Erstickungsgefühl einigermaßen ertragen. Die Ärzte handeln sofort – denn die Symptome deuten auf einen Herzinfarkt hin. Sie untersuchen ihn gründlich. Doch weder das EKG noch die körperlichen Untersuchungen bestätigen den Verdacht. Die Mediziner beschließen deshalb, seinen Zustand permanent zu kontrollieren – mit Hilfe eines neuen, sehr präzisen Tests. Damit tun sie genau das Richtige, denn wie ver-

mutet steigt ein bestimmter Blutwert im Laufe der kommenden Stunden verdächtig an. Die eingeleitete Herzkatheteruntersuchung bringt Klarheit: Es ist tatsächlich ein Herzinfarkt. Die Blutgefäße sind verengt. Die Kardiologen setzen dem Patienten umgehend einen Stent ein – ein kleines Metallgeflecht, das die Ader weitet.

Troponin-I-Ultra heißt der neue, von Siemens Healthcare Diagnostics entwickelte Test, der seit 2006 zur Verfügung steht. Entwickelt wurde er in den Forschungslaboratorien von Siemens Healthcare Diagnostics in den USA.

Dabei wird das Protein Troponin auf dem ADVIA Centaur, einem vollautomatischen Immunoassay-System von Siemens, mithilfe von Fänger-molekülen nachgewiesen (Grafik S.108). Durch das Absterben von Herzmuskelzellen gelangen diese sonst nur im Herz vorkommenden Proteine ins Blut. Ihr Nachweis ist daher sehr spezifisch für eine Schädigung des Herzmuskels. Erhöhte Troponinkonzentrationen sind deshalb für die Mediziner bei Verdacht auf Herzinfarkt eine Bestätigung ihrer Verdachtsdiagnose. Der Anstieg ist im Serum etwa drei Stunden nach Infarkt-



gewebe, was dazu führt, dass es nur noch beschränkt leistungsfähig ist. Eine fortgeschrittene Fibrose kann in einer lebensbedrohlichen Zirrhose gipfeln – und dem Totalausfall des Blutreinigungsorgans. Zudem steigt auch das Risiko, Leberkrebs zu entwickeln. Heutiger Goldstandard in der Leberfibrosen-Diagnostik ist die Leberbiopsie – eine für den Patienten unangenehme Prozedur. Dabei reißt der Arzt mit einer dünnen Hohlnadel kleine Gewebeprobe aus der Leber heraus, die ein Pathologe anschließend mikroskopisch untersucht.

Ein solcher Eingriff kann durchaus Komplikationen mit sich bringen: So kann es zu inneren Blutungen kommen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Biopsie relativ ungenau ist, denn nicht immer trifft die Punktionsnadel tat-

ren, was unnötige und kostenintensive Biopsien vermeidet. Der ELF-Score liefert Ärzten ein neues zusätzliches Werkzeug, mit dem sie ihre Patienten noch besser behandeln können. Gegenwärtig durchläuft der Test klinische Studien in Europa und den USA, zum einen als Test selbst, zum anderen in Kombination mit bildgebenden Verfahren von Siemens. Darüber hinaus wird der Test derzeit für den Einsatz im ADVIA Centaur Immunoassay-System weiterentwickelt – dieses System bietet ein weites Spektrum an Routine-Immunoassays auf einer einzigen Plattform an.

„Was unseren ELF-Score auszeichnet, ist die Tatsache, dass wir damit einen wichtigen klinischen Bedarf erfüllen, der bislang nicht befriedigt werden konnte. Diesen diagnostischen

## In der Diagnostik von Leberfibrosen könnten Bluttests schon bald die unangenehmen Leberbiopsien ablösen.

sächlich die krankhaften Gewebeabschnitte – die Biopsie muss wiederholt werden. Doch dies ist weder für die Diagnose noch für das Monitoring, also die Verlaufskontrolle, wünschenswert. Schon seit längerem fordern die Mediziner deshalb nicht-invasive, also nicht in den Körper eindringende, Nachweismethoden für chronische Lebererkrankungen.

Dank des neuen ELF-Tests können die unangenehmen Leberbiopsien Arzt und Patient künftig erspart bleiben. Der Test misst gleich drei Biomarker in einer Blutprobe, die verglichen miteinander den so genannten ELF-Score liefern. Dieser steht in Korrelation mit dem Grad der Leberfibrose. Das Besondere ist, dass nun erstmals ein vergleichsweise harmloser Bluttest ausreicht, um die für die Fibrose typischen Marker direkt nachzuweisen. Damit lässt sich diese Erkrankung exakt diagnostizie-

Test bietet allein Siemens Healthcare Diagnostics an“, erläutert Dr. Andrew Beard, Senior Marketing Manager für Leberfibrose bei Siemens Healthcare in Tarrytown, USA. „Wir beabsichtigen, den ELF-Test in unser ADVIA Centaur Immunoassay System zu integrieren und ihn damit so schnell wie möglich in die wichtigsten Märkte einzuführen. Seine Verfügbarkeit wird den Labors die einzigartige Möglichkeit eröffnen, ihren Kunden unseren innovativen ELF-Score als Routinetest anzubieten.“ Klinisch validiert wurde der ELF-Score erstmals 2004 in einer Kooperation zwischen Bayer Healthcare Diagnostics und der European Liver Fibrosis Group unter der Leitung von Prof. William Rosenberg von der Southampton Universität, UK. Bayer Healthcare Diagnostics wurde inzwischen von Siemens aufgekauft. In Europa ist bereits ein CE-gekennzeichneter ELF-Score der britischen

Firma IQUR Ltd. für den Routine-Einsatz und pharmazeutische Tests verfügbar.

**Früherkennung einer Blutvergiftung.** Ärzte stehen ständig unter dem Druck, schnell die richtige Diagnose stellen zu müssen, aus den Patientendaten und aus Symptomen sicher zu schließen, woran die Person tatsächlich erkrankt ist. Doch viele Erkrankungen kommen schleichend daher und werden urplötzlich zur tödlichen Gefahr. Besonders heimtückisch ist die Sepsis, also die Blutvergiftung, bei der sich Bakterien und andere Krankheitskeime im Körper explosionsartig vermehren. Vor allem nach schweren operativen Eingriffen überwindet die Schar feindlicher Keime die geschwächten Patienten. Laut einer groß angelegten Studie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft aus den Jahren 2003 bis 2006 erkrankten bundesweit 154.000 Patienten pro Jahr, von denen 60.000 starben. Damit ist die Sepsis eine der größten Gefahren und häufigsten Todesursachen von Patienten auf Intensivstationen.

Siemens Healthcare hat deshalb einen neuen Test entwickelt, der ähnlich wie Troponin-I-Ultra Biomarker im Blut bei geringen Konzentrationen und damit schon sehr früh nachweist. Der neue Test weist die Substanz LBP nach, das Lipopolysaccharid-Bindeprotein, ein Eiweiß, dessen Produktion im Körper durch eindringende Keime angeregt wird. Testet man den Patienten regelmäßig, kann man an der LBP-Konzentration früh erkennen, ob eine kleine lokal begrenzte Infektion, die das Potenzial dazu hat, sich über den ganzen Körper auszubreiten, länger fortbesteht. Die Ärzte können dann rechtzeitig durch Gabe von Medikamenten reagieren. Eine Sepsis ist vor allem deshalb gefährlich, weil die Erreger nach dem Eingriff häufig zunächst nur lokal begrenzt auftreten, sich in manchen Fällen aber nach etwa einer Woche innerhalb kürzester Zeit wieder über den



ganzen Körper, systemisch, ausbreiten. Oft ist es dieser Second Hit, der zum Tode führt (S.110).

Wie sich zeigte, weist LBP die fortbestehende lokale Keimbelastung, die den Second Hit verursacht, schon früh nach, während Tests, die den körpereigenen Entzündungsbotenstoff Interleukin 6 nachweisen, erst bei Ausbreitung der Infektion anschlagen. „Die LBP-Messwerte unterstützen den Intensivmediziner also dabei, die richtigen Entscheidungen schnell zu treffen und damit Intensivpatienten das Leben zu retten, die ansonsten wahrscheinlich an einer unentdeckten oder zu spät erkannten Infektion sterben würden“, berichtet Dr. Peter Zwerenz, Marketing Manager bei Siemens Healthcare Diagnostics in Eschborn. Der neue LBP-Test wird auf dem Siemens-Analysesystem Immulite betrieben, das in vielen Kliniken für einen Großteil der Intensivstationen verfügbar ist.

Eine weitere Herausforderung besteht für Ärzte darin, für ihre Patienten die richtige Therapie zu wählen, denn nicht jedes Medikament ist für jeden Patienten gleich gut geeignet. Das Medikament Herceptin zum Beispiel spricht nur bei jenen Brustkrebspatientinnen an, auf deren Tumorzellen ein ganz bestimmter Rezeptortyp sitzt: der HER-2/neu (HER steht für Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor).

Der Antikörper Herceptin blockiert diesen Rezeptor und damit die Signalkette, die die Weiterentwicklung des Tumors steuert – das Wachstum der Krebszellen wird gehemmt. Doch nur maximal ein Drittel aller Patientinnen tragen den HER-2/neu-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Tumoren – nur bei ihnen wirkt das Medikament. Der Serum-HER-2/neu-Test von Siemens weist den ins Blut abgegebenen Anteil des HER-2/neu-Rezeptors im Blut nach. Er ist sowohl als manueller Test als auch als automatisierte Version für den Advia Centaur erhältlich.

Entwickelt wurde er maßgeblich von Dr. Walter Carney in der US-amerikanischen Firma Oncogene Science Diagnostics, die 1999 von Bayer und dann 2006 von Siemens aufgekauft wurde. Damit gehört zum heutigen Portfolio von Siemens auch eine ausgesprochen kreative Schmiede für neue Biomarker-Tests. „Im Jahr 2000 wurde der HER-2/neu-Test von der FDA für das Monitoring von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs zugelassen“, erläutert Carney. In Europa ist er bereits seit einigen Jahren auf dem Markt. Viele Kliniken setzen ihn bereits im täglichen Routinebetrieb ein. „Misst man regelmäßig die HER-2/neu-Konzentration, lässt sich sehr gut überprüfen, wie gut die Chemotherapie verläuft und ob die Metastasen verschwinden.“ Und wenn die Behandlung abgeschlossen ist, kann der Arzt damit leicht kontrollieren, ob der Brustkrebs wieder aufflammt.

Solche Ergebnisse bestätigt auch Jean-Pierre Lotz, Chefarzt für Onkologie am Hôpital Tenon der Pariser Universität Pierre et Marie Curie: „Meine ersten Erfahrungen mit der Bestimmung

Laborproduktivität steigern: Das ADVIA Centaur System liefert dem Labor zuverlässige Ergebnisse (links). Die Proben werden automatisch verarbeitet (rechts), zeitintensives Pipettieren per Hand entfällt.

gerichtet und individuell angepasst behandelt. Ähnliches gilt für den neuen Marker Carbonic Anhydrase IX, kurz CA-IX. CA-IX ist ein Enzym, ein Protein, das vermehrt von schlecht durchbluteten Tumoren ausgeschüttet wird, die unter Sauerstoffmangel leiden. Solche hypoxischen Tumore zeichnen sich in der Regel durch eine erhöhte Resistenz gegen Bestrahlung aus. Und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass sie zumeist aggressiver sind.

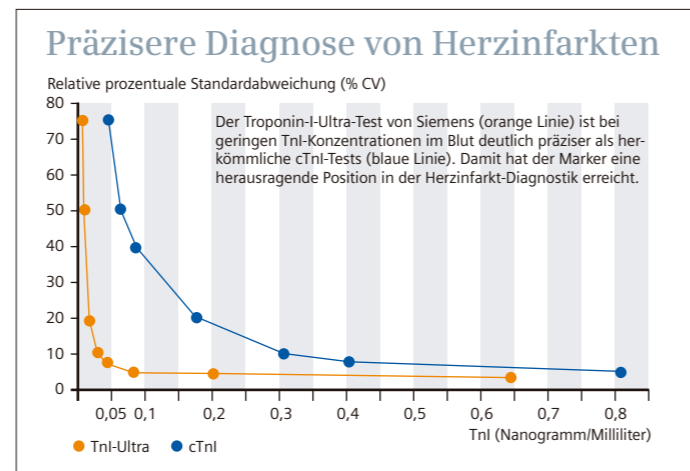
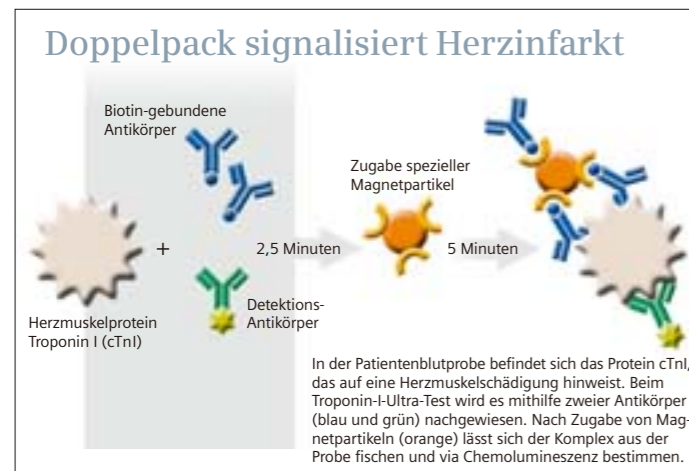
Die Gruppe von Walter Carney bei Oncogene Science entwickelt gegenwärtig einen neuen In-vitro-Test zur Erkennung von CA-IX sowohl im Gewebe als auch im Serum. Derzeit wird der Test noch in klinischen Studien überprüft. Einen etwas anderen Ansatz verfolgt die Molecular Imaging Gruppe von Hartmuth Kolb bei Siemens Healthcare in Los Angeles. Das Team entwickelt neue PET-Biomarker, die sich zielgerichtet an CA-IX im hypoxischen Tumorgewebe binden. Im Bild eines Positronen-Emissions-Tomografen lässt sich das hypoxische Gewebe dann durch helles Leuchten erkennen. Somit könnte

## Bluttests sorgen dafür, dass Patienten die richtigen Arzneien bekommen, und kontrollieren den Therapieerfolg.

von Serum-HER-2/neu bei metastasierendem Brustkrebs haben gezeigt, dass bei mit einer Chemotherapie behandelten Patientinnen, deren Therapie anschlug, die HER-2/neu-Konzentration in den ersten drei bis vier Wochen nach der Behandlung sehr schnell absank.“

**Biomarker erkennen Prostatakrebs.** Der HER-2/neu-Test hilft, den Weg zu einer künftigen personalisierten Medizin zu ebnen, einer Medizin, die nach bestimmten Tumor- oder Krankheitstypen differenziert und den Patienten ziel-

man künftig nach der Detektion von CA-IX durch eine Biopsie oder im Serum CA-IX auch in der Bildgebung einsetzen, um einerseits das Ausmaß der Hypoxie im Tumor zu bestimmen, aber auch um eine auf CA-IX basierende Therapie zu überwachen: Derzeit entwickeln mehrere Firmen neue Therapeutika auf der Basis von CA-IX. Bis dieser Marker auf den Markt kommt, dürften aber noch mehrere Jahre vergehen. Der Grund dafür sind die aufwendigen klinischen Studien, die der Zulassung eines neuen Imaging-Biomarkers vorausgehen.



Ein solches Vorgehen hätte entscheidende Vorzüge: In Zukunft könnte der Arzt mit einem preisgünstigen Labortest zunächst das Gewebe oder Serum untersuchen und so jene Patienten identifizieren, die einen hypoxischen Tumor haben. Bei diesen Patienten könnten durch eine CA-IX-Biomarker-gestützte PET-Untersuchung die Lage und die Ausdehnung des hypoxischen Bereichs im Tumor bestimmt werden. Anschließend würde sich eine spezielle und personalisierte Bestrahlungstherapie anbieten oder eine auf CA-IX-basierende Therapie sowie eine Therapiekontrolle durch CA-IX-PET-Imaging. Eine solche Kombination von Labor- und bildgebenden Verfahren würde sicherstellen, dass tatsächlich nur jene Patienten eine teure Therapie und aufwendige bildgebende Untersuchungen erhalten, bei denen dies auch wirklich angebracht



## Dank bildgebender Verfahren trifft die Nadel bei Biopsien der Prostata besser – weitere Eingriffe sind überflüssig.

ist. Zudem wäre die Behandlung für jeden einzelnen Patienten optimiert. Somit könnte Siemens einerseits die Qualität der Patientenversorgung erhöhen und gleichzeitig einen Beitrag zur Steigerung der Effizienz leisten.

**Bessere Bildgebung bei Biopsien.** Auch die Suche nach neuen sicheren Nachweisen für Prostata-Krebs macht Fortschritte. Experten sind sich darin einig, dass der klassische Biomarker – das PSA-Eiweiß – ein unsicheres Maß für die Präsenz eines Tumors ist. Der Wert schwankt enorm und kann auch durch intensives Radfahren oder durch Geschlechtsverkehr in die Höhe getrieben werden. Die Suche nach einer Alternative läuft derzeit auf Hochtouren. „Sicher ist, dass ein einzelner Wert wenig sagt“, konstatiert Dr. Robert Krieg, Leiter der Ge-

schäftsentwicklung und molekularen Bildgebung für Magnetresonanztomographen (MR) bei Siemens in Erlangen. „Um eine Aussage treffen zu können, muss man die Veränderung der PSA-Konzentration über einen längeren Zeitraum beobachten und häufig messen.“

Derzeit wird untersucht, inwieweit spezielle Varianten des PSA-Eiweißes – die f-, t- oder c-PSA-Werte genauere Aussagen zulassen. Eine Trefferquote von 95 Prozent fordern die Mediziner. Der klassische PSA-Marker ist weit davon entfernt. Um sicherzugehen, dass ein Patient tatsächlich Prostatakrebs hat, greifen die Ärzte bislang deshalb fast immer zur Biopsie. Doch die gleicht in der Regel einem Tappen im Dunkeln. Zwar orientiert sich der Arzt bei der Probenahme am Ultraschallbild. Der Tumor aber ist darin kaum zu sehen. Oft muss der Arzt die

Prostata in einer systematischen Biopsie mehrfach beproben, bis er endlich fündig wird – und immer wieder gibt es trotz einer solchen intensiven Untersuchung „falsch negative“ Befunde.

Krieg und seine Kollegen arbeiten deshalb an einem neuen Verfahren, das in Ergänzung zu den neuen PSA-Bluttests zum Einsatz kommen könnte. Dabei handelt es sich um eine Prostata-Untersuchung mit Hilfe eines speziellen MR- Bildgebungsverfahrens. In einer Studie des Martha-Maria-Krankenhauses Nürnberg und des Waldkrankenhauses in Erlangen konnte bereits gezeigt werden, dass die Nadel im MR-Bild den Tumor sehr viel besser trifft, da dieser besser sichtbar ist.

Das neue Verfahren der „dynamischen kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie“, kurz DCE-MRI (*Pictures of the Future*, Frühjahr 2007, S.67) geht noch einen Schritt weiter. Es bestimmt die gut durchbluteten Gewebereiche, wie sie für Tumore typisch sind. Der Arzt hat somit eine deutlich bessere Orientierung als beim Ultraschall. Auch hier gilt also: Neue f-, t- oder c-PSA-Test könnten eine erste Entscheidungshilfe sein, und mit der DCE-MRI könnte der Mediziner dann gründlich nachschauen. Das Ergebnis einer DCE-MRI wird immer in Verbindung mit anderen Techniken bewertet. Die DCE-MRI ist somit ein Bestandteil einer Prostata-MRT, die zudem aus Morphologie, Diffusionsbildgebung und Spektroskopie besteht. Für die Bewertung, ob ein Tumor oder zum Beispiel nur eine Entzündung der Prostata vorliegt, bieten die vier Techniken komplementäre Information. Zweifelsohne sind sie gleichermaßen wichtig. Noch ist auch DCE-MRI in Entwicklung. Doch Beispiele wie HER-2/neu oder Troponin-I-Ultra zeigen, dass die Labordiagnostik die Fahndung nach Krankheiten schon heute tagtäglich erleichtert. ■ **Tim Schröder**

